



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN EL ESMALTE DENTAL EN
PORTADORES SANOS DE VARIANTES EN EL GEN *LAMB3* DEL REGISTRO
NACIONAL DEBRA CHILE COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL**

Camila Pedreros Morales

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

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Susanne Krämer Strenger

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Ana Ortega Pinto

Prof. Dra. Carolina Arriagada Vargas

**Adscrito a Proyecto PRI- ODO 2023/ 05 “Caracterización clínica y
morfológica del odontón con resorción coronaria en pacientes con
Epidermólisis bullosa de la Unión”**

Santiago - Chile

2024



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN EL ESMALTE DENTAL EN
PORTADORES SANOS DE VARIANTES EN EL GEN *LAMB3* DEL REGISTRO
NACIONAL DEBRA CHILE COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL**

Camila Pedreros Morales

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

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Susanne Krämer Strenger

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Ana Ortega Pinto

Prof. Dra. Carolina Arriagada Vargas

**Adscrito a Proyecto PRI- ODO “Caracterización clínica y morfológica del
odontón con resorción coronaria en pacientes con Epidermólisis bullosa
de la Unión”**

Santiago - Chile

2024

DEDICATORIA

Dedicada a todas las personas con epidermólisis bullosa y sus familias.
Por su resiliencia a diario, y por enseñar el verdadero significado del amor
incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi familia, especialmente a mis papás, Carolina y Cristián, por su apoyo incondicional a lo largo de todos estos años, por permitirme estudiar lo que siempre quise y por el sacrificio constante que hicieron para asegurarse de que nunca me faltara nada. A mis hermanas, Fran y Agus, que siempre me escuchan y están levantándome el ánimo con su cariño y palabras de aliento. A Cami, por creer en mi desde el día uno y nunca dudar de que lo iba a lograr, por ser mi primer paciente a ojos cerrados, darme la confianza para seguir y por qué día a día me motiva más, y al resto de mi familia por siempre estar preocupados y pendientes de todo. Agradezco tener la posibilidad de poder celebrar este logro junto a todos ustedes.

A mis amigas y amigos que me dió la Universidad, por las risas y experiencias compartidas, y por el apoyo incondicional en cada desafío durante estos años de Universidad.

A mis tutoras; Dra. Susanne Kramer, Dra. Ana Ortega y Dra. Caro Arriagada, les agradezco por su buena disposición, paciencia y el tiempo que dedicaron a enseñarme, y por permitirme aportar mi granito de arena.

Y cómo no agradecer a las familias que accedieron a participar del estudio y colaboraron con la mejor disposición.

Este logro no hubiese sido posible sin el apoyo de cada uno de ustedes. A todos, mi profundo agradecimiento y cariño.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1. RESUMEN	
2. MARCO TEÓRICO	1
2.1 Epidermólisis bullosa	2
2.1.1 Epidemiología	2
2.1.2 Fundación Debra Chile	3
2.1.3 Etiología	3
2.1.4 Diagnóstico	5
2.1.5 Clasificación de EB	6
2.1.6 Epidermólisis bullosa de la unión	7
2.1.6.1 Manifestaciones clínicas generales de EBU	8
2.1.6.2 Manifestaciones orales de EBU	9
2.1.7 Laminina-332 y EBU	10
2.1.8 LAMB3	11
2.2 Amelogénesis imperfecta	11
2.2.1 Diagnóstico	11
2.2.2 Clasificación	12
2.3 Amelogénesis imperfecta y EBU	15
2.4 Portadores sanos de variantes en el gen LAMB3	16
2.5 Relevancia del estudio	20
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	21
4. MATERIALES Y MÉTODOS	22
4.1 Tipo de estudio	22
4.2 Participantes	22
4.3 Origen de los datos y selección de la muestra	24
4.4 Caracterización de la muestra	24
4.5 Consideraciones éticas	27
4.6 Registro de datos	28
4.7 Examen clínico	33
4.8 Registro fotográfico	34
4.9 Análisis de datos	35
5. RESULTADOS	36

5.1 Descripción de la muestra	36
5.1.1 Distribución de la muestra según sexo	36
5.1.2 Distribución de la muestra por edad	36
5.1.3 Número de participantes evaluados según tipo de dentición	37
5.1.4 Número de dientes evaluados	37
5.1.5 Número de superficies evaluadas	39
5.2 Alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen LAMB3 y el grupo control	40
5.2.1 Alteraciones por participante	40
5.2.2 Alteraciones por diente	40
5.2.3 Alteraciones por tipo de diente	41
5.2.4 Alteraciones por superficie	42
5.2.5 Tipos de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen LAMB3 y el grupo control	44
5.3 Prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen LAMB3 y en el grupo control	51
5.3.1 Prevalencia de alteraciones por participante	51
5.3.2 Prevalencia de alteraciones por diente	51
5.3.3 Prevalencia por tipo de diente	52
5.3.4 Prevalencia por superficie	54
5.4 Prevalencia según tipo de alteración en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen LAMB3 y en el grupo control	55
5.4.1 Prevalencia según tipo de alteración por participante	55
5.4.2 Prevalencia según tipo de alteración por diente	56
5.4.3 Prevalencia según tipo de alteración por superficie	57
5.5 Comparación de prevalencia de alteraciones observadas en el esmalte dental entre portadores sanos de variantes en el gen <i>LAMB3</i> y el grupo control	58
6. DISCUSIÓN	63
7. CONCLUSIÓN	67
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
9. ANEXOS	72

1. RESUMEN

Introducción: La epidermólisis bullosa (EB) es un trastorno genético que se caracteriza por la formación de ampollas por un trauma mecánico mínimo con alteración en la unión dermoepidérmica. Se clasifica en cuatro tipos principales: EB simplex (EBS), EB de la unión (EBU), EB distrófica (EBD) y EB de Kindler (EBK). La EBU se caracteriza por la formación de ampollas dentro de la lámina lúcida en la zona de la membrana basal y se hereda casi exclusivamente con un patrón autosómico recesivo. En Chile, el gen *LAMB3* es responsable de la totalidad de casos de EBU. Todas las personas con EBU presentan defectos en el esmalte dental, principalmente hipoplasia severa generalizada. Recientemente, se han reportado casos donde portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* presentan una amelogénesis imperfecta aislada hipoplásica, sin ningún signo de epidermólisis bullosa.

Objetivo general: Determinar la prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* del registro nacional de Debra Chile comparado con un grupo control.

Material y métodos: Se evaluó un grupo de estudio (n=12) y un grupo control (n=12). Se realizó un examen clínico y un registro fotográfico de cada participante. Se registraron las características del esmalte dental y se calculó la prevalencia de las alteraciones en el esmalte dental por participante, por diente, por tipo de diente y por superficie.

Resultados: La prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en el grupo de estudio fue del 41,67% y 33,33% en el grupo control. Todas las alteraciones observadas se presentaron en dientes permanentes. La alteración más prevalente tanto en el grupo de estudio como en grupo control fue la opacidad de color blanco/crema, con un 33,3% y 25%, respectivamente. Se encontraron hipoplasias localizadas en un 0,72% en el grupo estudio, y un 1,22% en el grupo control. Al comparar los resultados entre el grupo de estudio y el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: Los portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* del registro nacional de Debra Chile presentaron una prevalencia de alteraciones del esmalte dental similar al grupo control. Estas alteraciones no pueden atribuirse a la presencia de variantes en este gen. Ninguno de los participantes presentó una amelogénesis imperfecta hipoplásica.

2. MARCO TEÓRICO

Introducción

Los trastornos genéticos que provocan fragilidad de la piel se caracterizan por anomalías estructurales que reducen la resistencia de la piel frente a estímulos mecánicos. Dependiendo de la ubicación del defecto molecular y estructural de la piel, las manifestaciones clínicas pueden incluir ampollas, erosiones, úlceras, heridas o cicatrices (Has y cols., 2020).

La epidermólisis bullosa (EB) pertenece a este grupo de trastornos genéticos con fragilidad de la piel. Se caracteriza por la formación de ampollas por un trauma mecánico mínimo con alteración en la unión dermoepidérmica. Se clasifica en cuatro tipos principales: EB simplex (EBS), EB de la unión (EBU), EB distrófica (EBD) y EB de Kindler (EBK). Los datos epidemiológicos indican que EBU es menos común que EBS y EBD (Has y cols., 2020).

La EBU se caracteriza por la formación de ampollas dentro de la lámina lúcida en la zona de la membrana basal (unión de la epidermis y la dermis). Este tipo de EB se hereda casi exclusivamente con un patrón autosómico recesivo (Bardhan y cols., 2020). Es heterogénea molecularmente y se produce por variantes bialélicas en genes que codifican para proteínas estructurales involucradas en el anclaje de los queratinocitos basales a la membrana basal, como el colágeno tipo XVII (*COL17A1*), laminina-332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*), integrina $\alpha 6\beta 4$ (*ITGA6* y *ITGB4*) y la subunidad de la integrina $\alpha 3$ (*ITGA3*) (Bardhan y cols., 2020). En Chile, el gen *LAMB3* es responsable de la totalidad de casos de EBU (Fuentes y cols., 2017).

Los genes que causan EBU son críticos para la formación normal del esmalte dental (Wright y cols., 2010). Todas las personas con EBU presentan defectos en el esmalte dental, que van desde fosas hasta hipoplasia generalizada (Bardhan y cols., 2020).

Actualmente, se han reportado casos donde portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* presentan una amelogénesis imperfecta aislada hipoplásica, con esmalte irregular, más delgado, con fosas y sin ningún signo de epidermólisis bullosa (Bloch- Zupan y cols., 2023).

2.1 Epidermólisis bullosa

La epidermólisis bullosa es un grupo de trastornos hereditarios determinados genéticamente, que se caracterizan por la fragilidad de la piel y de las mucosas, lo que produce ampollas mucocutáneas, erosiones y úlceras secundarias a traumatismos leves (Has y cols., 2020). Las lesiones cutáneas pueden volverse crónicas cuando el trauma mecánico es permanente o recurrente (Mariath y cols., 2020).

Se describen cuatro tipos principales de epidermólisis bullosa hereditaria en función del plano de fragilidad ultraestructural y la formación de ampollas, lo que refleja qué anomalía se encuentra presente (Bardhan y cols., 2020):

1. EB Simplex (EBS)
2. EB de la unión (EBU)
3. EB distrófica (EBD)
4. EB de Kindler (EBK)

La gravedad de la enfermedad varía dentro y entre los principales tipos, y refleja la extensión de la enfermedad cutánea y complicaciones extra cutáneas, así como el riesgo de mortalidad temprana (Bardhan y cols., 2020).

2.1.1 Epidemiología

Los datos epidemiológicos que provienen de un estudio transversal y longitudinal de 16 años que se realizó en Estados Unidos, mostró que la prevalencia e incidencia fueron de 11,1 por millón de habitantes y 19,6 por millón de nacidos vivos, respectivamente. Un registro en curso en Australia, que ha estado inscribiendo pacientes desde el 2006, ha informado datos que concuerdan con los entregados por Estados Unidos. También se han informado datos de prevalencia similares en Noruega, Canadá, Italia y Croacia (Bardhan y cols., 2020).

En Chile, sólo existe un centro de referencia de EB, el Centro Debra Chile, que recopila el número de pacientes y contiene la base de datos nacional de EB. La prevalencia nacional fue de 9,6 casos por millón de habitantes y la incidencia nacional fue de 23,7 casos por millón de nacidos vivos durante el período 2000-2022. Se observaron disparidades regionales notables, ya que tres de las dieciséis regiones del país no informaron casos (Palisson y cols., 2024).

2.1.2 Fundación Debra Chile

Es una organización sin fines de lucro, con el objetivo de dar apoyo, educación y atención médica de diferentes especialistas a todos los pacientes chilenos portadores de EB, sin distinción de edad, sexo, nivel socioeconómico ni educacional. Tienen la misión de mejorar la calidad y expectativas de vida a los pacientes con EB mediante la entrega de un tratamiento médico integral y apoyo psicosocial, junto con colaborar en la búsqueda de la cura definitiva de la EB. Su visión es procurar que los pacientes que en Chile sufren EB cuenten con un tratamiento de alto estándar y logren insertarse en la sociedad (Debra Chile).

2.1.3 Etiología

La fragilidad mucocutánea de la epidermólisis bullosa se debe a variantes en uno de los genes que codifica para las proteínas involucradas en la adhesión de los queratinocitos epidérmicos y la zona de la membrana basal. Se han descrito al menos 20 genes involucrados en la síntesis de las proteínas de la membrana basal. Variantes en cualquiera de estos 20 genes puede manifestarse clínicamente como una epidermólisis bullosa hereditaria (Has y cols., 2020; Polizzi y cols., 2022). Estos genes codifican para las proteínas estructurales que forman parte de la membrana basal y son las encargadas de mantener la estabilidad mecánica de la piel y mucosas (Has y cols., 2019).

2.1.3.1 Estructura de la membrana basal

Para entender la base molecular de los diferentes tipos de epidermólisis bullosa es necesario conocer la zona de adhesión dermoepidérmica de la membrana basal (ZMB) que proporciona integridad fisiológica a la asociación de la epidermis con la dermis subyacente (Uitto y cols., 2005)(Figura 1).

La membrana basal está constituida por una lámina lúcida y una lámina densa, que se asocia con varios complejos de unión, incluyendo hemidesmosomas, es decir, estructuras transmembrana que se extienden desde el compartimiento intracelular de los queratinocitos basales a la lámina lúcida en la parte superior de la membrana basal dermoepidérmica. La porción intracelular de los hemidesmosomas se conecta con la red de filamentos intermedios de queratina, mientras que en el medio extracelular interactúan con los filamentos de anclaje, estructuras similares a hilos que atraviesan la lámina lúcida y se concentran bajo los hemidesmosomas. En la parte inferior de la zona de unión dermoepidérmica, se encuentran las fibrillas de anclaje, estructuras que se extienden desde la lámina densa de la parte inferior de la membrana basal hasta la dermis papilar (Uitto y cols., 2005).

La caracterización molecular de la membrana basal reveló la presencia de una serie de macromoléculas que constituyen los complejos de unión reconocibles estructuralmente. Entre ellas están:

1. Los hemidesmosomas están constituidos por al menos 4 proteínas distintas que incluyen:
 - a. Antígeno penfigoide ampolloso de 230 kDa (*BPAG1*), un miembro de la familia de proteínas plaquinas.
 - b. Antígeno penfigoide ampolloso de 180 kDa (*BPAG2*), una proteína colágena transmembrana, también conocida como colágeno tipo XVII (*COL17A1*).
 - c. Integrina transmembrana $\alpha 6\beta 4$, que contribuye al anclaje de los queratinocitos basales a la membrana basal subyacente.
 - d. Plectina, una molécula de adhesión grande (~ 500 kDa) con diversas funciones de unión.

2. Los filamentos de anclaje consisten en laminina-332, una proteína compuesta de tres subunidades de polipéptidos ($\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$).
3. Las fibrillas de anclaje consisten en colágeno tipo VII, que está codificado por un gen complejo de 118 exones (*COL7A1*) (Uitto y cols., 2005).

Estas macromoléculas forman una red continua que asegura la asociación estable de la epidermis con la dermis subyacente, por lo que las variantes genéticas que conducen a la ausencia de uno de los componentes de la membrana basal o síntesis alteradas de proteínas podrían resultar en fragilidad de la piel en la unión dermoepidérmica y ampollas, como se observa en los diferentes subtipos de epidermólisis bullosa (Uitto y cols., 2005).

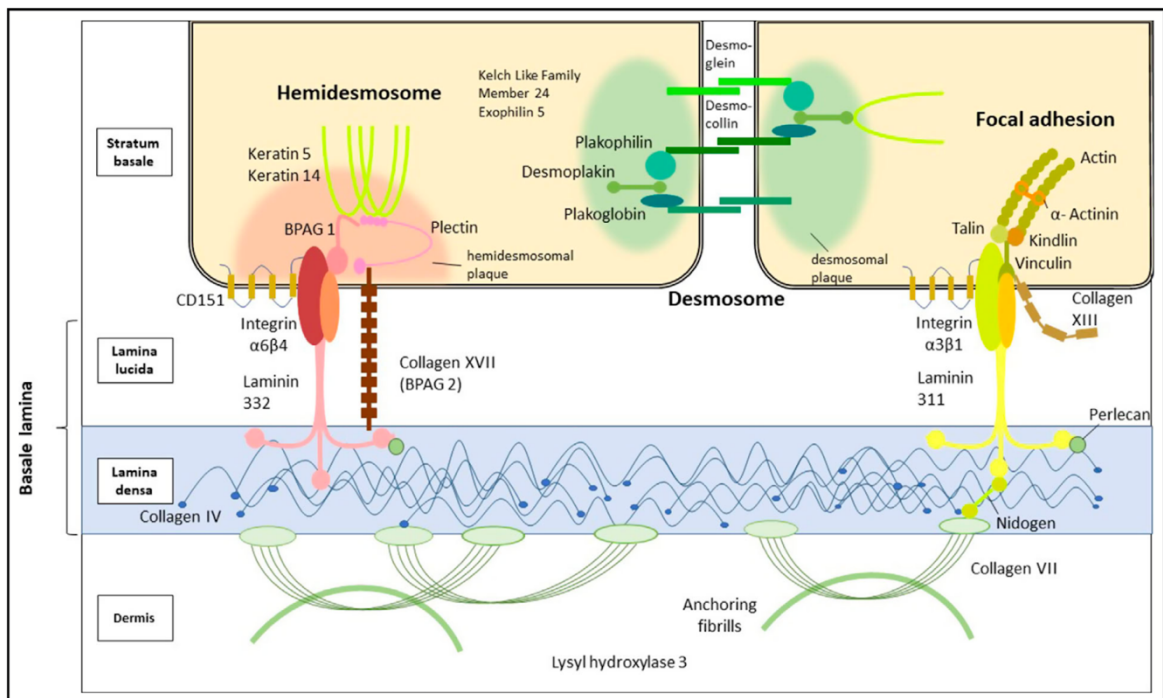


Figura 1. Representación esquemática de las estructuras de adhesión intraepidérmica y dermoepidérmica con proteínas relevantes para la epidermólisis bullosa (Extraída de Has y cols., 2020).

2.1.4 Diagnóstico

Si existe sospecha de epidermólisis bullosa, se debe realizar un mapeo de antígenos por inmunofluorescencia (MIF), un diagnóstico genético molecular y microscopía electrónica de transmisión. Acompañado de un examen dermatológico (Has y cols., 2020 (2)).

Las manifestaciones iniciales de epidermólisis bullosa pueden presentarse al momento del nacimiento o durante la infancia, con ampollas y fragilidad de la piel. El diagnóstico suele ser difícil en esta etapa, particularmente sin antecedentes familiares de la enfermedad (Bardhan y cols., 2020). En casos de sospecha en recién nacidos se recomienda realizar MIF, ya que ofrece resultados más rápidos. Un diagnóstico preciso permite un pronóstico temprano de la gravedad de la enfermedad, toma de decisiones para el tratamiento, asesoramiento genético para el paciente y su familia, vigilancia a largo plazo y manejo de posibles complicaciones (Has y cols., 2020).

2.1.5 Clasificación de la EB

La clasificación de la EB es compleja, ya que la variante de un mismo gen puede heredarse de forma autosómica dominante o recesiva, y puede dar fenotipos clínicos distintos (Has y cols., 2020).

En 2020, se publicó un consenso sobre la clasificación para epidermólisis bullosa que se basa en los siguientes principios:

- Nivel en el que se desarrollan las ampollas: Intra epidérmico (EB simplex), dentro de la membrana basal (lámina lúcida) (EB de la unión), debajo de la membrana basal (EB distrófica), y de patrón mixto (EB Kindler).
- Características fenotípicas clínicas presentes: Según su distribución (localizada, intermedia o generalizada) y la gravedad de la afectación cutánea y extracutánea.
- Modo de transmisión: Mediante análisis genéticos se determina el patrón de herencia (autosómico dominante o recesivo).

Estos tres parámetros clínicos y moleculares en su conjunto permiten la subclasificación de cada paciente en los distintos subtipos de EB (Has y cols., 2020).

2.1.6 Epidermólisis bullosa de la unión (EBU)

Se caracteriza por la formación de ampollas dentro de la lámina lúcida en la zona de la membrana basal. Este tipo de epidermólisis bullosa se hereda casi exclusivamente con un patrón autosómico recesivo (Bardhan y cols., 2020).

Los datos epidemiológicos indican que la EBU es menos común que EBS y EBD (Has y cols., 2020), de hecho, se considera como la forma más rara de la enfermedad (Mariath y cols., 2020). En Chile, tiene una prevalencia de 0,6 por millón de habitantes, y una incidencia de 5 por millón de nacidos vivos, y tienen una edad media de supervivencia de 7 años (Palisson y cols., 2024).

Es heterogénea molecularmente y se produce por variantes bialélicas en 7 genes que codifican para proteínas estructurales involucradas en el anclaje de los queratinocitos basales a la membrana basal, como el colágeno tipo XVII (*COL17A1*), laminina-332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*), integrina $\alpha6\beta4$ (*ITGA6* y *ITGB4*) y la subunidad de la integrina $\alpha3$ (*ITGA3*) (Bardhan y cols., 2020). En Chile, el gen *LAMB3* es responsable de la totalidad de casos de EBU (Fuentes y cols., 2017).

La gravedad de la fragilidad cutánea y de las mucosas refleja el grado de deficiencia de la proteína respectiva. Se menciona que pequeñas cantidades de proteínas parcialmente funcionales pueden reducir la gravedad del fenotipo (Bardhan y cols., 2020).

Las variantes patogénicas que conducen a la ausencia de laminina 332 o integrina $\alpha6\beta4$ se asocian con letalidad temprana, mientras que la mayoría de variantes patogénicas de *COL17A1* dan como resultado la ausencia de colágeno tipo XVII, y se asocian con fenotipos menos severos (Has y cols., 2020).

Los dos subtipos principales de EBU son: EBU intermedia y EBU severa. La gravedad entre los dos subtipos principales varía considerablemente. La EBU intermedia presenta una distribución generalizada de ampollas, que al curar dejan una sutil atrofia e hipopigmentación en los sitios de la lesión. También se pueden encontrar manifestaciones como alopecia y distrofia o ausencia de uñas, en diferentes niveles de gravedad, así como afectación extra cutánea de córnea,

laringe y tracto urinario (Mariath y cols., 2020). La EBU severa, por su parte, generalmente se asocia con letalidad temprana entre los primeros 6 y 24 meses de vida (Has y cols., 2020).

La clasificación de EBU también reconoce otros subtipos y trastornos sindrómicos menos comunes, como, EBU localizada, EBU inversa, EBU de inicio tardío, síndrome laringo- ónico- cutáneo (Síndrome LOC), EBU con atresia pilórica y EBU con enfermedad pulmonar y síndrome nefrótico (Has y cols., 2020).

Las proteínas transcritas a partir de los genes involucrados en EBU, participan en la adhesión de las células epiteliales, tanto en mucosa oral como en el desarrollo dental. Los genes que causan los subtipos de EBU son críticos para la formación del diente, ya que estos producen proteínas que intervienen en la adhesión celular del epitelio odontogénico que da origen a los ameloblastos. Los ameloblastos secretan una matriz extracelular, que mantiene el contacto y la adhesión de los ameloblastos adyacentes, y que permite la mineralización normal del diente, por lo tanto, cuando se produce una alteración en la adhesión celular de los ameloblastos se producen defectos en el esmalte dental (Wright y cols., 2010).

2.1.6.1 Manifestaciones clínicas generales de EBU

Las ampollas y las erosiones pueden ocurrir como resultado de un trauma, pero también pueden surgir espontáneamente, y pueden verse exacerbadas por la sudoración y climas más cálidos (Schaffer y cols., 1992).

Entre las manifestaciones clínicas generales se pueden encontrar (Bardhan y cols., 2020):

- Complicaciones gastrointestinales: Estenosis esofágica, reflujo gastroesofágico, atresia pilórica y constipación.
- Musculoesquelético: Distrofia muscular, pseudosindactilia, osteopenia y osteoporosis.
- Compromiso nutricional, como deficiencia de vitaminas y minerales, proporcional a la severidad de la EB.
- Anemia.
- Cardiovascular: Miocardiopatía dilatada.

- Alteraciones en ojos, oídos, nariz y garganta.

2.1.6.2 Manifestaciones orales de EBU

Las personas con EBU presentan manifestaciones orales en tejidos blandos, como en tejidos duros. A nivel de la mucosa oral la fragilidad es variable, pero siempre está acompañada de ampollas y úlceras (Wright y cols., 2010).

Dentro de las manifestaciones orales en personas con EBU encontramos:

- Compromiso del tejido perioral y perinasal. Estas lesiones se encontraron en todos los pacientes con EBU severa.
- Microstomía.
- Compromiso de tejidos blandos intraorales, como ampollas o áreas de tejido de granulación.
- Compromiso de tejidos duros, como, por ejemplo, amelogénesis imperfecta. El tipo o gravedad de los defectos en el esmalte dental varía entre individuos.
- Alteración en la erupción dental. Dientes anteriores y/o posteriores pueden verse afectados y podría estar relacionado con la hiperplasia gingival que se ha informado en el 50% de los pacientes.

El compromiso del tejido perioral suele estar relacionado con el desarrollo de microstomía y una disminución de la movilidad de los tejidos periorales (Wright y cols., 1991).

Con respecto al compromiso de tejidos duros, todas las personas con EBU presentan alteraciones en el desarrollo del esmalte dental (Wright y cols., 1993). Estas alteraciones van desde fosas hasta hipoplasia generalizada, que se produce debido a una mala adhesión del epitelio odontogénico del que derivan los ameloblastos, los responsables de la mineralización normal del diente, por lo que la pérdida de adhesión entre ameloblastos produce anomalías en el esmalte (Bardhan y cols., 2020).

Algunos autores sugieren que la hipoplasia generalizada del esmalte es una característica patognomónica de la EBU, y afecta de manera similar la dentición temporal y permanente. Debido a los defectos que presentan en el esmalte dental,

también presentan un mayor riesgo de desarrollar caries dental (Wright y cols., 2010).

2.1.7 Laminina-332 y EBU

La laminina-332 es una proteína que está compuesta por 3 subunidades $\alpha 3$, $\beta 3$ y $\gamma 2$ (Kim y cols., 2013). Es secretada extracelularmente por los queratinocitos basales y forma los filamentos de anclaje en la lámina lúcida, que representa un componente integral de la membrana basal epidérmica (Bardhan y cols., 2020). Esta proteína es un componente esencial de la unión dermoepidérmica, una zona de la membrana basal, que proporciona la integridad a la piel y resistencia a las fuerzas mecánicas externas. Además, desempeña un papel fundamental en la adhesión epidérmica, en la supervivencia celular, migración y regeneración, por lo que una variante en los genes *LAMA3*, *LAMB3* o *LAMC2*, que codifican para las cadenas $\alpha 3$, $\beta 3$ y $\gamma 2$, respectivamente, puede anular o alterar todas estas funciones (Kiritsi y cols., 2013).

Debido a que la laminina-332 se encuentra presente en múltiples membranas basales, como las de la córnea, riñón, pulmón, timo, cerebro y tracto gastrointestinal; los defectos en esta proteína generan manifestaciones extra cutáneas en todos estos órganos (Bardhan y cols., 2020).

A nivel dental, la laminina-332 está implicada en la adhesión de los ameloblastos a la matriz del esmalte y en su diferenciación durante el proceso de amelogénesis, por lo que una alteración en su estructura resulta en alteraciones en la estructura del esmalte dental (Smith y cols., 2017). Estas alteraciones se pueden manifestar en el desarrollo de la morfología de las cúspides del esmalte (presencia anormal de múltiples estructuras similares a cúspides) y la estructura del esmalte prismático en esmalte inicialmente secretado (Smith y cols., 2019).

2.1.8 LAMB3

Es un gen ubicado en el cromosoma 1q32 que contiene 23 exones y su traducción resulta en un polipéptido de 1172 aminoácidos. Se han detectado más de 80 variantes distintas, y la mayoría de estas llevan a codones de término prematuro, fallas en la síntesis de proteínas o formación de polipéptidos alterados (Kiritsi y cols., 2013).

El estudio epidemiológico de epidermólisis bullosa en Chile describe que el 100% de los pacientes con diagnóstico molecular de EBU presentan variantes en este gen (Fuentes y cols., 2017).

2.2 Amelogénesis imperfecta

La amelogénesis imperfecta (AI) es un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas de baja prevalencia en el que se ve alterado el desarrollo del esmalte dental (Smith y cols., 2017). Estas alteraciones se producen durante el proceso de formación del esmalte dental; la amelogénesis; y puede verse afectada alguna de sus etapas, secreción, transición y maduración (Crawford y cols., 2007).

El esmalte dental es un tejido altamente mineralizado y organizado con cristales de hidroxiapatita. La formación de esta estructura está rigurosamente controlada por los ameloblastos mediante la interacción de una serie de moléculas de matriz orgánica, como la enamulina (*ENAM*), amelogenina (*AMELX*), ameloblastina (*AMBN*), amelotina (*AMTN*), una variedad de enzimas y metaloproteinasas de matriz (Crawford y cols., 2007).

2.2.1 Diagnóstico

Si existe sospecha de amelogénesis imperfecta, primero se debe descartar la presencia de factores extrínsecos que pudieran estar generando alteraciones del esmalte dental (Wright y cols., 2011).

Se debe dilucidar el patrón de herencia, reconocer el fenotipo de AI y hacer una correlación con la formación de los dientes afectados para poder descartar alteraciones del desarrollo como, por ejemplo, patrones de hipomineralización incisivo-molar (HIM) (Crawford y cols., 2007).

2.2.2 Clasificación

La clasificación se basa en la variabilidad fenotípica de la amelogénesis imperfecta, en la información genotípica para distinguir entre formas de AI, y por último, la forma en la que afecta a las personas con AI y a sus familias (Aldred y cols., 2003).

Criterios:

1. Patrón de herencia
 - Autosómico dominante
 - Autosómico recesivo
 - Ligado al cromosoma X
 - Casos aislados
2. Fenotipo
 - Descripción de:
 - Características clínicas
 - Características radiográficas
 - Otros hallazgos relevantes
3. Base molecular/genética
 - Localización de:
 - Cromosoma
 - Locus
 - Mutación
4. Resultado bioquímico
 - Resultado de la mutación

2.2.2.1 Fenotipos de amelogenesis imperfecta

La amelogenesis imperfecta por lo general afecta a todos los dientes de la dentición temporal y dentición permanente, y tiene diferentes manifestaciones clínicas (Poulter y cols., 2014).

Según la naturaleza fenotípica del defecto del esmalte se pueden clasificar en (Figura 2):

- AI hipoplásica
- AI hipomineralizada
- AI mixta

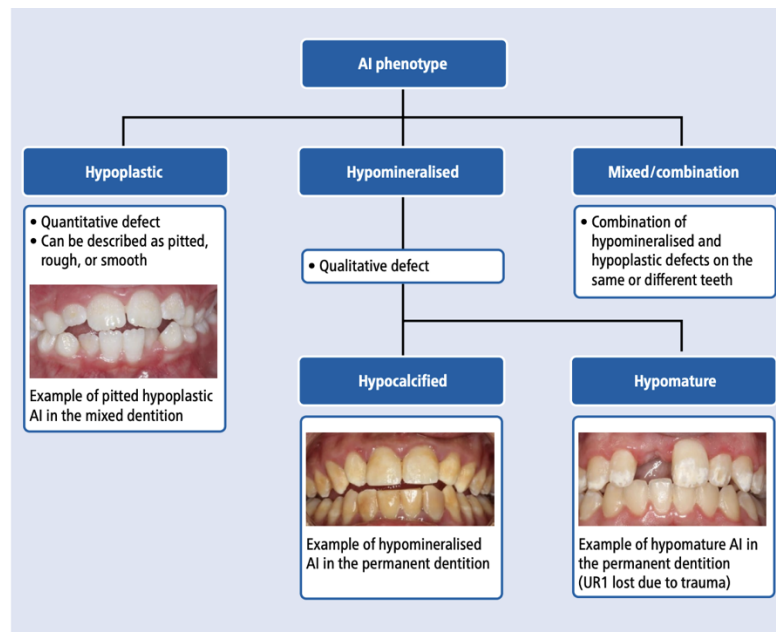


Figura 2. Clasificación fenotípica de amelogenesis imperfecta (Extraída de Lyne y cols., 2021).

La amelogenesis imperfecta hipoplásica es un defecto cuantitativo, es decir, un esmalte más delgado, con fosas o surcos, o en casos extremos la ausencia total de éste. Es el resultado de una falla durante la etapa secretora de la matriz del esmalte. Existen diferentes formas de AI hipoplásica, entre ellas encontramos, autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X (Bloch- Zupan y cols., 2023).

En AI hipoplásicas se pueden encontrar fosas, surcos verticales y horizontales, superficie rugosa, puede haber diastemas, coronas pequeñas, dientes multicuspidados, perlas de esmalte en el tercio cervical y erupción parcial de dientes temporales y permanentes acompañado de tejido gingival hiperplásico (Crawford y cols., 2007; Smith y cols., 2019).

La amelogénesis imperfecta hipomineralizada corresponde a un defecto cualitativo, caracterizada por alteraciones de color que van desde un blanco-opaco, amarillo o anaranjado- pardo, además de sensibilidad dentaria frente a estímulos térmicos y mecánicos (Smith y cols., 2017; Bloch- Zupan y cols., 2023).

La AI hipomineralizada puede dividirse en hipomadura e hipocalcificada. La AI hipomadura se produce por defectos en la etapa de maduración de la amelogénesis. Radiográficamente, el esmalte en este tipo de AI presenta una radiopacidad similar a la dentina. En cambio, la AI hipocalcificada se produce por un transporte insuficiente de iones de Calcio hacia el esmalte en desarrollo, que provoca la formación de un esmalte más blando, aunque inicialmente el esmalte tiene un espesor normal, se pierde rápidamente durante la función normal. Al momento de la erupción, el esmalte es de color amarillo/anaranjado. En este tipo de AI el esmalte presenta una radiopacidad menor que la dentina (Smith y cols., 2017; Adorno y cols., 2019).

Aunque la amelogénesis imperfecta hipoplásica se ha descrito anteriormente como el subtipo más prevalente, en Chile no es así. Según un estudio realizado por Adorno y cols., (2019) que evaluó a 41 familias diagnosticadas con amelogénesis imperfecta de distintos tipos, se determinó que el subtipo más prevalente en Chile, fue AI hipomadura (43%), seguido de AI hipoplásica (25%), AI hipomadura/hipoplásica (21%), AI hipocalcificada (7%) y AI hipocalcificada/hipoplásica (4%) (Adorno y cols., 2019).

2.2.2.2 Base genética de amelogénesis imperfecta

La amelogénesis imperfecta puede presentarse de forma aislada o asociada con otros signos y síntomas en un síndrome (Crawford y cols., 2007). Se han asociado más de 70 genes a amelogénesis imperfecta aislada o sindrómica (Bloch- Zupan y cols., 2023).

Los genes cuyas alteraciones están relacionadas con amelogénesis imperfecta pueden dividirse en tres grupos según su manifestación clínica. En primer lugar, se encuentran los genes cuyas variantes provocan únicamente AI aislada, como por ejemplo, *ENAM* y *FAM83H*. *ENAM* es un gen específico de los dientes y el fenotipo causado por variantes en este gen se limita al esmalte dental. En segundo lugar, están los genes que dependiendo del patrón de herencia, pueden generar AI aisladas o AI sindrómicas, como por ejemplo, los genes que codifican para laminina-332. Por último, están los genes cuya variante siempre produce AI sindrómica (Kim y cols., 2013; Smith y cols., 2019).

Entonces, genéticamente, la amelogénesis imperfecta se puede clasificar en:

- AI aislada
- AI aislada o sindrómica
- AI sindrómica

Un claro ejemplo de amelogénesis imperfecta sindrómica es la epidermólisis bullosa de la unión, un conjunto de trastornos hereditarios recesivos que se caracterizan por la fragilidad de la piel, mucosas y la presencia de amelogénesis imperfecta (Kim y cols., 2013).

2.3 Amelogénesis imperfecta y EBU

Como se mencionó anteriormente, la hipoplasia generalizada del esmalte es una característica patognomónica de EBU y afecta de manera similar tanto la dentición temporal como la dentición permanente (Wright y cols., 2010).

Se han informado casos de EBU con defectos en el esmalte dental bien descritos en variantes de *COL17A1*, *ITGB4*, y genes que codifican para laminina-332, como

LAMB3 (Kim y cols., 2013). Tanto la laminina-332, como el colágeno XVII son cruciales en la diferenciación de ameloblastos y la formación del esmalte, por lo que sus variantes dan lugar a defectos en el esmalte, como hipoplasias, fosas, asperezas o surcos (Yuen y cols., 2012).

En un estudio realizado por Wright y cols., (1993), se observó que la gravedad de los defectos en el esmalte dental en personas con EBU variaba entre dientes, como entre individuos. El 66,7% de los casos mostró hipoplasia generalizada del esmalte, de textura áspera y con fosas, mientras que el otro 33,3% presentó adelgazamiento generalizado y/o surcos en el esmalte. En pacientes con EBU severa, las áreas de esmalte hipoplásico eran considerablemente más extensas.

2.4 Portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3*

En la actualidad se han reportado casos donde portadores heterocigotos de variantes en el gen *LAMB3* presentan una amelogénesis imperfecta aislada hipoplásica con un esmalte irregular, más delgado, con fosas y sin ningún signo de epidermólisis bullosa (Bloch- Zupan y cols., 2023). Un solo alelo defectuoso en un gen que causa EBU puede manifestarse como amelogénesis imperfecta autosómica dominante con poca o ninguna fragilidad de la piel aparente, y se han informado casos de AI autosómica dominante en portadores heterocigotos de variantes en el gen *LAMB3*, que en estado homocigoto genera EBU. El esmalte en estos casos era hipoplásico, con surcos profundos y fosas, tanto en dentición temporal como permanente (Kim y cols., 2013).

En el estudio de Kim y cols., (2013), se evaluaron dos familias, una de Turquía y la otra de Irán, y se demostró que dos variantes en el gen *LAMB3* cuando se presentaban en estado heterocigoto, podían causar AI autosómica dominante sin ningún signo de fragilidad en la piel. En ambas familias existía un fenotipo de esmalte hipoplásico irregular (Figura 3).

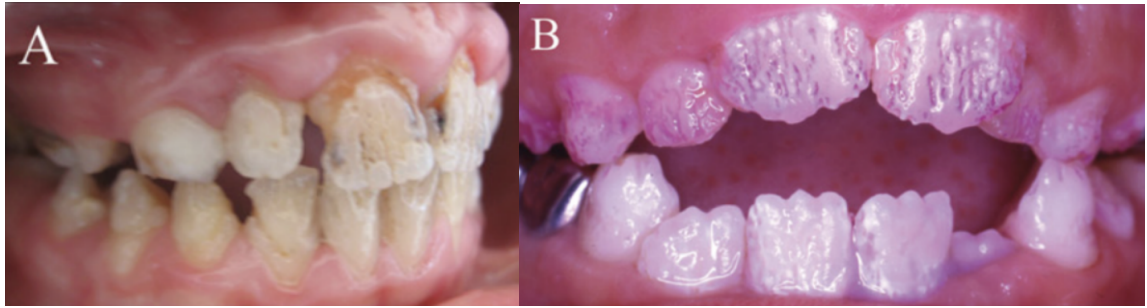


Figura 3. Fotografías clínicas de la familia 1 y 2. (A) Hipertrofia gingival e hipoplasia grave generalizada del esmalte con fosas y surcos profundos, a menudo orientados verticalmente.(B) La superficie del esmalte tiene fosas hipoplásicas y surcos lineales, en su mayoría en orientación vertical, que se resaltan mediante una solución reveladora aplicada a las superficies labiales superiores. No hay signos de hipertrofia gingival (Extraída y adaptada de Kim y cols., 2013).

Kim y cols., (2016) publicó el reporte de un caso de una familia con amelogenénesis imperfecta con un patrón único de esmalte hipoplásico irregular con fosas y surcos. Ambos padres estaban sanos sin ninguna condición sistémica. Su hijo, de 6 años, no tenía antecedentes de enfermedades sistémicas ni patologías cutáneas, pero presentaba un esmalte hipoplásico irregular con fosas y surcos en todas las superficies de sus molares temporales, pero no en sus dientes anteriores (Figura 4 A). Incluso los segundos molares temporales tenían la forma de su corona alterada como resultado de una hipoplasia severa del esmalte (Figura 4B-E). En las imágenes radiográficas, el delgado esmalte mostró un claro contraste con la dentina subyacente, lo que indica que la mineralización no se vio gravemente afectada. Los dientes en desarrollo también presentaban características de esmalte hipoplásico irregular (Figura 4 F). Con base en la apariencia clínica del esmalte hipoplásico acompañado de fosas y surcos irregulares, se seleccionó el gen *LAMB3* para el estudio genético, y el resultado identificó con éxito una nueva variante en el gen *LAMB3*.

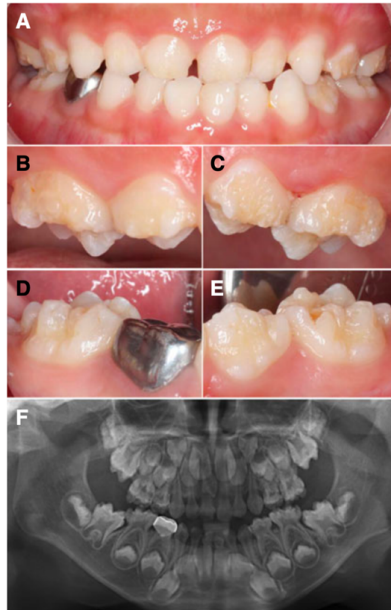


Figura 4. Fotografías clínicas y radiografía panorámica. (A) Fotografía clínica frontal. (B-E) Fotografía que muestra superficie oclusal y vestibular de molares temporales. Todas las superficies presentan esmalte hipoplásico irregular con fosas y surcos. La forma de la corona, especialmente del segundo molar temporal, está alterada como resultado de una hipoplasia severa del esmalte. (F) Radiografía panorámica. El esmalte hipoplásico irregular muestra un marcado contraste con la dentina subyacente, lo que indica que la mineralización del esmalte no se ve afectada. El esmalte de los dientes en desarrollo también presenta hipoplasia irregular (Extraída de Kim y cols., 2016).

Por otro lado, un estudio realizado por Smith y cols., (2019) demostró que 2 variantes en el gen *LAMB3* pueden causar amelogenesis imperfecta hipoplásica en ausencia de anomalías cutáneas. Se reportaron 2 familias con amelogenesis imperfecta con grados variables de hipoplasia, y dentro de sus hallazgos se encontró que los dientes de quienes presentaban variaciones en el gen *LAMB3* tenían cúspides accesorias con una capa hipoplásica y variable de esmalte, tenían más fosas y presentaban un surco que separa el esmalte oclusal del cervical (Figura 5).

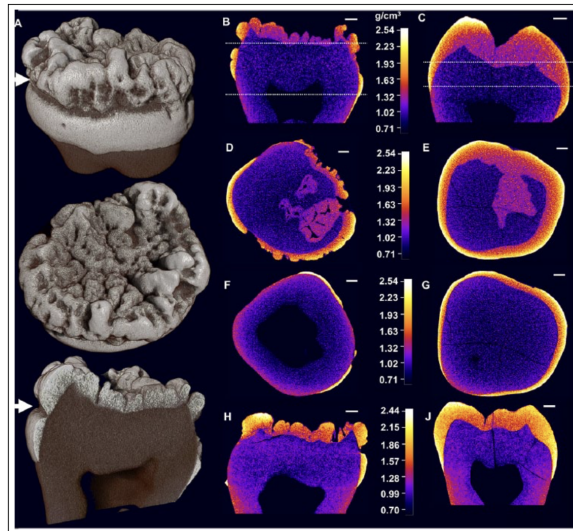


Figura 5. Tomografía computarizada (TC) de rayos X de alta resolución calibrados con gráficos de colores falsos. (A) La reconstrucción tridimensional por TC del diente 1 de paciente con variación en el gen *LAMB3* muestra la multitud de cúspides y el surco que rodea la corona y separa el esmalte en oclusal y cervical (flechas blancas) (B, C, H, J) Vistas longitudinales de cada diente. Las líneas de puntos en los paneles B y C indican las posiciones de las vistas transversales a través del esmalte coronal y cervical que se muestran en los paneles D a G. Vistas transversales a través del esmalte coronal (D, E) y (F,G) esmalte cervical. A, B, D, F: diente *LAMB3* 1. C, E, G: diente control 1. H: diente *LAMB3* 2. J: diente de control 2 (Extraída de Smith y cols., 2019).

Los padres biológicos de una persona con epidermólisis bullosa, así como sus hermanos biológicos, pueden ser remitidos a un centro de diagnóstico para realizar pruebas de estado de portador, cuando se ha confirmado la variante de secuencia genética en el caso índice (Has y cols., 2020).

La segregación de variantes patogénicas de los padres y otros miembros de la familia es importante para comprender el patrón de herencia (autosómico recesivo o dominante, de Novo) y la evaluación de riesgos para futuros embarazos. Es posible que la enfermedad reaparezca en la familia, incluso si el riesgo calculado es bajo (Has y cols., 2020).

Operacionalmente para el presente estudio se definirá como **portador sano** a las personas heterocigotas para variantes en el gen *LAMB3* que no presentan signos cutáneos de EB, y quienes serán estudiados para determinar si presentan o no signos odontológicos.

2.5 Relevancia del estudio

Se ha evidenciado que existen diversas alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en los genes que codifican para EBU. Sin embargo, no existe ningún estudio enfocado a la prevalencia clínica de alteraciones del esmalte dental, como, surcos horizontales o verticales, fosas, decoloraciones y cúspides accesorias.

Si bien en la etiopatogenia de EBU están involucrados los tres genes que codifican para laminina-332 y el gen del colágeno XVII, el presente estudio se centrará únicamente en pacientes portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3*, dado que la totalidad de casos de EBU en Chile se debe a variantes en dicho gen.

Este tipo de estudio contribuirá al conocimiento sobre la relación entre las variantes en el gen *LAMB3*, y el tipo de alteraciones en el esmalte dental. Determinar la prevalencia de estas alteraciones en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* puede ayudar a evaluar el riesgo en otros miembros de la familia, permitiendo un monitoreo y un manejo preventivo adecuado. Además, la detección temprana de este tipo de alteraciones puede facilitar un diagnóstico más preciso y tratamientos personalizados, mejorando la calidad del cuidado oral.

Los datos obtenidos pueden ser útiles para desarrollar protocolos clínicos y guías prácticas que permitan llevar a cabo un examen clínico más detallado y enfocado en este tipo de alteraciones del esmalte dental, las cuales pueden estar asociadas a variaciones genéticas que pueden resultar en enfermedades, como, epidermólisis bullosa de la unión en la descendencia.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

Portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* del registro nacional de Debra Chile presentan alteraciones en el esmalte dental.

3.2 Objetivos

Objetivo general

Determinar la prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* del registro nacional de Debra Chile comparado con un grupo control.

Objetivos específicos

- Describir las alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y en el grupo control.
- Determinar la prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y en el grupo control.
- Comparar la prevalencia de alteraciones en el esmalte dental entre portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y el grupo control.

* **Definición operacional de portador sano:** Personas heterocigotas para variantes en el gen *LAMB3* que no presentan signos cutáneos de EB.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Este es un estudio observacional y descriptivo en el cual se determinó la prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* del registro nacional de Debra Chile comparado con un grupo control.

4.2 Participantes

4.2.1 Universo

El universo de este estudio son los familiares directos de personas con EBU diagnosticados genéticamente como portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* en el registro nacional de Debra Chile.

4.2.2 Muestra

Grupo estudio

Compuesto por familiares directos de personas con EBU diagnosticados genéticamente como portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* en el registro nacional de Debra Chile.

Para fines de este estudio se consideró como familiar directo a mamá, papá y hermanos/as de personas diagnosticadas con EBU.

Grupo control

Compuesto por pacientes evaluados y atendidos en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile (COUCh) sin antecedentes personales o familiares de epidermólisis bullosa.

4.2.2.1 Criterios de inclusión

Grupo estudio

- Familiares directos de personas con EBU, que cuenten con diagnóstico genético, que confirme que son portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3*.
- Personas que accedieron a participar del estudio y firmaron consentimiento informado.

Grupo control

- Pacientes evaluados y atendidos en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile (COUCh).
- No tener antecedentes personales o familiares de epidermólisis bullosa.
- Personas que accedieron a participar del estudio y firmaron consentimiento informado.

4.2.2.2 Criterios de exclusión

Grupo estudio

- Familiares directos de personas con EBU que no hayan sido diagnosticados genéticamente como portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3*.
- Familiares directos de personas con EB simplex, EB distrófica o EB Kindler.
- Personas que no hayan consentido participar en el estudio.
- Personas desdentadas totales.

Grupo control

- Antecedentes personales o familiares de epidermólisis bullosa.
- Personas desdentadas totales.
- Personas que no hayan consentido participar en el estudio.

4.3 Origen de los datos y selección de la muestra

Grupo estudio

Se creó una base de datos en Microsoft Excel TM con la lista de pacientes diagnosticados con EBU del registro nacional de Debra Chile. En base a esta lista, se recopilaron los datos sobre sus familias y se verificó si contaban con el diagnóstico genético que confirmara que eran portadores de variantes en el gen *LAMB3*.

Se contactó a las familias para invitarlos a participar del estudio y programar evaluaciones durante el periodo de marzo 2023 y mayo 2024 en la Clínica de Cuidados especiales de la Universidad de Chile. Se realizó el examen clínico odontológico completo y se tomó un registro fotográfico detallado.

Se asignó un código a cada persona que accedió a participar del estudio para mantener la confidencialidad de los datos, y las fotografías clínicas fueron almacenadas en carpetas individuales correspondientes a cada participante.

Grupo control

Se examinó pacientes sin antecedentes personales o familiares de epidermólisis bullosa, que acudieron a la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile, durante el periodo de marzo 2023 y mayo 2024.

Se les asignó un código a cada persona que accedió a participar del estudio para mantener la confidencialidad de los datos, y las fotografías clínicas fueron almacenadas en carpetas individuales correspondientes a cada participante.

4.4 Caracterización de la muestra

Grupo estudio

En base al registro de Debra Chile, se obtuvo una muestra total de 25 familiares directos, compuesta por 10 madres, 10 padres y 5 hermanos/as de personas diagnosticadas con EBU. Del total de familiares, sólo 19 contaban con su informe

genético disponible. Sin embargo, 2 de ellos (un padre y un hermano) no eran portadores de variantes en el gen *LAMB3*, otros 2 familiares (una madre y un padre) no otorgaron su consentimiento para participar en el estudio, y por último, de 3 familiares no se obtuvo respuesta para asistir a evaluación. Por lo tanto, de los 19 familiares con informe genético, 7 fueron excluidos del estudio.

En relación con los 6 familiares restantes que no contaban con informe genético disponible, se les contactó para ofrecerles la posibilidad de realizar el estudio genético y ser incluidos en el estudio, coordinando el proceso a través de Debra Chile en conjunto con la Universidad de Chile. Sin embargo, sólo una de las familias respondió y no se obtuvo su consentimiento. En consecuencia, se incluyeron sólo 12 familiares de la muestra inicial de 25 posibles participantes (Figura 6).

En cada participante se indicó el vínculo familiar con la persona diagnosticada con EBU, y se asignó un número a cada familia para identificar a los participantes que pertenecen a la misma familia (Tabla 1).

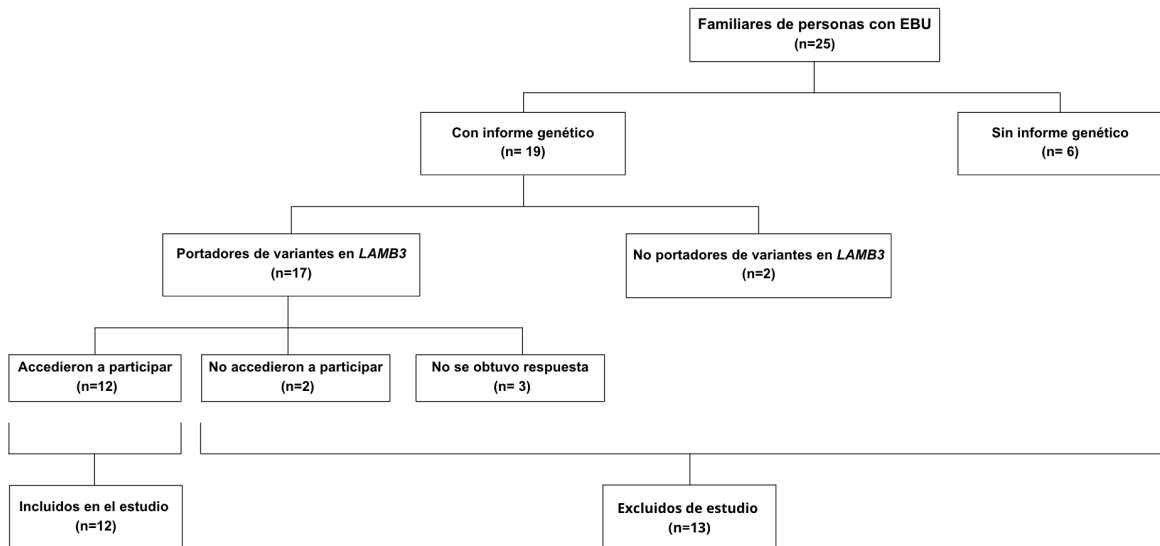


Figura 6. Flujograma. Proceso de selección de participantes del grupo de estudio.

Tabla 1: Participantes del grupo de estudio.

<i>ID Participante</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad (Años)</i>	<i>Vínculo</i>	<i>Familia</i>	<i>Variante en el gen LAMB3</i>
PS01	F	40	Madre	1	Heterocigoto para c.939C>A
PS02	F	36	Madre	2	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS03	F	33	Madre	3	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS04	F	33	Madre	4	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS05	M	53	Padre	4	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS06	M	48	Padre	5	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS07	F	43	Madre	5	Heterocigoto para c.823-1G>A
PS08	F	11	Hermana	5	Heterocigoto para c.823-1G>A
PS09	F	23	Madre	6	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS10	M	24	Padre	6	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS11	M	38	Padre	3	Heterocigoto para c.3228+1G>A
PS12	M	3	Hermano	2	Heterocigoto para c.3228+1G>A

*PS: Portador sano.

*F: Femenino.

*M: Masculino.

Grupo control

Los participantes del grupo control fueron evaluados en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile en el período comprendido entre marzo 2023 y mayo 2024. Antes de realizar las evaluaciones, se les explicó el objetivo del estudio y en qué consistía, y se obtuvo el consentimiento de cada uno de ellos.

Se obtuvo una muestra total de 12 participantes, de los cuales 7 eran mujeres y 5 hombres. Se realizó una anamnesis detallada y se verificó que ninguno de los participantes presentaba antecedentes personales o familiares de epidermólisis bullosa (Tabla 2).

Tabla 2: Participantes del grupo control.

ID Participante	Sexo	Edad	Antecedentes personales o familiares de EB
PC01	Masculino	20 años	No
PC02	Masculino	26 años	No
PC03	Masculino	49 años	No
PC04	Femenino	42 años	No
PC05	Femenino	49 años	No
PC06	Femenino	11 años	No
PC07	Masculino	5 años	No
PC08	Femenino	26 años	No
PC09	Masculino	51 años	No
PC10	Femenino	47 años	No
PC11	Femenino	25 años	No
PC12	Femenino	46 años	No

*PC: Participante control.

*EB: Epidermólisis bullosa.

4.5 Consideraciones éticas

El estudio se enmarca en el proyecto “Caracterización clínica y morfológica del odontón con resorción coronaria en pacientes con Epidermólisis bullosa de la Unión”. El comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile otorgó la aprobación ética para la realización del estudio (Anexo 1).

En el Anexo 2 y Anexo 3 se encuentran los consentimientos y asentimientos informados para los participantes del estudio, donde se informa sobre la investigación y su implicancia clínica.

4.6 Registro de datos

Se construyó una tabla de datos en Microsoft Excel con los códigos asignados a cada participante del estudio. En las filas se ubicaron los participantes, mientras que en las columnas se registró:

a. Ficha Phenodent:

Para el registro de las características del esmalte dental.

Para este estudio, se realizó una calibración para diagnosticar defectos en el esmalte dental utilizando DDI (Dental Defects Index). La calibración llevada a cabo con la Dra. Susanne Krämer alcanzó un valor Kappa de 1 en la concordancia interexaminador, y se obtuvo un valor Kappa de 0.95 intraexaminador. Altos valores de Kappa reflejan la fiabilidad y precisión del diagnóstico de defectos del esmalte dental dentro del estudio.

A continuación se detallan los aspectos registrados en la ficha mencionada.

4.6.1 Ficha Phenodent

Se utilizó esta ficha para registrar las características clínicas del esmalte dental (Anexo 4). De esta ficha se utilizaron los ítems correspondientes al tipo de dentición, el estado actual de la dentición y las características del esmalte dental.

a. Tipo de dentición

- Temporal
- Permanente

b. Estado actual de la dentición

- Restauraciones/ Rehabilitaciones previas, estado del diente (Sano, fracturado), extracciones, agenesias, etc.

Se consideraron como dientes con esmalte normal, aquellos en los que se pudo evaluar todas las superficies dentarias y no se encontró ninguna alteración en el esmalte dental. Por otro lado, se consideraron como dientes “sin información” aquellos que presentaban al menos una superficie con caries extensa, restauraciones directas e indirectas extensas o dientes en estado radicular. Estas condiciones impidieron considerarlos como dientes con un esmalte normal, ya que hubo superficies que no pudieron ser evaluadas clínicamente (Figura 7 y 8).

c. Características del esmalte dental

- Superficies analizadas

Se registraron 2 superficies en dientes anteriores (Incisivos y caninos) y 3 superficies en dientes posteriores (Premolares y molares). Para dientes anteriores, se registraron superficie vestibular y palatina/lingual, mientras que para los dientes posteriores se registraron superficie vestibular, palatina/lingual y oclusal, siguiendo los códigos descritos en la tabla 3.

Tabla 3: Codificación para el registro de superficies por diente.

Código	Definición
V	Vestibular
P/ L	Palatino o lingual
O	Oclusal

En cada superficie dental se analizaron los siguientes criterios:

- Tipo de defecto (T):

Se registró el tipo de defecto siguiendo los códigos descritos en la tabla 4.

Tabla 4: Codificación para los tipos de defectos en el esmalte dental.

Código	Diagnóstico
0	Esmalte normal
1	Opacidad (Blanco/Crema)
2	Opacidad (Amarilla/Café)
3	Hipoplasia (Fositas/Hoyos)
4	Hipoplasia (Surcos horizontales)
5	Hipoplasia (Surcos verticales)
6	Esmalte ausente
7	Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.
8	Otros defectos (Cúspides accesorias)
9	Sin información (Caries, tratamiento de ortodoncia, en erupción, restauraciones extensas, restos radiculares).

Se consideraron como superficies con esmalte normal, aquellas en las que no se encontró ninguna de las alteraciones descritas en la Tabla 4. Por otro lado, se consideraron como superficies “sin información” aquellas que presentaban una caries extensa o restauraciones directas e indirectas extensas, pero sin ninguna otra de las alteraciones descritas en la Tabla 4. Estas condiciones impidieron considerarlas como superficies con un esmalte normal, ya que no pudieron ser evaluadas clínicamente (Figura 9 y 10).

- Demarcación del defecto (D):
Se registró la demarcación del defecto en el esmalte dental utilizando los códigos descritos en la tabla 5.

Tabla 5: Codificación para la demarcación del defecto.

Código	Definición
1	Demarcado
2	Difuso
3	Ambos

- **Ubicación del defecto (L):**
Se registró la ubicación de la alteración en el esmalte dental utilizando los códigos descritos en la tabla 6 y la tabla 7.

Tabla 6: Codificación para la ubicación del defecto en dientes anteriores.

Código	Definición
1	Mitad incisal
2	Mitad cervical
3	Toda la superficie

Tabla 7: Codificación para la ubicación del defecto en dientes posteriores.

Código	Definición
1	Cúspides
2*	Mitad cervical
3	Toda la superficie

*Cuando el defecto se encuentre en la cara oclusal, el código 2 de la Tabla 7 corresponderá a la cara oclusal, excluyendo la punta de las cúspides.

- **Extensión del defecto (E):**
Se registró la extensión y severidad de las alteraciones del esmalte dental utilizando los códigos descritos en la tabla 8.

Tabla 8: Codificación para la extensión del defecto.

Código	Definición
1	Menos de 1/3
2	De 1/3 a 2/3
3	Al menos 2/3

- Atrición (W):
Se registró el desgaste utilizando los códigos descritos en la tabla 9.

Tabla 9: Codificación para el desgaste/atrición de la superficie dental.

Código	Definición
N	Ninguno
M	Leve
S	Severo

Esta ficha permitió realizar un registro detallado y completo de las características del esmalte dental, lo que facilitó la evaluación precisa de las alteraciones.



Figura 7. Fotografías clínicas. Ejemplos de dientes que fueron considerados como dientes con esmalte normal.



Figura 8. Fotografías clínicas. Ejemplos de dientes que fueron considerados como “sin información” debido a la imposibilidad de evaluar las características del esmalte dental, como es el caso de restos radiculares o prótesis fijas unitarias.



Figura 9. Fotografías clínicas. Ejemplo de superficies vestibulares consideradas como “sin información” debido a restauraciones directas que cubren completamente la superficie impidiendo su evaluación, en una participante del grupo de estudio.



Figura 10. Fotografías clínicas. Ejemplos de superficies que se consideraron como “Sin información” debido a caries o restauraciones extensas que impidieron su evaluación en participantes del grupo estudio y control.

4.7 Examen clínico

El examen clínico intraoral se realizó en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile por la estudiante de Odontología, Camila Pedreros, bajo la supervisión de la tutora principal a cargo, Dra. Susanne Krämer.

El examen se llevó a cabo con una bandeja de examen compuesta por una sonda curva de caries, un espejo N° 5 y una pinza.

Para poder observar una superficie limpia y libre de residuos (alimentos o placa dental) previo al registro de las características del esmalte dental, se realizó un revelado de placa bacteriana con líquido revelador y una limpieza con pasta profiláctica o destartraje según las necesidades del paciente.

4.8 Registro fotográfico

Para el registro de las características del esmalte dental de cada participante del estudio, se tomaron fotografías intraorales frontales, laterales (derecha e izquierda) en máxima intercuspidadación (MIC), y oclusales (superior e inferior). Las fotografías se realizaron en un box dental de la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile.

Antes de comenzar con las fotografías se apagó la luz del sillón dental y se utilizó una jeringa triple para poder secar suavemente la superficie de los dientes, con el fin de evitar burbujas y zonas reflectantes que pudieran interferir en la fotografía. Se inició con la fotografía intraoral frontal, colocando los separadores labiales y solicitando la ayuda del paciente para sostenerlos. Se ajustó el sillón dental en aproximadamente 90°, y se aseguró que la cámara fotográfica estuviera a la altura de la boca del paciente, con el flash activado.

Para las fotografías laterales, se ajustó el sillón dental en aproximadamente 45°, se colocaron los separadores labiales, y se aseguró que el separador del lado a fotografiar (derecho o izquierdo) tirara la comisura hacia atrás y el del lado contrario tirara la comisura hacia adelante, para asegurarnos de obtener una fotografía que permita observar hasta el último molar presente en boca. Se debe repetir el procedimiento en ambos lados (derecho e izquierdo).

Finalmente, para las fotografías oclusales, se ajustó el sillón dental en aproximadamente 180°, se retrajeron los labios con los separadores y se colocó el espejo intraoral de forma que se pudieran observar todas las caras oclusales e incisales de los dientes superiores o inferiores.

En los casos en que se detectaron alteraciones en el esmalte dental, se tomaron fotografías en primer plano adicionales para permitir una observación y registro detallado de la alteración. Estas fotografías complementaron las imágenes previamente descritas, proporcionando una documentación más precisa de las alteraciones observadas.

4.9 Análisis de datos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la muestra en relación con las alteraciones del esmalte dental. Se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa para describir la distribución de las alteraciones observadas, así como medidas de tendencia central, como el promedio/media, y el rango.

Para calcular la prevalencia de las alteraciones en el esmalte dental, se determinó el número total de participantes, así como el número total de dientes y superficies dentales analizadas, tanto en dientes temporales como permanentes. Se calcularon las prevalencias específicas para cada tipo de alteración, permitiendo una visión detallada de cada alteración dentro de la muestra.

Para la comparación de prevalencias del grupo estudio y el grupo control, se realizó una prueba t de Student. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

5.1 Descripción de la muestra

La muestra total está constituida por 24 participantes, 12 en el grupo de estudio y 12 en el grupo control.

5.1.1 Distribución de la muestra según sexo

La muestra total del estudio está pareada en cuanto a sexo, tanto el grupo de estudio como el grupo control están compuestos por 7 mujeres y 5 hombres cada uno (Tabla 10).

5.1.2 Descripción de la muestra por edad

La muestra está pareada por edad. Ambos grupos presentan características similares en el promedio y rango de edad de los participantes (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de la muestra según sexo y edad.

		Grupo estudio	Grupo control
Sexo	Femenino	7	7
	Masculino	5	5
Edad (Años)	Promedio	32,1	33,2
	Rango	[3 - 53]	[5 - 51]

5.1.3 Número de participantes evaluados según tipo de dentición

Se evaluó en total la dentición temporal de 2 participantes y la dentición permanente de 22 participantes (Tabla 11).

5.1.4 Número de dientes evaluados

Se evaluaron en total 279 dientes en el grupo de estudio, de los cuales 16 eran dientes temporales y 263 dientes permanentes. En el grupo control se evaluaron en total 327 dientes, de los cuales 20 eran dientes temporales y 307 dientes permanentes (Tabla 11).

El grupo de estudio obtuvo un promedio de 23 dientes presentes en boca y un rango de 7 a 30 dientes, mientras que el grupo control presentó un promedio de 27 dientes presentes en boca y un rango de 20 a 32 dientes.

5.1.4.1 Dientes temporales

Se evaluaron clínicamente 16 dientes temporales en el grupo de estudio y 20 dientes temporales en el grupo control, sumando un total de 36 dientes temporales (Figura 11, Tabla 11). En el grupo de estudio el participante no presentaba erupcionados los segundos molares temporales al momento de la evaluación. En cambio, en el grupo control, el participante presentaba su dentición temporal completa. Como resultado los dientes con menos evaluaciones fueron los segundos molares temporales (5.5, 6.5, 7.5 y 8.5).

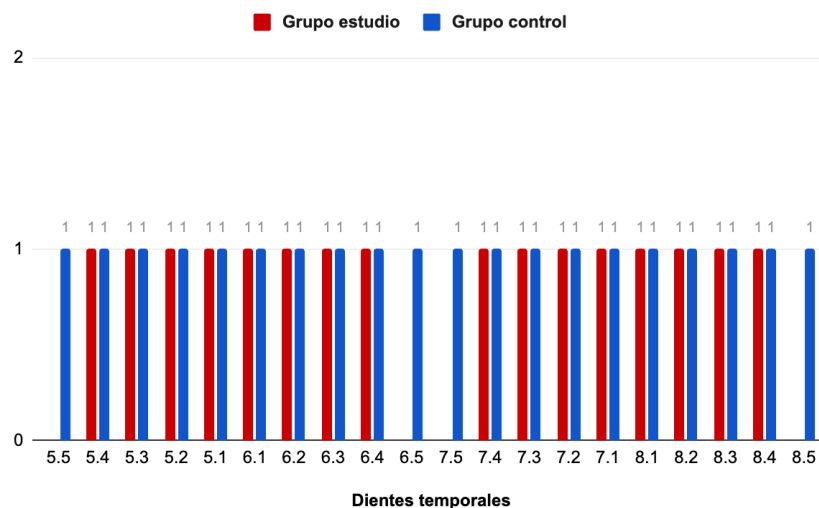


Figura 11. Número de dientes temporales evaluados clínicamente según tipo de diente en el grupo de estudio y grupo control.

5.1.4.2 Dientes permanentes

Se evaluaron clínicamente 263 dientes permanentes en el grupo de estudio y 307 dientes permanentes en el grupo control (Tabla 11, Figura 12).

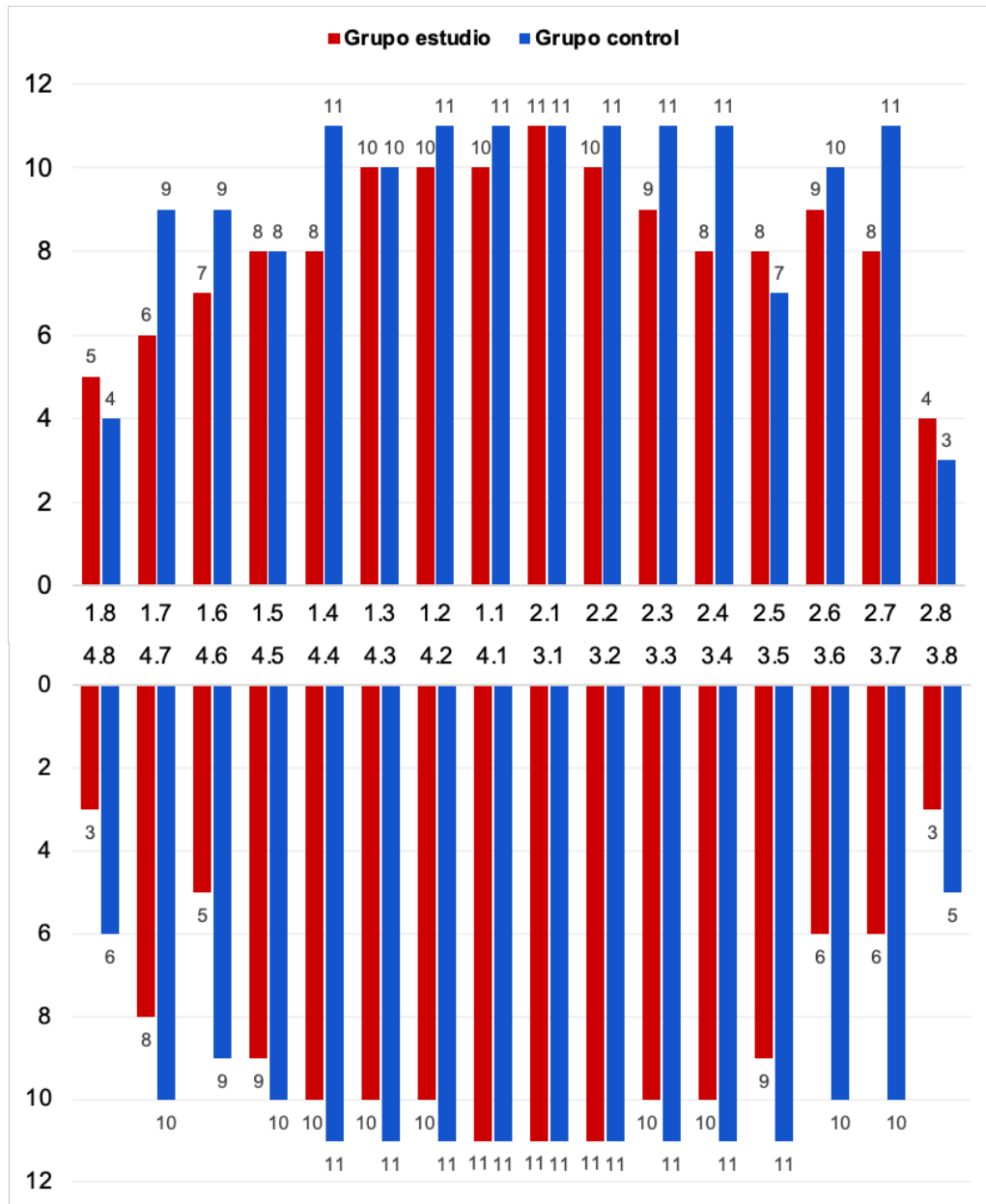


Figura 12. Número de dientes permanentes superiores e inferiores evaluados clínicamente según tipo de diente en el grupo de estudio y en el grupo control.

5.1.5 Número de superficies evaluadas

En el análisis de dientes anteriores se evaluaron 2 superficies por diente (Vestibular y palatina/lingual) y para los dientes posteriores se evaluaron 3 superficies por diente (Vestibular, palatina/lingual y oclusal). En total, se evaluaron 702 superficies en el grupo de estudio y 838 superficies en el grupo control, considerando la superficie vestibular, palatina/lingual y oclusal en ambos grupos (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de la muestra según tipo de dentición, dientes y superficies evaluadas.

		Grupo estudio	Grupo control
N° de participantes por tipo de dentición	Temporal	1	1
	Permanente	11	11
N° de dientes evaluados	Temporales	16	20
	Permanentes	263	307
N° de superficies evaluadas	V	279	327
	P/ L	279	327
	O	144	184

*V: Vestibular.

*P/L: Palatino/ lingual.

*O: Oclusal

5.2 Alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y en el grupo control

5.2.1 Alteraciones por participante

De los 2 participantes evaluados con dentición temporal, uno del grupo de estudio y uno del grupo control, ninguno presentó alteraciones en el esmalte dental. En cuanto a los 11 participantes evaluados con dentición permanente en el grupo de estudio, 5 presentaron alteraciones localizadas en el esmalte dental, con un promedio de 2,6 dientes afectados por persona y un rango de 0 a 12 dientes afectados. Ningún participante presentó alteraciones generalizadas en toda su dentición (Figura 13A).

Por otro lado, de los 11 participantes evaluados con dentición permanente en el grupo control, 4 presentaron alteraciones localizadas en el esmalte dental, con un promedio de 1,9 dientes afectados por persona y un rango de 0 a 7 dientes afectados. Ningún participante presentó alteraciones generalizadas en toda su dentición (Figura 13B).

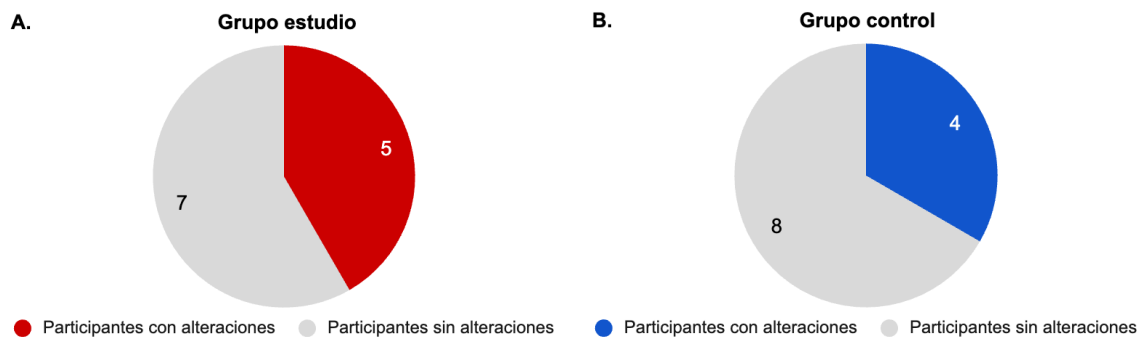


Figura 13. Número de participantes con alteraciones del esmalte. (A) en el grupo de estudio y (B) en el grupo control.

5.2.2 Alteraciones por diente

De los 36 dientes temporales evaluados, tanto en el grupo de estudio como en el grupo control, ninguno presentó alteraciones en el esmalte dental.

En cuanto a los dientes permanentes, en el grupo de estudio, 25 de 263 dientes presentaron alteraciones en el esmalte dental (Figura 14A). En el grupo control, 21 de 307 dientes presentaron alteraciones en el esmalte dental (Figura 14B).

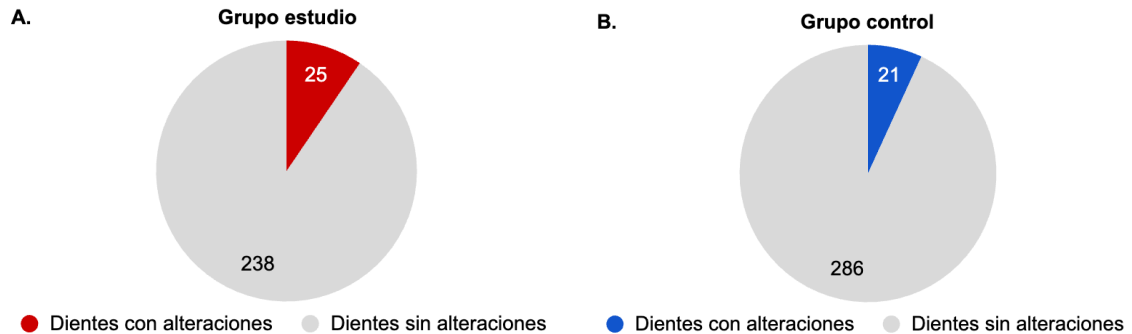


Figura 14. Número de dientes permanentes con alteraciones del esmalte. (A) En el grupo de estudio y (B) en el grupo control.

5.2.3 Alteraciones por tipo de diente

De los 20 tipos de dientes temporales evaluados, ninguno presentó alteraciones en el esmalte dental, tanto en el grupo de estudio como en el grupo control.

En el grupo de estudio, 17 de los 32 tipos de dientes permanentes evaluados presentaron alteraciones en el esmalte dental en al menos una de las superficies evaluadas. El diente que presentó más alteraciones entre los participantes del grupo de estudio fue el segundo premolar superior derecho (1.5) con 4 dientes afectados, seguido del primer molar superior derecho (1.6) con 3 dientes afectados. No se presentaron alteraciones en el esmalte dental en los dientes 1.3, 1.2, 1.1, 2.8, 3.8, 3.7, 3.6, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.3, 4.6, 4.7 y 4.8 (Figura 15).

En el grupo control, 16 de los 32 tipos de dientes permanentes evaluados presentaron alteraciones en el esmalte dental en al menos una de las superficies evaluadas. No se presentaron alteraciones en el esmalte dental en los dientes 1.8, 1.6, 1.4, 1.3, 2.1, 2.6, 2.8, 3.6, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.3 y 4.8 (Figura 15).

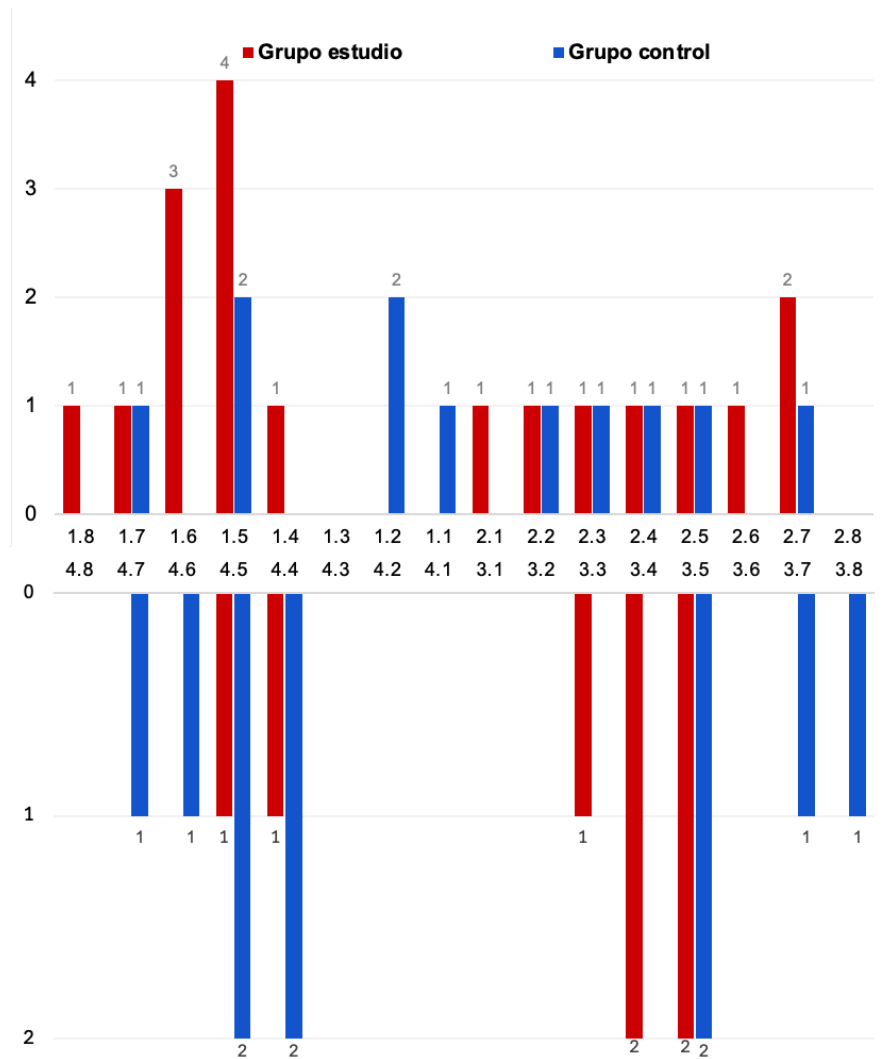


Figura 15. Número de dientes permanentes con alteraciones del esmalte según tipo de diente en el grupo de estudio y en el grupo control.

5.2.4 Alteraciones por superficie

En el grupo de estudio, de los 25 dientes permanentes con alteraciones en el esmalte dental, 41 superficies presentaban alteraciones (Tabla 12). La superficie más afectada fue la superficie vestibular. De la muestra total de superficies evaluadas, 23 de las 279 superficies vestibulares presentaron alteraciones; 11 de las 279 superficies palatinas/linguales y 7 de las 144 superficies oclusales.

En el grupo control, de los 21 dientes permanentes con alteraciones en el esmalte dental, 28 superficies presentaban alteraciones (Tabla 12). La superficie más afectada también fue la vestibular. De la muestra total de superficies evaluadas, 16 de las 327 superficies vestibulares presentaron alteraciones; 7 de las 327 superficies palatinas/linguales; y por último, 5 de las 184 superficies oclusales.

Tabla 12: Número de superficies afectadas por tipo de diente afectado en el grupo de estudio y el grupo control.

Grupo estudio				Grupo control			
Dientes afectados (n=25)	N° de superficies afectadas			Dientes afectados (n=21)	N° de superficies afectadas		
	V	P/L	O		V	P/L	O
1.8 (n=1)	0	1	0	1.7 (n=1)	1	0	0
1.7 (n=1)	1	0	0	1.5 (n=2)	1	1	0
1.6 (n=3)	2	2	0	1.2 (n=2)	2	0	-
1.5 (n=4)	4	2	1	1.1 (n=1)	1	0	-
1.4 (n=1)	1	0	1	2.2 (n=1)	1	0	-
2.1 (n=1)	1	1	-	2.3 (n=1)	1	0	-
2.2 (n=1)	1	0	-	2.4 (n=1)	0	0	1
2.3 (n=1)	1	0	-	2.5 (n=1)	0	1	0
2.4 (n=1)	1	1	1	2.7 (n=1)	1	1	0
2.5 (n=1)	1	1	1	3.8 (n=1)	1	1	1
2.6 (n=1)	1	1	1	3.7 (n=1)	1	1	0
2.7 (n=2)	2	2	0	3.5 (n=2)	0	2	1
3.5 (n=2)	2	0	1	4.4 (n=2)	2	0	0
3.4 (n=2)	2	0	0	4.5 (n=2)	2	0	2
3.3 (n=1)	1	0	-	4.6 (n=1)	1	0	0
4.4 (n=1)	1	0	0	4.7 (n=1)	1	0	0
4.5 (n=1)	1	0	1	Total	16	7	5
Total	23	11	7				

*V: Vestibular

*P/L: Palatina lingual

*O: Oclusal

5.2.5 Tipos de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y en el grupo control

5.2.5.1 N° de participantes afectados según tipo de alteración

Hubo participantes que presentaron más de una alteración. En estos casos se incluyeron ambas alteraciones por separado en el análisis.

En el grupo de estudio, de un total de 12 participantes, 7 presentaron un esmalte normal, 4 presentaron opacidades de color blanco/crema, 2 opacidades de color amarillo/café y 2 con hipoplasia localizada en forma fosas/hoyos (Figura 16, Tabla 13).

En el grupo control, del total de 12 participantes, 8 presentaron un esmalte normal, 3 opacidades de color blanco/crema, 2 con opacidades de color amarillo/café, 3 con hipoplasias localizadas en forma de fosas/hoyos y 1 con otros defectos, que correspondió a cúspides accesorias en segundos premolares inferiores (Figura 16, Tabla 13).

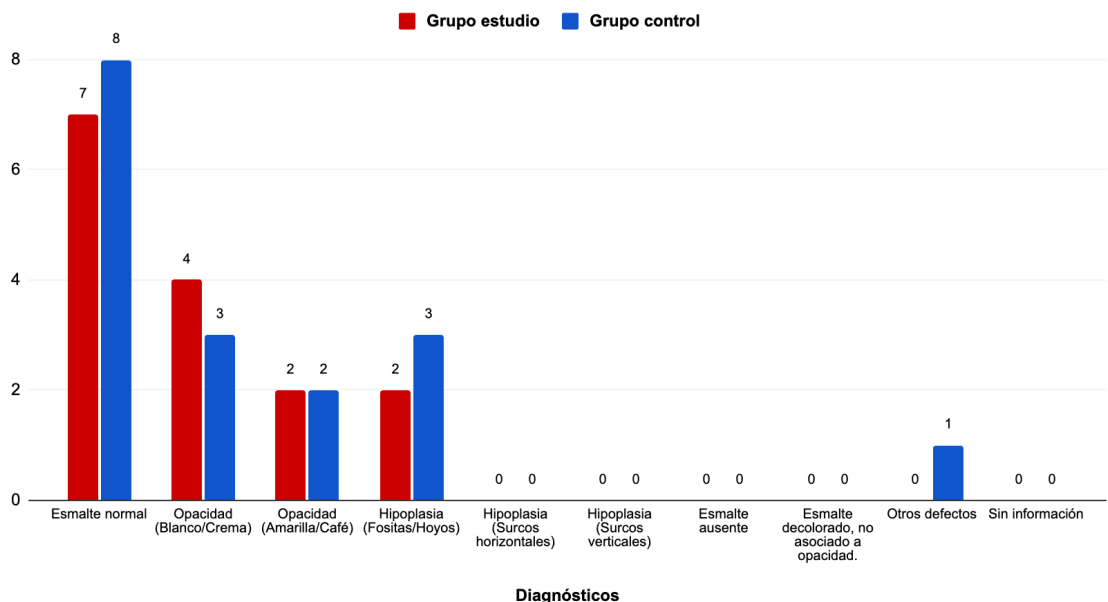


Figura 16: Número de participantes en el grupo estudio y en el grupo control que presentaron cada tipo de alteración.

Tabla 13: N° de participantes afectados según tipo de alteración.

	Grupo estudio (n=12)	Grupo control (n=12)
Diagnóstico	N° de participantes	N° de participantes
Esmalte normal	7	8
Opacidad (Blanco/Crema)	4	3
Opacidad (Amarilla/Café)	2	2
Hipoplasia (Fosas/Hoyos)	2	3
Hipoplasia (Surcos horizontales)	0	0
Hipoplasia (Surcos verticales)	0	0
Esmalte ausente	0	0
Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.	0	0
Otros defectos	0	1
Sin información	0	0

5.2.5.2 N° de dientes afectados según tipo de alteración

Hubo dientes que presentaron más de una alteración. En estos casos se incluyeron ambas alteraciones por separado en el análisis.

En el grupo de estudio, de un total de 279 dientes, 210 presentaron un esmalte normal, 23 presentaron opacidades de color blanco/crema, 5 opacidades de color amarillo/café y 2 con hipoplasias localizadas en forma fosas/hoyos (Tabla 14).

En el grupo control, del total de 327 dientes, 268 presentaron un esmalte normal, 15 opacidades de color blanco/crema, 2 con opacidades de color amarillo/café, 4 con hipoplasias localizadas en forma de fosas/hoyos y 2 con otros defectos, que correspondió a cúspides accesorias en segundos premolares inferiores (Tabla 14).

Tabla 14. N° de dientes afectados según tipo de alteración.

	Grupo estudio (n=279)	Grupo control (n=327)
Diagnóstico	N° de dientes	N° de dientes
Esmalte normal	210	268
Opacidad (Blanco/Crema)	23	15
Opacidad (Amarilla/Café)	5	2
Hipoplasia (Fosas/Hoyos)	2	4
Hipoplasia (Surcos horizontales)	0	0
Hipoplasia (Surcos verticales)	0	0
Esmalte ausente	0	0
Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.	0	0
Otros defectos	0	2
Sin información	40	38

5.2.5.3 N° de superficies afectadas según tipo de alteración

Hubo superficies dentarias que presentaron más de una alteración. En estos casos se incluyeron ambas alteraciones por separado en el análisis.

Opacidad de color blanco/crema

En el grupo de estudio del total de 702 superficies, 38 presentaron opacidades de color blanco/crema, la superficie más afectada fue la superficie vestibular, con 20 superficies afectadas, seguida por 11 superficies palatinas/linguales y 7 superficies oclusales. De las 38 superficies que presentaron opacidades de color blanco/crema, 24 de ellas presentaban una demarcación difusa y 14 una demarcación marcada. En relación con la ubicación del defecto, 33 de ellas se encontraban en el tercio incisal, 2 en el tercio cervical y 3 en toda la superficie evaluada (Figura 17A, Tabla

15).

En el grupo control de las 838 superficies, 18 superficies presentaron opacidades de color blanco/crema, la superficie más afectada fue la vestibular, con 12 superficies afectadas, seguida de 5 palatinas/linguales y 1 superficie oclusal. De las 18 superficies que presentaron opacidades de color blanco/crema, todas tenían una demarcación difusa. En relación con la ubicación del defecto, 17 se encontraban en el tercio incisal y una en el tercio cervical (Figura 17B, Tabla 15).

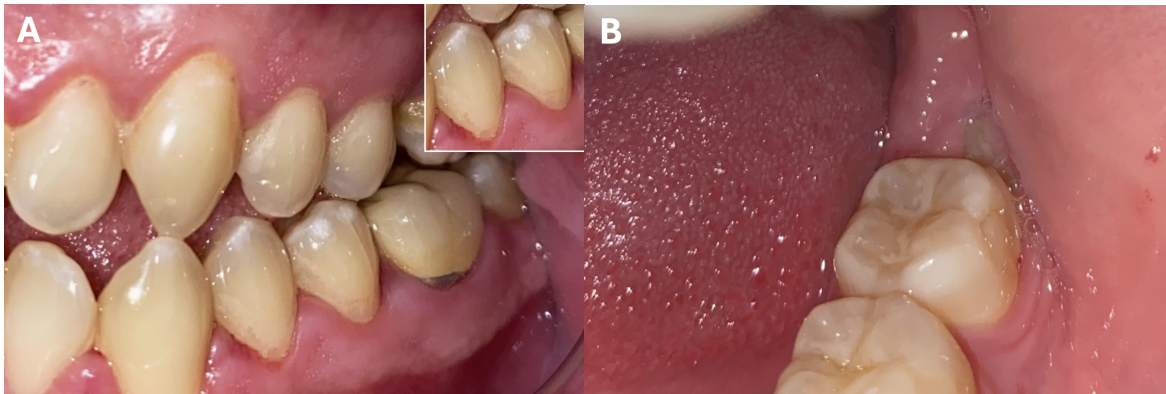


Figura 17. Fotografías clínicas de opacidad de color blanco/crema. (A) Opacidades de color blanco/crema con demarcación marcada en el tercio incisal de la superficie vestibular de primer y segundo premolar inferior izquierdo en participante del grupo estudio. (B) Opacidad de color blanco/crema con demarcación difusa en tercio incisal de segundo molar inferior izquierdo (3.8) en participante del grupo control.

Opacidad de color amarillo/ café

En el grupo de estudio de las 702 superficies, 8 presentaron opacidades de color amarillo/ café, distribuyéndose de igual manera en la superficie vestibular y palatina/lingual, con 4 superficies afectadas en cada una. Las 8 superficies afectadas presentaron una opacidad con demarcación difusa, y se ubicaron en el tercio medio del diente (Figura 18A, Tabla 15).

En el grupo control de las 838 superficies, 4 presentaron opacidades de color amarillo/ café con demarcación marcada (Figura 18B, Tabla 15).

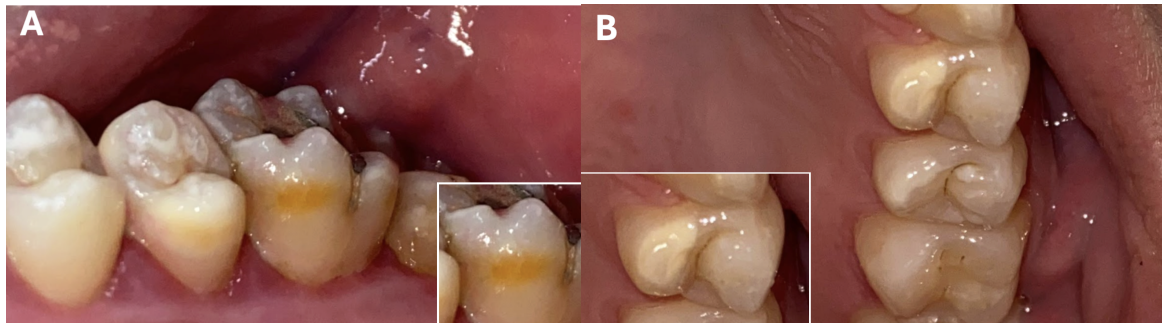


Figura 18. Fotografías clínicas opacidad de color amarillo/café. (A) Opacidad de color amarillo/café con demarcación difusa en superficie palatina de dientes posteriores (1.5 y 1.6) en participante del grupo estudio. (B) Opacidad de color amarillo con demarcación marcada en la cúspide del primer premolar superior izquierdo (2.4) de un participante del grupo control.

Hipoplasia (Fosas/hoyos)

En el grupo de estudio, de las 702 superficies, solo 2 superficies vestibulares se vieron afectadas por este tipo de alteración, y ambas tenían una demarcación marcada. En relación con la ubicación, ambas se presentaron en el tercio medio de la superficie vestibular (Tabla 15).

En el grupo control, de las 838 superficies afectadas, 4 superficies vestibulares presentaban hipoplasia, y todas presentaban una demarcación marcada. En relación con la ubicación, 2 de ellas se presentaron en el tercio incisal, y las otras 2 en el tercio medio (Tabla 15).

Las hipoplasias localizadas observadas en el grupo de estudio fueron diferentes a las observadas en el grupo control. En el grupo de estudio, uno de los participantes presentaba una hipoplasia que se encontraba distribuida en el tercio medio de la superficie vestibular en forma de pequeños hoyos (Figura 19A), y el otro, presentaba una hipoplasia única en el tercio medio de la cara vestibular del segundo premolar superior derecho (1.5) (Figura 19C). Mientras que en el grupo control, las hipoplasias eran únicas, una en el incisivo central superior derecho (1.1) (Figura 19B), la otra en el incisivo lateral superior derecho (1.2) (Figura 19D) y las otras dos en segundos premolares inferiores (3.5 y 4.5).



Figura 19. Fotografías clínicas de hipoplasia (Fosas/hoyos). (A) Hipoplasia localizada en superficie vestibular del segundo premolar superior derecho (1.5) en participante del grupo estudio. El color morado que se observa se debe al líquido revelador de placa bacteriana. (B) Hipoplasia localizada en superficie vestibular de incisivo central superior derecho (1.1) en participante del grupo control. (C) Hipoplasia localizada en el tercio medio de la cara vestibular del segundo premolar superior derecho (1.5) en participante del grupo estudio. (D) Hipoplasia localizada en superficie vestibular de incisivo lateral superior derecho (1.2) en participante del grupo control.

Otros defectos

También se encontraron otras alteraciones del esmalte dental, como las cúspides accesorias. Este tipo de defecto no fue observado en el grupo de estudio, sino únicamente en el grupo control (Figura 20). Las cúspides accesorias se presentaron en las superficies oclusales de los segundos premolares inferiores (3.5 y 4.5) (Tabla 15).

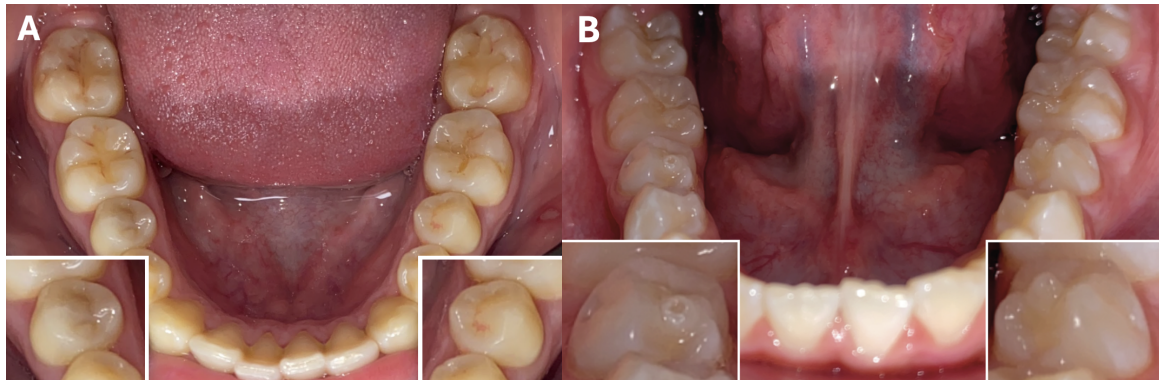


Figura 20: Fotografías clínicas de ausencia y presencia de cúspides accesorias.

(A) Premolares inferiores sin cúspides accesorias en participante del grupo estudio. (B) Cúspides accesorias e hipoplasias localizadas en segundos premolares inferior (3.5, 4.5) en participante del grupo control.

Tabla 15. N° de superficies afectadas según tipo de alteración.

	Grupo estudio (n=702)	Grupo control (n=838)
Diagnóstico	N° de superficies	N° de superficies
Esmalte normal	604	762
Opacidad (Blanco/Crema)	38	18
Opacidad (Amarilla/Café)	8	4
Hipoplasia (Fosas/Hoyos)	2	4
Hipoplasia (Surcos horizontales)	0	0
Hipoplasia (Surcos verticales)	0	0
Esmalte ausente	0	0
Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.	0	0
Otros defectos	0	2
Sin información	57	48

5.3 Prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y en el grupo control

5.3.1 Prevalencia de alteraciones por participante

De los 12 participantes evaluados en el grupo de estudio, 5 presentaron alteraciones en el esmalte dental, lo que representa una prevalencia del 41,67%. En cuanto a los 12 participantes evaluados en el grupo control, 4 presentaron alteraciones en el esmalte dental, con una prevalencia del 33,33% (Tabla 16).

Tabla 16. Prevalencia de alteraciones en el esmalte dental por participante.

	Grupo estudio (n=12)	Grupo control (n=12)
Participantes con alteraciones	5	4
Prevalencia de alteraciones por participante	41,67%	33,33%

5.3.2 Prevalencia de alteraciones por diente

De los 279 dientes evaluados en el grupo de estudio, se encontraron alteraciones en el esmalte dental en 25 dientes, lo que corresponde a una prevalencia del 8,96%.

En el grupo control, de los 327 dientes evaluados, se encontraron alteraciones en el esmalte dental en 21 dientes, lo que corresponde a una prevalencia del 6,42% (Tabla 17).

Tabla 17. Prevalencia de alteraciones en el esmalte dental por diente.

	Grupo estudio (n=279)	Grupo control (n=327)
Dientes con alteraciones	25	21
Prevalencia de alteraciones por diente	8,96%	6,42%

5.3.3 Prevalencia por tipo de diente

En el grupo de estudio 17 de los 32 tipos de dientes permanentes presentaron alteraciones en el esmalte dental en al menos una de las superficies evaluadas. La mayor prevalencia se presentó en el segundo premolar superior derecho (1.5) con un 50%, seguido del primer molar superior derecho (1.6) con un 42,9%. Se obtuvo una prevalencia de 0% para alteraciones en el esmalte dental en los dientes 1.3, 1.2, 1.1, 2.8, 3.8, 3.7, 3.6, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2,4.3, 4.6, 4.7 y 4.8 (Tabla 18).

En el grupo control, 16 de los 32 tipos de dientes permanentes presentaron alteraciones en el esmalte dental en al menos una de las superficies evaluadas. La mayor prevalencia también se presentó en el segundo premolar superior derecho (1.5), pero con un 25%. Se obtuvo una prevalencia de 0% para alteraciones en el esmalte dental en los dientes 1.8, 1.6, 1.4, 1.3, 2.1, 2.6, 2.8, 3.6, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1,4.1, 4.2, 4.3 y 4.8 (Tabla 18).

Tabla 18: Prevalencia de alteraciones por tipo de diente.

Grupo de estudio			Grupo control		
Tipo de diente	Dientes con alteraciones	Prevalencia de alteraciones por tipo de diente	Tipo de diente	Dientes con alteraciones	Prevalencia de alteraciones por tipo de diente
1.8 (n=5)	1	20%	1.8 (n=4)	0	0%
1.7 (n=6)	1	16,7%	1.7 (n=9)	1	11,11%
1.6 (n=7)	3	42,9%	1.6 (n=9)	0	0%
1.5 (n=8)	4	50%	1.5 (n=8)	2	25%
1.4 (n=8)	1	12,5%	1.4 (n=11)	0	0%
1.3 (n=10)	0	0%	1.3 (n=10)	0	0%
1.2 (n=10)	0	0%	1.2 (n=11)	2	18,18%
1.1 (n=10)	0	0%	1.1 (n=11)	1	9,1%
2.1 (n=11)	1	9,1%	2.1 (n=11)	0	0%
2.2 (n=10)	1	10%	2.2 (n=11)	1	9,1%
2.3 (n=9)	1	11,1%	2.3 (n=11)	1	9,1%
2.4 (n=8)	1	12,5%	2.4 (n=11)	1	9,1%
2.5 (n=8)	1	12,5%	2.5 (n=7)	1	14,3%
2.6 (n=9)	1	11,1%	2.6 (n=10)	0	0%
2.7 (n=8)	2	25%	2.7 (n=11)	1	9,1%
2.8 (n=4)	0	0%	2.8 (n=3)	0	0%
3.8 (n=3)	0	0%	3.8 (n=5)	1	20%
3.7 (n=6)	0	0%	3.7 (n=10)	1	10%
3.6 (n=6)	0	0%	3.6 (n=10)	0	0%
3.5 (n=9)	2	22%	3.5 (n=11)	2	18,2%
3.4 (n=10)	2	20%	3.4 (n=11)	0	0%
3.3 (n=10)	1	10%	3.3 (n=11)	0	0%
3.2 (n=11)	0	0%	3.2 (n=11)	0	0%
3.1 (n=11)	0	0%	3.1 (n=11)	0	0%
4.1 (n=11)	0	0%	4.1 (n=11)	0	0%
4.2 (n=10)	0	0%	4.2 (n=11)	0	0%
4.3 (n=10)	0	0%	4.3 (n=11)	0	0%
4.4 (n=10)	1	10%	4.4 (n=11)	2	18,2%
4.5 (n=9)	1	11,1%	4.5 (n=10)	2	20%
4.6 (n=5)	0	0%	4.6 (n=9)	1	11,1%
4.7 (n=8)	0	0%	4.7 (n=10)	1	10%
4.8 (n=3)	0	0%	4.8 (n=6)	0	0%

5.3.4 Prevalencia por superficie

En el grupo de estudio, del total de 702 superficies evaluadas, 41 presentaban alteraciones en el esmalte dental con una prevalencia de 5,84%. De la muestra de 279 superficies vestibulares, 23 presentaron alteraciones, con una prevalencia del 8,24%; 11 de las 279 superficies palatinas/linguales, con una prevalencia del 3,94%; y por último, 7 de las 144 superficies oclusales con una prevalencia del 4,86% (Tabla 19).

En el grupo control, del total de 838 superficies evaluadas, 28 presentaban alteraciones en el esmalte dental con una prevalencia de 3,34%. De la muestra de 327 superficies vestibulares, 16 presentaron alteraciones, con una prevalencia del 4,89%; 7 de las 327 superficies palatinas/linguales, con una prevalencia del 2,14%; y por último, 5 de las 184 superficies oclusales con una prevalencia del 2,72% (Tabla 19).

Tabla 19: Prevalencia de alteraciones por superficie afectada.

Superficie	Grupo estudio		Grupo control	
	N° de superficies	Prevalencia	N° de superficies	Prevalencia
Vestibular	23	8,24%	16	4,89%
Palatina/Lingual	11	3,94%	7	2,14%
Oclusal	7	4,86%	5	2,72%
Total	41	5,84%	28	3,34%

5.4 Prevalencia según tipo de alteración en el esmalte dental en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y en el grupo control

5.4.1 Prevalencia según tipo de alteración por participante

En el grupo de estudio, de un total de 12 participantes, 7 presentaron un esmalte normal (58,33%), 4 presentaron opacidades de color blanco/crema (33,3%), 2 opacidades de color amarillo/café (16,7%) y 2 con hipoplasias localizadas en forma fosas/hoyos (16,7%).

En el grupo control, del total de 12 participantes, 8 presentaron un esmalte normal (66,67%), 3 opacidades de color blanco/crema (25%), 2 con opacidades de color amarillo/café (16,7%), 3 con hipoplasias en forma de fosas/hoyos (25%) y 1 con otros defectos (8,33%) , que correspondió a cúspides accesorias en segundos premolares inferiores (Tabla 20).

Tabla 20: Prevalencia clínica según tipo de alteración por n° de participantes.

Diagnóstico	Grupo estudio (n=12)		Grupo control (n=12)	
	N° de participantes	Prevalencia	N° de participantes	Prevalencia
Esmalte normal	7	58,33%	8	66,67%
Opacidad (Blanco/Crema)	4	33,33%	3	25%
Opacidad (Amarilla/Café)	2	16,67%	2	16,67%
Hipoplasia (Fosas/Hoyos)	2	16,67%	3	25%
Hipoplasia (Surcos horizontales)	0	0%	0	0%
Hipoplasia (Surcos verticales)	0	0%	0	0%
Esmalte ausente	0	0%	0	0%
Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.	0	0%	0	0%
Otros defectos	0	0%	1	8,33%
Sin información	0	0%	0	0%

5.4.2 Prevalencia según tipo de alteración por diente

En el grupo de estudio la alteración más prevalente fue la opacidad de color blanco/crema (8,24%), seguido de la opacidad de color amarillo/café (1,79%) y por último, la hipoplasia con fosas/hoyos (0,72%) (Tabla 21).

En el grupo control, la alteración más prevalente fue la opacidad de color blanco/crema (4,59%), seguido de hipoplasia con fosas/hoyos (1,22%), opacidad de color amarillo/café (0,61%) y otros defectos (0,61%), que correspondió a dos dientes que presentaron cúspides accesorias (Tabla 21).

Tabla 21. Prevalencia clínica según tipo de alteración por diente afectado.

Diagnóstico	Grupo estudio (n=279)		Grupo control (n=327)	
	N° de dientes	Prevalencia	N° de dientes	Prevalencia
Esmalte normal	210	75,27%	268	81,96%
Opacidad (Blanco/Crema)	23	8,24%	15	4,59%
Opacidad (Amarilla/Café)	5	1,79%	2	0,61%
Hipoplasia (Fosas/Hoyos)	2	0,72%	4	1,22%
Hipoplasia (Surcos horizontales)	0	0%	0	0%
Hipoplasia (Surcos verticales)	0	0%	0	0%
Esmalte ausente	0	0%	0	0%
Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.	0	0%	0	0%
Otros defectos	0	0%	2	0,61%
Sin información	40	14,34%	38	11,62%

5.4.3 Prevalencia según tipo de alteración por superficie

En el grupo de estudio, el 5,41% de las superficies presentaron opacidad de color blanco/crema, mientras que en el grupo control solamente el 2,15% presentó esta característica. Opacidades de color amarillo/ café se observaron en 1,14% de las superficies dentarias de pacientes del grupo estudio y en 0,48% de las superficies del grupo control. Hipoplasias localizadas del esmalte fueron diagnosticadas en 0,28% de las superficies del grupo estudio y 0,48% del grupo control. Por último, otros defectos, específicamente cúspides accesorias se presentaron únicamente en 0,24% de las superficies de pacientes del grupo control (Tabla 22).

Tabla 22. Prevalencia según tipo de alteración por n° de superficies.

Diagnóstico	Grupo estudio (n=702)		Grupo control (n=838)	
	N° de superficies	Prevalencia	N° de superficies	Prevalencia
Esmalte normal	604	86,04%	762	90,93%
Opacidad (Blanco/Crema)	38	5,41%	18	2,15%
Opacidad (Amarilla/Café)	8	1,14%	4	0,48%
Hipoplasia (Fosas/Hoyos)	2	0,28%	4	0,48%
Hipoplasia (Surcos horizontales)	0	0%	0	0%
Hipoplasia (Surcos verticales)	0	0%	0	0%
Esmalte ausente	0	0%	0	0%
Esmalte decolorado, no asociado a opacidad.	0	0%	0	0%
Otros defectos	0	0%	2	0,24%
Sin información	57	8,12%	48	5,73%

5.5 Comparación de la prevalencia de las alteraciones observadas en el esmalte dental entre portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* y el grupo control

Las alteraciones en el esmalte dental se observaron en 5 de los 12 participantes del grupo de estudio, con una prevalencia de 41,67%. En el grupo control, 4 de los 12 participantes presentaron alteraciones en el esmalte dental, con una prevalencia de 33,33%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones del esmalte entre participantes del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,689$) (Tabla 23).

Del total de 279 dientes evaluados en el grupo de estudio, sólo 25 presentaron alteraciones en el esmalte dental con una prevalencia de 8,96%. En el grupo control, del total de 327 dientes evaluados solo 21 presentó alteraciones en el esmalte dental, con una prevalencia de 6,42%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones del esmalte entre dientes del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,812$) (Tabla 23).

De las 702 superficies evaluadas en el grupo de estudio, sólo 41 presentaron alteraciones en el esmalte dental, con una prevalencia del 5,84%. En el grupo control, del total de 838 superficies evaluadas, sólo 28 presentaron alteraciones en el esmalte dental, con una prevalencia del 3,34%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones del esmalte entre superficies del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,649$) (Tabla 23).

Opacidades de color blanco/crema

Las opacidades de color blanco/crema se observaron en 4 de los 12 participantes del grupo de estudio, con una prevalencia del 33,3%. En el grupo control, esta alteración se observó en 3 de los 12 participantes, con una prevalencia del 25%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre participantes del grupo de estudio y grupo control para esta alteración ($p= 0,670$) (Tabla 24).

Del total de 279 dientes evaluados en el grupo estudio, sólo 23 presentaron opacidades de color blanco/crema con una prevalencia de 8,24%. En el grupo control, del total de 327 dientes evaluados solo 15 presentó opacidades de color blanco/crema con una prevalencia de 4,59%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de opacidades de color blanco/crema entre dientes del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,620$) (Tabla 24).

De las 702 superficies evaluadas en el grupo de estudio, sólo 38 presentaron opacidades de color blanco/crema, con una prevalencia del 5,41%. En el grupo control, del total de 838 superficies evaluadas, sólo 18 presentaron opacidades de color blanco/crema, con una prevalencia del 2,15%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de opacidades de color blanco/crema entre superficies del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,467$) (Tabla 24).

Opacidades de color amarillo/café

Las opacidades de color amarillo/café se observaron en 2 de los 12 participantes del grupo de estudio, con una prevalencia del 16,67%. En el grupo control, esta alteración también se observó en 2 de los 12 participantes, con una prevalencia del 16,67%. El análisis estadístico mostró claramente que no hubo diferencias significativas entre participantes del grupo de estudio y grupo control para esta alteración ($p= 1$) (Tabla 24).

Del total de 279 dientes evaluados en el grupo estudio, sólo 5 presentaron opacidades de color amarillo/café con una prevalencia de 1,79%. En el grupo control, del total de 327 dientes evaluados solo 2 presentaron opacidades de color amarillo/café con una prevalencia de 0,61%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de opacidades de color amarillo/café entre dientes del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,488$) (Tabla 24).

De las 702 superficies evaluadas en el grupo de estudio, 8 presentaron opacidades de color amarillo/café, con una prevalencia del 1,14%. En el grupo control, del total de 838 superficies evaluadas, sólo 4 presentaron opacidades de color amarillo/café, con una prevalencia del 0,48%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de opacidades de color amarillo/café entre superficies del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,605$) (Tabla 24).

Hipoplasias localizadas (Fosas/Hoyos)

Las hipoplasias se observaron en 2 de los 12 participantes del grupo de estudio, con una prevalencia del 16,67%. En el grupo control, esta alteración se observó en 3 de los 12 participantes, con una prevalencia del 25%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre participantes del grupo de estudio y grupo control para esta alteración ($p= 0,633$) (Tabla 24).

Del total de 279 dientes evaluados en el grupo estudio, sólo 2 presentaron hipoplasias localizadas con una prevalencia de 0,72%. En el grupo control, del total de 327 dientes evaluados 4 presentaron hipoplasias localizadas con una prevalencia de 1,22%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de hipoplasias localizadas entre dientes del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,454$) (Tabla 24).

De las 702 superficies evaluadas en el grupo de estudio, sólo 2 presentaron hipoplasias localizadas, con una prevalencia del 0,28%. En el grupo control, del total de 838 superficies evaluadas, 4 presentaron hipoplasias localizadas, con una prevalencia del 0,48%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de hipoplasias localizadas entre superficies del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,454$) (Tabla 24).

Otros defectos

En cuanto a otros defectos, específicamente cúspides accesorias, esta alteración no se observó en ninguno de los 12 participantes del grupo de estudio, resultando en una prevalencia del 0%. En el grupo control, esta alteración se observó en 1 de los 12 participantes, con una prevalencia del 8,33%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre participantes del grupo de estudio y grupo control para esta alteración ($p= 0,328$) (Tabla 24).

En ninguno de los 279 dientes evaluados del grupo de estudio se observó cúspides accesorias, resultando en una prevalencia del 0%. En el grupo control, del total de 327 dientes evaluados solo 2 presentaron cúspides accesorias con una prevalencia de 0,61%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre dientes del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,328$) (Tabla 24).

En ninguna de las 702 superficies evaluadas en el grupo de estudio se observó cúspides accesorias, resultando en una prevalencia del 0%. En el grupo control, del total de 838 superficies evaluadas, sólo 2 superficie oclusales presentaron cúspides accesorias, con una prevalencia del 0,24%. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones del esmalte entre superficies del grupo de estudio y grupo control ($p= 0,328$) (Tabla 24).

Tabla 23. Resumen de comparación de prevalencia de alteraciones en el esmalte dental entre el grupo de estudio y el grupo control.

		Prevalencia grupo estudio	Prevalencia grupo control	Análisis estadístico
Alteraciones del esmalte	Por participante	41,67%	33,3%	p= 0,689
	Por diente	8,96%	6,42%	p= 0,812
	Por superficie	5,84%	3,34%	p= 0,649

Tabla 24. Resumen de comparación de prevalencia entre el grupo de estudio y el grupo control por tipo de alteración.

		Prevalencia grupo estudio	Prevalencia grupo control	Análisis estadístico
Opacidades de color blanco/crema	Por participante	33,3%	25%	p= 0,670
	Por diente	8,24%	4,59%	p= 0,620
	Por superficie	5,41%	2,15%	p= 0,467
Opacidades de color amarillo/café	Por participante	16,67%	16,67%	p= 1
	Por diente	1,79%	0,61%	p= 0,488
	Por superficie	1,14%	0,48%	p= 0,605
Hipoplasias localizadas (Fosas/Hoyos)	Por participante	16,67%	25%	p= 0,633
	Por diente	0,72%	1,22%	p= 0,454
	Por superficie	0,28%	0,48%	p= 0,454
Otros defectos	Por participante	0%	8,33%	p= 0,328
	Por diente	0%	0,61%	p= 0,328
	Por superficie	0%	0,24%	p= 0,328

6. DISCUSIÓN

La hipótesis inicial de que portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* presentan alteraciones en el esmalte dental se verifica con los resultados obtenidos en este estudio. Se observó que portadores de variantes en el gen *LAMB3* pueden tener alteraciones que se manifiestan en el esmalte dental, a pesar de la ausencia de manifestaciones cutáneas de EBU. Sin embargo, no se observaron en todos los participantes del grupo de estudio, y al comparar los resultados con los obtenidos en el grupo de estudio y en el grupo control, no se encontraron diferencias significativas, lo que sugiere que las alteraciones observadas en el grupo de estudio no pueden atribuirse específicamente a la presencia de variantes en el gen *LAMB3*.

En Chile, todas las personas diagnosticadas con EBU presentan mutaciones en el gen *LAMB3*, lo que significa que todos los portadores heterocigotos tienen variantes en este gen. Por lo tanto, los resultados de este estudio son relevantes sólo para esta población en específico. Este estudio representa el primer análisis que evalúa la prevalencia de las alteraciones del esmalte dental en un grupo amplio de familias portadoras de variantes en el gen *LAMB3* en Chile, ya que hasta ahora solo se habían reportado casos en otros países. A pesar de lo pequeña de la muestra, permite tener un acercamiento de cómo es el esmalte dental de los portadores heterocigotos de variantes en el gen *LAMB3* en Chile. En este estudio se identificaron tres variantes diferentes en el gen *LAMB3*: c.939C>A, c.823-1G>A y c.3228+1G>A.

A pesar de que la literatura describe alteraciones en el esmalte dental en portadores heterocigotos de *LAMB3*, los hallazgos de este estudio muestran diferencias respecto a estudios previos, tanto en las variantes genéticas identificadas en *LAMB3*, como en los fenotipos observados. Por ejemplo, el estudio de Kim y cols., (2013) evaluó dos familias, una de Turquía y la otra de Irán, y demostró que dos variantes en *LAMB3* cuando se presentaban en estado heterocigoto, podían causar AI autosómica dominante sin ningún signo de fragilidad en la piel. Estas variantes, c.3446_3453delGACTGGAC, y c.C3431A, no habían sido descritas anteriormente,

y en ambas familias existía un fenotipo de esmalte hipoplásico irregular. En el estudio de Kim y cols., (2016), se identificó una nueva variante en *LAMB3* (c.3452_3458delAGAAGCG) en una familia con amelogenesis imperfecta con un patrón único de esmalte hipoplásico irregular con fosas y surcos, sin ningún signo de fragilidad de la piel.

Además, en un caso reportado por Smith y cols., (2019), se demostró que otras dos variantes en el gen *LAMB3* pueden causar amelogenesis imperfecta en ausencia de anomalías cutáneas en una familia del Reino Unido y una de Costa Rica. Las variantes (c.3383-1G>A y c.3392_3393insG) presentaron amelogenesis imperfecta con grados variables de hipoplasia, cúspides accesorias y un surco que separa el esmalte oclusal del cervical. Sin embargo, destaca que se requieren más estudios para determinar si estas dos variantes dan lugar consistentemente a un fenotipo dental en los portadores heterocigotos de variantes en *LAMB3* dada la gran cantidad de variantes existentes en *LAMB3*, y porque se evaluaron solamente dos familias.

En este estudio se esperaba encontrar fenotipos similares a los descritos previamente, como amelogenesis imperfecta hipoplásica, con presencia de fosas, surcos verticales u horizontales y cúspides accesorias tanto en dentición temporal como permanente. Sin embargo, la alteración más prevalente entre los portadores de variantes en el gen *LAMB3* en este estudio, fue la presencia de opacidades de color blanco/crema (33,33%), y se presentaron sólo de forma localizada en dientes permanentes. Es importante aclarar que este tipo de alteración fue considerada como opacidad y no como una forma de amelogenesis imperfecta, ya que al examen clínico este tipo de alteración presentaba un esmalte suave y liso, sin pérdida de tejido, y se encontró sólo de forma localizada en algunos dientes.

La variabilidad en los fenotipos y las diferentes variantes genéticas observadas en el presente estudio, junto a los estudios previamente publicados, subrayan la necesidad de estudios adicionales para comprender las implicancias clínicas de las variantes en el gen *LAMB3*. Estos hallazgos muestran la importancia de la agrupación de las distintas variantes patogénicas de AI autosómica dominante y proporcionan una base para futuras investigaciones.

Los resultados previamente publicados no pueden generalizarse con los obtenidos en este estudio debido a las diferencias en las variantes genéticas involucradas. Además, factores ambientales y geográficos pueden influir, ya que las alteraciones del esmalte dental pueden tener diversos orígenes, y es aquí donde la anamnesis toma un papel crucial. Por ejemplo, la fluorosis dental, una dieta alta en consumo de alimentos ácidos o azucarados.

El tamaño de la muestra y la metodología del estudio presentan limitaciones importantes, la muestra pequeña puede limitar la generalización de los resultados. Para futuras investigaciones, sería beneficioso realizar estudios longitudinales con muestras más grandes para validar y generalizar estos hallazgos. Esto permitiría una mejor comprensión de la variabilidad de las alteraciones del esmalte y la identificación de patrones más claros o evidentes. Además, estudios longitudinales podrían proporcionar información importante sobre la progresión de las alteraciones del esmalte dental a lo largo del tiempo en portadores de variantes en el gen *LAMB3*, proporcionando una perspectiva más completa sobre la influencia de estas variantes en el desarrollo dental y sus cambios con la edad.

Incluir exámenes radiográficos y evaluar a todos los familiares directos de personas diagnosticadas con EBU que presenten variantes en el gen *LAMB3* en Chile podría revelar si ciertas variantes específicas están más asociadas con alteraciones particulares. Esto podría tener implicancias significativas para el diagnóstico y tratamiento de estas alteraciones.

Desde una perspectiva clínica, es importante realizar exámenes dentales detallados en portadores de variantes del gen *LAMB3*, incluso en ausencia de síntomas cutáneos de EBU, para permitir la detección temprana de alteraciones en el esmalte dental y la implementación de intervenciones preventivas adecuadas. Este enfoque facilitaría la identificación de nuevas alteraciones y la documentación precisa desde la erupción dental. Además, comprender los patrones de herencia de la enfermedad es crucial para prever la posible recurrencia de manifestaciones clínicas en futuras generaciones, especialmente dada la herencia autosómica recesiva de

epidermólisis bullosa de unión y el riesgo asociado a portadores heterocigotos de variantes en el gen *LAMB3*.

Sería favorable que Debra Internacional implemente evaluaciones dentales en los portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* dado que estudios ya han demostrado que ciertas variantes en *LAMB3* pueden causar amelogénesis imperfecta. Esto permitiría la detección de alteraciones dentales y un manejo adecuado de estas, especialmente considerando que estas familias visitan frecuentemente este centro. Además, muchas de las familias del estudio enfrentan limitaciones para acceder a servicios de salud debido a su ubicación geográfica, lo que dificulta su acceso a atención dental.

7. CONCLUSIONES

- La prevalencia de alteraciones en el esmalte dental en los portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* fue del 41,67% y 33,33% en el grupo control.
- La alteración más prevalente tanto en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3*, como en grupo control fue la opacidad de color blanco/crema, con un 33,3% y 25%, respectivamente.
- Ningún participante presentó amelogénesis imperfecta hipoplásica. Sólo se encontraron hipoplasias localizadas en un 0,72% de los dientes en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3*, y un 1,22% en el grupo control.
- Las alteraciones observadas en portadores sanos de variantes en el gen *LAMB3* del registro nacional Debra Chile no pueden atribuirse específicamente a la presencia de variantes en este gen.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adorno-Farias D, Ortega-Pinto A, Gajardo P, Salazar A, Morales-Bozo I y cols. (2019). Diversity of clinical, radiographic and genealogical findings in 41 families with amelogenesis imperfecta. *Journal of applied oral science: revista FOB*, 27, e20180359. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0359.

Aldred M.J, Savarirayan R, Crawford P.J (2003). Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. *Oral diseases*, 9(1), 19–23. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.00843.x.

Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I, Fine J.D, Harper N y cols. (2020). Epidermolysis bullosa. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0.

Bloch-Zupan A, Rey T, Jimenez-Armijo A, Kawczynski M, Kharouf N y cols. (2023). *Amelogenesis imperfecta*: Next-generation sequencing sheds light on Witkop's classification. *Frontiers in physiology*, 14, 1130175. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1130175>.

Crawford P.J, Aldred M, Bloch-Zupan A. (2007). Amelogenesis imperfecta. *Orphanet journal of rare diseases*, 2, 17. doi: 10.1186/1750-1172-2-17.

Debra Chile <https://debrachile.cl/nosotros/#mision-vision> (Visitado 28/06/2024).

Fine J.D, Bruckner-Tuderman L, Eady R.A, Bauer E.A, Bauer J.W y cols. (2014). Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(6), 1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903

Fuentes I, Campos M, Repetto G, Morandé P, Yubero M.J y cols. (2017). Molecular epidemiology of junctional epidermolysis bullosa: discovery of novel and frequent LAMB3 mutations in Chilean patients with diagnostic significance. *The British journal of dermatology*, 176(4), 1090–1092. doi: 10.1111/bjd.14920.

Has C, Bauer J.W, Bodemer C, Bolling M.C, Bruckner-Tuderman L y cols. (2020). Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *The British journal of dermatology*, 183(4), 614–627. doi: 10.1111/bjd.18921.

Has C, Liu L, Bolling M.C, Charlesworth A.V, El Hachem M y cols. (2020). Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *The British journal of dermatology*, 182(3), 574–592. doi: 10.1111/bjd.18128.

Kim J.W, Seymen F, Lee K.E, Ko J, Yildirim M y cols. (2013). LAMB3 mutations causing autosomal- dominant amelogenesis imperfecta. *Journal of dental research*. 92(10), 899- 904. Doi: 10.1177/0022034513502054.

Kim Y.J, Shin T.J, Hyun H.K, Lee S.H, Lee Z.H y cols. (2016). A novel de novo mutation in LAMB3 causes localized hypoplastic enamel in the molar region. *European journal of oral sciences*, 124(4), 403–405. <https://doi.org/10.1111/eos.12280>

Kiritsi D, Has C, & Bruckner-Tuderman L. (2013). Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell adhesion & migration*, 7(1), 135–141. doi: 10.4161/cam.22418.

Lyne S, Parekh S, Patel N, Lafferty F, Brown C y cols. (2021). Patient-reported outcome measure for children and young people with amelogenesis imperfecta. *British Dental Journal*, 1-6. doi: 10.1038/s41415-021-3329-9.

Mariath L.M, Santin J.T, Schuler-Faccini L y Kiszewski A.E. (2020). Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*, 95(5), 551–569. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>.

Palisson F, Yubero M.J, Lecaros C, Krämer S, Fuentes, C y cols. (2024). Epidemiology of Epidermolysis Bullosa in Chile. *The British journal of dermatology*, ljae245. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae245>.

Polizzi A, Santonocito S, Patini R, Quinzi V, Mummolo S y cols. (2022). Oral Alterations in Heritable Epidermolysis Bullosa: A Clinical Study and Literature Review. *BioMed research international*, 2022, 6493156. doi: 10.1155/2022/6493156.

Poulter J.A, El-Sayed W, Shore R.C, Kirkham J, Inglehearn C.F y cols. (2014). Whole-exome sequencing, without prior linkage, identifies a mutation in LAMB3 as a cause of dominant hypoplastic amelogenesis imperfecta. *European journal of human genetics: EJHG*, 22(1), 132–135. doi: 10.1038/ejhg.2013.76.

Schaffer S.R. (1992). Head and neck manifestations of epidermolysis bullosa. *Clinical pediatrics*, 31(2), 81–88. doi: 10.1177/000992289203100204.

Smith C.E.L, Poulter J.A, Antanaviciute A, Kirkham J, Brookes S.J y cols. (2017). Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. *Frontiers in physiology*, 8, 435. doi: 10.3389/fphys.2017.00435.

Smith C.E.L, Poulter J.A, Brookes S.J., Murillo G, Silva S y cols (2019). *Phenotype and variant spectrum in the LAMB3 form of amelogenesis imperfecta*. *Journal of dental research*, 98(6), 698-704. doi: 10.1177/0022034519835205.

Uitto J, Richard G. (2005). Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clinics in dermatology*, 23(1), 33–40. doi:

10.1016/j.clindermatol.2004.09.015.

Wright J.T, Fine J.D, & Johnson L.B. (1991). Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 71(4), 440–446. doi:10.1016/0030-4220(91)90426-d.

Wright J.T, Johnson L. B, Fine J.D. (1993). Development defects of enamel in humans with hereditary epidermolysis bullosa. *Archives of oral biology*, 38(11), 945–955. doi: 10.1016/0003-9969(93)90107-w.

Wright J. T. (2010). Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatologic clinics*, 28(1), 159–164. doi: 10.1016/j.det.2009.10.022.

Wright J.T, Torain M, Long K, Seow K, Crawford P y cols. (2011). Amelogenesis imperfecta: genotype-phenotype studies in 71 families. *Cells, tissues, organs*, 194(2-4), 279–283. doi:10.1159/000324339.

Yuen WY, Pasmooij A, Stellingsma C, Jonkman MF. (2012) Enamel defects in carriers of a novel LAMA3 mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol*. 92(6), 695-696. . doi: 10.2340/00015555-1341.

9. ANEXOS

Anexo N°1: Carta de aprobación de protocolo de investigación otorgado al proyecto “Caracterización clínica y morfológica del odontón con resorción coronaria en Pacientes con Epidermolísis bulosa de la Unión”.



ACTA DE APROBACIÓN

ACTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ACTA N° 2023/13

PROTOCOLO DE ESTUDIO N°2023/13

Con fecha 30 de mayo de 2023 el Comité de Ético Científico (CEC) de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Eugenia Henríquez D’Aquino – Miembro Permanente – Presidenta.
 Dr. José Suazo Sanhueza – Miembro Permanente – Vicepresidente
 Dr. Juan Estay Larenas – Miembro Permanente - Secretario Ejecutivo
 Dr. Ignacio Araya Cabello – Miembro Permanente
 Dra. Claudia Contreras Reyes – Miembro Permanente
 Dr. Cristian Bersezio Miranda – Miembro Permanente
 Dra. Valentina Fajreldin Chuaqui - Miembro Permanente

Ha revisado el Proyecto PRIODO “**Caracterización Clínica y Morfológica del Odontón con Resorción Coronaria en Pacientes con Epidermolísis Bulosa de la Unión**” cuyo investigador responsable es la Prof. Dra. Ana Ortega Pinto del Departamento de Patología y Medicina Oral, de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, a saber:

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- Formulario de Protocolo Completo del proyecto.
- Currículo Vitae de la IP Ana Ortega y de los Co-investigadores.
- Carta de Compromiso y declaración de conflictos de interés del Investigador Responsable.
- Carta de Compromiso y declaración de conflictos de interés de los Coinvestigadores/Asistentes de Investigación.
- Carta de compromiso Dirección Clínica Odontológica, Facultad de Odontología Universidad de Chile.
- Formulario de Consentimiento Informado.
- Manual del Investigador.
- Declaración simple de no evaluación del proyecto por parte de otro CEC.

A la luz de los antecedentes presentados, el CEC considera que:

1. El estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los participantes involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores.
 El investigador responsable ha dado respuesta satisfactoria a los alcances solicitados por este Comité.
2. Los Consentimientos Informados son adecuados en forma y fondo incorporando las correcciones sugeridas por este Comité.

En virtud de las consideraciones anteriores y, en consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, resuelve dar la categoría de **APROBADO** al proyecto presentado.

Esta aprobación se extiende por un plazo de **24 meses**, a contar de esta fecha.

Lugar de realización del estudio: Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Requiere seguimiento o visita en terreno: Si ____ No N° de vistas: ____

El investigador responsable deberá tener presente que debe:

- Enviar para aprobación o toma de conocimiento de nueva documentación relacionada al estudio.
- Informar cambio en los delegados del director de la institución.
- **Enviar un informe anual de los avances del Proyecto.**
- Solicitar extensión de plazo de aprobación (si aplica).
- Enviar informe final del Proyecto.

Los ítems mínimos que deben contener los informes anuales y el informe final son los siguientes:

1. Cumplimiento de los objetivos.
2. Número de participantes enrolados.
3. Número y motivo de los sujetos que abandonan o se retiran de la investigación.
4. Listado de desviaciones al proyecto.



DRA. EUGENIA HENRÍQUEZ D'AQUINO
PRESIDENTA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

cc.: Secretaría CEC.
EHD'A/rm.

Anexo 2: Consentimiento informado proyecto “Caracterización clínica y morfológica del odontón con resorción coronaria en Pacientes con Epidermolisis bulosa de la Unión”.

Editado 6-6-2023



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TUTORES

INFORMACIÓN PARA LOS TUTORES

Nombre del estudio:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DEL ODONTÓN CON RESORCIÓN CORONARIA EN PACIENTES CON EPIDERMOLISIS BULOSA DE LA UNIÓN



A.-Introducción:

Este formulario de Consentimiento informado se aplicará a TUTORES de niños(as) voluntarios para conocer las características clínicas y microscópicas de destrucción dentaria por causa distinta a la caries (resorción dentaria) y de la encía en pacientes con amelogenesis imperfecta sindrómica o en controles sin destrucción dentaria. La aplicación de este conocimiento ayudará al dentista tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida. Por favor lea en qué consiste este estudio y después decida si quiere permitir la participación de su hijo/a.

B.- Objetivo de este estudio:

Identificar las características clínicas y morfológicas del Odontón (diente y encía) con resorción coronaria en pacientes con epidermolisis bulosa de la unión.

C.- Antecedentes de la resorción dentaria:

Se ha observado que algunos pacientes con esmalte dentario muy delgado (amelogenesis imperfecta hipoplásica,) que se observa por ejemplo en algunos tipos de epidermolisis bulosa, pueden además sufrir una resorción de sus dientes y crecimiento de sus encías. No se sabe qué porcentaje de los pacientes con amelogenesis imperfecta presentan resorción de sus dientes, ni está claro qué hace crecer la encía ni como ocurre este proceso a nivel microscópico. Además, es importante para cada paciente que el crecimiento de sus encías de causa desconocida o que no remite con tratamientos tradicionales como mejora del cepillado dental sea estudiado con biopsia para descartar lesiones que pudiesen ser agresivas. Es importante estudiar la encía que crece y los dientes que se reabsorben para que se puedan tratar en forma efectiva o mejor aún evitar que estos eventos sucedan en el futuro.

D.- ¿Por qué ha sido elegido/a mi hijo/a?

Su hijo/a ha sido invitado a participar porque está afectado con epidermolisis bulosa de la unión y amelogenesis imperfecta con resorción dentaria, con crecimiento gingival o porque puede ser un control sin resorción dentaria. A su hijo/a se le realizaron exodoncias (extracciones) o sus dientes primarios se exfoliaron o se le tomó biopsia de encía que había crecido.

E.- Procedimiento de evaluación

En los dientes extraídos o exfoliados se realizarán estudios de la forma, estructura e identificación de moléculas que participan en la resorción con estudios microscópicos. En las biopsias de encía se realizarán estudios microscópicos adicionales (inmunohistoquímica) que ayudarán a conocer mejor el proceso de resorción coronaria.

F.- Beneficios personales y para la sociedad de participar en el estudio.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ODONTOLOGÍA
 Correo electrónico: investigacion@odontologia.uchile.cl - Teléfono: +56 (2) 29781845
 Facultad de Odontología de la Universidad de Chile – Olivos N°943 Independencia, Santiago.
www.odontologia.uchile.cl



Como beneficio de participar en el presente estudio su hijo/a recibirá diagnóstico histopatológico gratuito de sus dientes. Además, recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por una dentista especializada en necesidades especiales y una patóloga oral.

Adicionalmente, el conocimiento generado en este estudio permitirá conocer mejor el proceso de resorción dentaria y crecimiento gingival en niños con EBU, lo que ha futuro contribuirá a un diagnóstico temprano, un mejor tratamiento y probablemente a prevenir estas alteraciones bucales.

G.- ¿Tiene algún costo?

El firmar este consentimiento no tiene ningún costo ni para Ud., ni para su familia.



H.- ¿Mi participación es voluntaria?

La participación de su hijo/a es absolutamente **voluntaria**, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando Uds. lo deseen. Puede rechazar o retirar su consentimiento en cualquier momento, lo cual no irá en desmedro de futuras atenciones. Si se compromete a participar, se le entregará este informativo para su registro y se le pedirá que firme el formulario de consentimiento

I.- ¿Qué harán con mi información?

Toda la información que recopilamos sobre la participación de su hijo/a en el estudio se mantendrá estrictamente confidencial. Los resultados del estudio analizarán los datos obtenidos de las distintas frecuencias de resorción coronaria, de la apariencia clínica de la encía de los dientes afectados y como se ven con distintos tipos de estudios radiográficos y microscópicos los dientes afectados y la encía adyacente. No se incluirá información personal como nombre, fecha de nacimiento, ni datos de contacto.

J.- ¿Qué riesgos o eventos adversos podría tener mi hijo/a al participar de este estudio?

Como solamente se realizarán estudios microscópicos adicionales a los dientes y/o encía de mi hijo/a y se mantendrá confidencialidad respecto de su persona, el estudio no tiene riesgos o eventos adversos para su hijo/a.

K.- ¿Qué pasará con los resultados del estudio?

Tenemos la intención de publicar los resultados (escritos y visuales) de este estudio en revistas científicas, así como presentarlos en reuniones odontológicas y médicas. No se preocupe, nadie va a poder reconocer a su hijo/a en las publicaciones o presentaciones.

L.- ¿Puedo negarme a participar o retirarme cuando quiera?

La participación de su hijo/a en este estudio es totalmente voluntaria. Ud. y su hijo/a son libres de negarse a colaborar o retirarse en cualquier momento sin tener que dar una explicación. Si decide no participar o retirarse después de dar su consentimiento, la atención médica y dental de su hijo/a no sufrirá alteraciones. Toda la información relativa al historial médico de su hijo/a será tratada como estrictamente confidencial y sólo será utilizada con fines médicos.

M.- ¿Que se hará con los dientes o encía de mi hijo/a que donaré?

Los dientes y encía que tiene un crecimiento mayor a lo típico o que dificulta la erupción de los dientes que donarás se estudiarán con fotografías, radiografías y técnicas de microscopía para saber cómo son, esto servirá para hacer un informe que les servirá a los dentistas para tratar en la mejor forma posible los otros dientes y la encía que están en la boca de su hijo/a.

N.- ¿Tendré acceso a información nueva relevante respecto de la condición de mi hijo/a?

Si, Ud. lo solicita, le entregaremos información nueva relevante respecto de la condición de su hijo/a, ya sea en forma presencial o virtual en forma verbal y/o escrita.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ODONTOLÓGIA
 Correo electrónico: investigacion@odontologia.uchile.cl - Teléfono: +56 (2) 29781845
 Facultad de Odontología de la Universidad de Chile – Olivos N°943 Independencia, Santiago.
www.odontologia.uchile.cl



O.- ¿A quién contacto para mayor información?

Si tienes alguna pregunta relacionada con el estudio, puede contactar a:

Dra. Susanne Krämer, Teléfono: 229781725, E-mail: skramer@odontologia.uchile.cl

Dra. Ana Ortega Pinto, Teléfono: 940459889. E-mail: aortega@odontologia.uchile.cl.

Facultad de Odontología, Universidad de Chile



Si Ud. desea consultar sobre sus derechos como sujeto de investigación o piensa que estos han sido vulnerados se puede dirigir al Comité de Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Ubicado en calle Olivos #943, Independencia, Santiago. Teléfono: +56-2- 22 978 1845. Correo electrónico: cec.fouch@odontologia.uchile.cl
Contactar a la Dra. Eugenia Henríquez D' Aquino (Presidenta del CEC).

¡Muchas gracias por tu participación en el estudio!

Puedes quedarte con una copia de este documento, te servirá para referencia futura.



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DEL ODONTÓN CON REABSORCIÓN CORONARIA EN PACIENTES CON AMELOGÉNESIS IMPERFECTA SINDRÓMICA**

N° id. Paciente: _____

Fecha: _____

- | | Si | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Leyó el documento informativo sobre este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Entiende de qué se trata el estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Realizó todas las preguntas que tenía? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Entendió las respuestas a sus preguntas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Entiende que su hijo/hija puede negarse o dejar de participar cuando quiera? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Autoriza ser contactado vía WhatsApp o E-mail? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Está de acuerdo con la participación de su hijo/a en el estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



Si autoriza la participación de su hijo/a coloque su nombre y firma aquí:

Nombre del niño/a: _____

Nombre del Tutor/a: _____

RUT del Tutor/a: _____

Firma: _____

Fecha: __/__/__

Investigador que toma el asentimiento: _____

Firma del investigador: _____

Fecha: __/__/__

Director del Establecimiento: _____

Firma del director: _____

Fecha: __/__/__



Anexo 3: Asentimiento informado proyecto “Caracterización clínica y morfológica del odontón con resorción coronaria en Pacientes con Epidermólisis bulosa de la Unión”.



Editado: 6-6-2023

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS ENTRE 11 Y 18 AÑOS

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Nombre del estudio:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DEL ODONTÓN CON RESORCIÓN CORONARIA EN PACIENTES CON EPIDERMOLISIS BULOSA DE LA UNIÓN



Introducción:

Estás siendo invitado a participar de un estudio para conocer las características clínicas y microscópicas de destrucción dentaria por causa distinta a la caries (resorción dentaria) y de la encía en pacientes con epidermólisis bulosa de la unión o en controles sin destrucción dentaria. La aplicación de este conocimiento ayudará al dentista tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida. Por favor lee en qué consiste este estudio y después decide si quieres participar.

Objetivo de este estudio:

Identificar las características clínicas y morfológicas del Odontón (diente y encía) con resorción coronaria en pacientes con amelogénesis imperfecta sindrómica.

Antecedentes de la resorción dentaria:

Se ha observado que algunos pacientes con esmalte dentario muy delgado (amelogénesis imperfecta hipoplásica) que se observa por ejemplo en algunos tipos de epidermólisis bulosa, pueden además sufrir una resorción de sus dientes y crecimiento de sus encías. No se sabe qué porcentaje de los pacientes con amelogénesis imperfecta presentan resorción de sus dientes, ni está claro qué hace crecer la encía ni como ocurre este proceso a nivel microscópico. Es importante estudiar la encía que crece y los dientes que se reabsorben para que se puedan tratar en forma efectiva o mejor aún evitar que eso suceda en el futuro.

¿Por qué he sido elegido?

Has sido invitado a participar porque estás afectado con resorción dentaria o porque puedes ser un control sin resorción dentaria.

Procedimiento de evaluación

En los dientes extraídos o exfoliados se realizarán estudios de la forma, estructura e identificación de moléculas que participan en la resorción con estudios microscópicos. En las biopsias de encía se realizarán estudios microscópicos adicionales (inmunohistoquímica) que ayudarán a conocer mejor el proceso de resorción coronaria.

Ventajas de participar en el estudio.

Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico histopatológico gratuito de las lesiones de sus dientes o encía que lo requieran. Además, recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por una dentista especializada en necesidades especiales y una patóloga oral.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ODONTOLOGÍA
 Correo electrónico: investigacion@odontologia.uchile.cl - Teléfono: +56 (2) 29781845
 Facultad de Odontología de la Universidad de Chile – Olivos N°943 Independencia, Santiago.
www.odontologia.uchile.cl



¿Tiene algún costo?

El firmar este consentimiento no tiene ningún costo ni para Ud., ni para su familia.



¿Mi participación es voluntaria?

Su participación es absolutamente **voluntaria**, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando Ud. desee.

Puedes rechazar o retirar tu consentimiento en cualquier momento, lo cual no irá en desmedro de futuras atenciones. Si te comprometes a participar, se te entregará este informativo para su registro y se te pedirá que firmes el formulario de consentimiento.

¿Qué harán con mi información?

Toda la información que recopilemos sobre tu participación en el estudio se mantendrá estrictamente confidencial. Los resultados del estudio analizarán los datos obtenidos de las distintas frecuencias de resorción coronaria, de la apariencia clínica de la encía de los dientes afectados y como se ven con distintos tipos de estudios radiográficos y microscópicos los dientes afectados y la encía adyacente. No se incluirá información personal como nombre, fecha de nacimiento, ni datos de contacto.

¿Qué pasará con los resultados del estudio?

Tenemos la intención de publicar los resultados (escritos y visuales) de este estudio en revistas científicas, así como presentarlos en reuniones odontológicas y médicas. No te preocupes, nadie te va a poder reconocer en las publicaciones o presentaciones.

¿Puedo retirarme cuando quiera?

Tu participación en este estudio es totalmente voluntaria. Eres libre de negarte a colaborar o retirarte en cualquier momento sin tener que dar una explicación. Si decides participar o retirarte después de dar tu consentimiento, tu atención médica o dental no sufrirá alteraciones. Toda la atención relativa a tu historial médico será tratada como estrictamente confidencial y sólo será utilizada con fines médicos.

¿Que se hará con los dientes o encía que donaré?

Los dientes y encía que tiene un crecimiento mayor a lo típico o que dificulta la erupción de tus dientes que donarás se estudiarán con fotografías, radiografías y técnicas de microscopía para saber cómo son, esto servirá para hacer un informe que les servirá a los dentistas para tratar en la mejor forma posible los otros dientes y la encía que están en tu boca.

¿A quién contacto para mayor información?

Si tienes alguna pregunta relacionada con el estudio, puedes contactar a:

Dra. Susanne Krämer, Teléfono: 229781725, E-mail: skramer@odontologia.uchile.cl

Dra. Ana Ortega Pinto, Teléfono: 940459889. E-mail: aortega@odontologia.uchile.cl.

Facultad de Odontología, Universidad de Chile

Si Ud. desea consultar sobre sus derechos como sujeto de investigación o piensas que estos han sido vulnerados te puede dirigir al Comité de Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Ubicado en calle Olivos #943, Independencia, Santiago. Teléfono: +56-2- 22 978 1845. Correo electrónico: cec.fouch@odontologia.uchile.cl
Contactar a la Dra. Eugenia Henríquez D' Aquino (Presidenta del CEC).



FORMULARIO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MORFOLÓGICA DEL ODONTÓN CON REABSORCIÓN CORONARIA EN PACIENTES CON EPIDERMOLISIS BULOSA DE LA UNIÓN**

N° id. Paciente: _____ Fecha: _____



	Sí	No
1. ¿Leíste el documento informativo sobre este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Entiendes de qué se trata el estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Hiciste todas las preguntas que tenías?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Entendiste las respuestas a tus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Entiendes que puedes dejar de participar cuando quieras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Autorizas ser contactado vía WhatsApp o E-mail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Estás de acuerdo con participar en el estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si deseas participar coloca tu nombre y firma aquí:

Nombre: _____

Firma: _____ Fecha: __/__/__

Investigador que toma el asentimiento: _____

Firma del investigador: _____ Fecha: __/__/__

Director del Establecimiento: _____

Firma del Director: _____ Fecha: __/__/__



Anexo 4: Ficha Phenodent

TOOTH CHART

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
			55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
Decays dmft/ DMFT															
Restoration															
valour dmft:															
			85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			
valour DMFT:															
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

NiCr NiCr onlay
Gold Gold onlay
SSC Stainless Steel Crown
C.V. Composite veneer
P.V. Porcelain veneer
G.I. Glass Ionomere
Comp Composite
Am Amalgam
Seal Sealant

Tooth state
san sane
decay decayed
fract fractured

Présence de la dent
pre present
Absence de la dent
abs absent
ag agenesis
exf exfoliated
ner not erupted
xtr extracted
otr other

PRIMARY TEETH - Enamel

55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75

DDE index

V : buccal ; **L(P)** : lingual ; **O** : occlusal.
 Three posterior surfaces (PreMo, Mo) or two anterior surfaces (Inc, Ca) should be recorded : the buccal V and lingual surfaces L(P) (starting in the middle of the mesial surface and extending to the middle of the distal surface) and the occlusal surface O (PreMo, Mo only).

Type of defect (T)

(3 cases prévues par face : hiérarchisation des lésions)
0 : normal ; **1** : opacity (white/cream) ; **2** : opacity (yellow/brown) ; **3** : hypoplasia (pits) ; **4** : hypoplasia (horizontal grooves) ; **5** : hypoplasia (vertical grooves) ; **6** : hypoplasia (missing enamel) ; **7** : discoloured enamel (not associated with opacity) ; **8** : other defects ; **9** : non informative (decay, orthodontic treatment, erupting ...).

comment on primary teeth's enamel

Demarcation of defects (D)

1 : demarcated ; **2** : diffuse ; **3** : both

Location (L)

1 : incisal one half (face V and L(P) of Inc and Ca, cuspal area of Mo) ; **2** : gingival one half (cervical area face V and L(P) of Inc and Ca, occlusal surface of Mo excluding tip of cusps) ; **3** : whole surface .

Extent or severity of defect (E) (extent of surface covered by defect)

1 : less than 1/3 ; **2** : 1/3 to 2/3 ; **3** : at least 2/3.

Wear

no : none ; **mild** : mild ; **sev** : sev

PERMANENT TEETH - Enamel

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

DDE Index

Wear: no none mild mid sev severe