



## Estudio preliminar de agencias dentales, en pacientes de Córdoba-Argentina

### Preliminary study of agenesia in patients of Córdoba-Argentina

Fariz V<sup>1</sup>, Gosso C<sup>1</sup>, Loyola P<sup>2</sup>, Maldonado N<sup>1</sup>, Zarate AM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. Facultad de Odontología. Departamento de Biología Bucal.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. Facultad de Odontología. Departamento de Rehabilitación Bucal.

#### Abstract

**Objective.** To know, through a clinical study, the prevalence of dental agenesia in patients under orthodontic treatment of a population of the City of Córdoba. **Methods.** Retrospective study of clinical histories and orthopantomographs of patients (n = 762), aged between 5 and 24 years, from the City of Córdoba between 2007 and 2017. The identification of agenesia was carried out through the analysis of orthopantomographs. Medical and dental records were used as reference materials to avoid an incorrect diagnosis of dental agenesia. The absolute and relative frequency of agenesia were calculated for each tooth of each patient, in each of the years studied. The frequency of this pathology was compared between the group without the presence of agenesia and with agenesia and between the years using the Chi Square test or Fisher's exact test. A p-value <0.05 was set for statistical significance. The data was analyzed with the Infostat 2016 version program. **Results.** The number of subjects attended (n = 762), varied between 71 to 101 per year. No significant differences were found between men and women regarding agenesia. The percentage of agenesia varied significantly (p = 0.0001) from 2007 to 2017, both in men and women. The prevalence of agenesia was 22.7%. All observed agenesia were permanent elements. The upper and lower third molar are the elements that presented the highest frequency of agenesia. **Conclusions.** Human dentition is complex and varied and is related to the diet, environment and social demands of the species. More than 10% of humans do not develop any permanent element; This has a genetic component and could reflect the evolution in relation to food softening behaviors.

**KEY WORDS:** prevalence-dental agenesia

#### Resumen:

**Objetivo:** Conocer, a través de un estudio clínico, la prevalencia de agencias dentarias en pacientes bajo tratamiento ortodóncico de una población de la Ciudad de Córdoba. **Métodos.** Estudio retrospectivo de historias clínicas y ortopantomografías de pacientes (n=762), con edades entre 5 a 24 años, de la Ciudad de Córdoba entre los años 2007 y 2017. La identificación de agencias se realizó a través del análisis de ortopantomografías. Los registros médicos y odontológicos se utilizaron como materiales de referencia para evitar un diagnóstico incorrecto de agenesia dental. Se calculó la frecuencia absoluta y relativa de agencias para cada diente de cada paciente, en cada uno de los años estudiados. Se comparó la frecuencia de esta patología entre el grupo sin presencia de agencias y con agencias y entre los años mediante la prueba de Chi Cuadrado o Prueba exacta de Fisher. Se fijó un p-valor <0.05 para significación estadística. Los datos se analizaron con el programa Infostat versión 2016. **Resultados.** El número de sujetos atendidos (n= 762), varió entre 71 a 101 por cada año No se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres respecto de las agencias. El porcentaje de agencias varió significativamente (p=0.0001) desde el año 2007 hasta el 2017, tanto en varones como en mujeres. La prevalencia de agencias fue del 22,7%. Todas las agencias observadas fueron de elementos permanentes. El tercer molar superior e inferior son los elementos que presentaron mayor frecuencia de agencias. **Conclusiones.** La dentición humana es compleja y variada y se relaciona a la dieta, ambiente y demandas sociales de la especie. Más del 10% de los humanos no desarrollan algún elemento permanente; esto tiene un componente genético y podría reflejar la evolución en relación a comportamientos de ablandamiento de los alimentos.

**PALABRAS CLAVE:** prevalencia- agencias dentarias

Received 30 November 2020; Received in revised form 14 February 2020; Accepted 1 March 2020.

## Introducción

La dentición de los mamíferos es un sistema segmentado, constituido por una serie de elementos homólogos, que presentan una estructura similar, pero son diferentes en forma y tamaño<sup>1</sup>. El desarrollo de las piezas dentarias es el resultado de un complejo proceso, en el cual interacciones recíprocas y secuenciales entre células epiteliales y mesenquimáticas regulan actividades celulares como la proliferación, condensación, adhesión, migración, diferenciación y secreción que dan lugar a la formación de un órgano dentario funcional<sup>2</sup>. En este tipo de sistema, alguna de las unidades puede estar ausentes por falta de desarrollo, y nos encontramos entonces frente a una agenesia. La agenesia dental es una de las anomalías craneofaciales más comunes en el desarrollo humano<sup>3,4</sup>. Se define como un desorden heterogéneo determinado genéticamente que se manifiesta como la ausencia congénita de uno o más dientes<sup>5</sup>. Es una de las patologías dentales más frecuentes, y es un serio problema para lograr una correcta oclusión<sup>6</sup>. Se ha observado que las agenesias afectan más a hombres que a mujeres y ocurre en los elementos dentarios de final de serie, en el siguiente orden: segundos premolares inferiores, incisivos laterales superiores y segundos premolares superiores. Las agenesias pueden ser uni o bilaterales y, en la mayoría de los casos, la agenesia abarca uno o dos dientes, aunque algunos pacientes presentan agenesia múltiple que afecta a seis dientes o más<sup>7</sup>.

Las AG presentan un patrón de herencia variable; frecuentemente se manifiesta como autosómico dominante, y en menor grado autosómico recesivo o ligado al cromosoma X, penetrancia incompleta entre el 86%, y el 97% con expresividad variable. La cantidad, tipo, ubicación, severidad y simetría de los dientes afectados se observa con gran diversidad en un individuo y en los miembros de una misma familia<sup>6</sup>.

El avance realizado en los últimos años en el conocimiento de los aspectos moleculares de la odontogénesis, permite afirmar que el desarrollo de la dentición está bajo un estricto control genético, que determina las posiciones, número y formas de las diferentes piezas dentarias. La embriogénesis dental involucra más de 200

genes<sup>8</sup> que codifican factores de crecimiento, factores de transcripción, moléculas de señalización y proteínas encargadas de regular las actividades, celulares y determinar la posición, número y forma de los dientes<sup>9</sup>. Entre los genes participantes en el desarrollo dental se encuentran los de la familia Homeobox (*MSX1*, *MSX2* y *PAX9*). De ellos los más comprometidos como factor causal de la agenesia son los *MSX1* y *PAX9*<sup>10</sup>.

El gen *PAX9* está situado en el cromosoma 14, locus (14q12-q13) y pertenece a la familia de genes *PAX* que codifican factores de transcripción<sup>11</sup>. Se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural y su principal función es establecer la capacidad inductiva de éste. Desde el punto de vista genético, las mutaciones en este gen detienen la formación dental en el estadio de brote, el cual es necesario para la expresión de los genes *BMP4*, *MSX1* y *LEF1*. Hasta la fecha se han identificado aproximadamente 26 mutaciones en el gen *PAX9* asociadas con agenesia dental familiar no sindrómica siendo los dientes más afectados los molares y en algunos casos los premolares<sup>12</sup>.

El gen *MSX1* se encuentra ubicado en el cromosoma 4 locus (4p16.2); se caracteriza por presentar un homeodominio. Codifica factores de transcripción que participan en las distintas etapas del desarrollo y funciona como represor de la transcripción. Se han identificado aproximadamente 10 mutaciones en el gen *MSX1* que inducen ausencia principalmente de segundos premolares y terceros molares y en raras ocasiones de incisivos laterales superiores<sup>13,14</sup>.

Existen asociaciones entre la presencia de agenesia dental y otras características dentales anómalas, incluyendo: alteraciones en la formación y erupción de los dientes permanentes, microdoncias, incisivos laterales conoides, malposiciones de caninos, erupción ectópica de primeros molares permanentes, infraerupción de molares deciduos, enanismo radicular, invaginación en incisivos, taurodontismo, rotación de incisivos laterales y premolares superiores<sup>6</sup>.

Las agenesias traen aparejados problemas al profesional para devolverle al paciente una oclusión funcional y brindarle estética. Por ejemplo, la falta de los incisivos laterales es el

problema más difícil de resolver por su papel funcional y estético.

En la provincia de Córdoba, no hay estudios que indiquen la prevalencia, tipo de herencia y los genes implicados en la agenesia dental.

El objetivo de este trabajo fue conocer, a través de un estudio clínico, la prevalencia de agenesias dentarias en pacientes bajo tratamiento ortodóncico de una población de la Ciudad de Córdoba.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de historias clínicas y ortopantomografías de pacientes ( $n=762$ ), con edades comprendidas entre 5 a 24 años, oriundos de la Ciudad de Córdoba (Figura 1), atendidos por motivos ortodóncicos y por demanda espontánea entre los años 2007 y 2017, en el consultorio particular de la Dra. Cecilia Gosso. Se recolectaron datos de sexo, edad, historia familiar de agenesia, presencia/ausencia de agenesia, etc. Las historias clínicas incompletas y las ortopantomografías de baja calidad no se incluyeron en el estudio; tampoco las historias clínicas de pacientes con diagnóstico o con sospecha de diagnóstico de algún síndrome asociado a las agenesias.

La identificación de agenesias se realizó a través del análisis de ortopantomografías; se consideró como diente perdido congénitamente aquel en el que no se observa mineralización de la corona dental y cuando no haya registro de extracción del mismo. Los registros médicos y odontológicos se utilizaron como materiales de referencia para evitar un diagnóstico incorrecto de agenesia dental, en cualquier paciente al cual se le pueda haber removido quirúrgicamente o extraído alguno de sus dientes.

Las ortopantomografías fueron codificadas para ser observadas y diagnosticada la agenesia por un primer y segundo examinador de forma independiente (simple ciego) y reexaminadas aleatoriamente (por aleatorización sistemática) después de un intervalo de 2 semanas, con el fin de evitar cualquier sesgo de examen. Previo a examinar las ortopantomografías se valoró la reproductibilidad intra y entre examinadores<sup>15</sup>.



**Figura 1.** Superior. Ortopantomografía de paciente femenino, de 14 años, con agenesias en los elementos 18,28, 38 y 48. Inferior. Ortopantomografía de paciente masculino, de 7 años, con agenesias en elementos dentarios 35 y 45

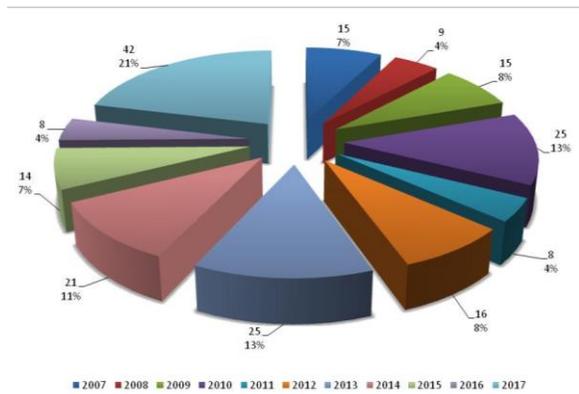
## Análisis Estadísticos

Se calculó la frecuencia absoluta y relativa de agenesias para cada diente de cada paciente, en cada uno de los años estudiados. Se comparó la frecuencia de esta patología entre el grupo sin presencia de agenesias y con agenesias y entre los años mediante la prueba de Chi Cuadrado o Prueba exacta de Fisher. Además, se estimó la fuerza de la asociación mediante los Odds Ratio (OR) y sus correspondientes Intervalos de Confianza del 95% (IC95%). Se fijó un  $p < 0.05$  para significación estadística. Los datos se analizaron con el programa Infostat versión 2018.

## Resultados

El número de sujetos atendidos ( $n= 762$ ), varió entre 71 a 101 por cada año. El valor medio (mediana) de edad la fue de 13 años para las mujeres (rango: 4-48) y 12 años (rango 5-31) para los varones.

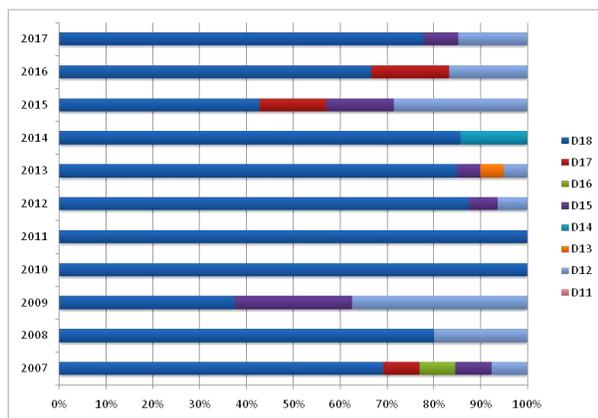
No se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres respecto de las agencias. El porcentaje de agencias varió significativamente ( $p=0.0001$ ) desde el año 2007 hasta el 2017 y esto se observó tanto en varones como en mujeres (Figura 2). La prevalencia de agencias en este estudio fue del 22,7%.



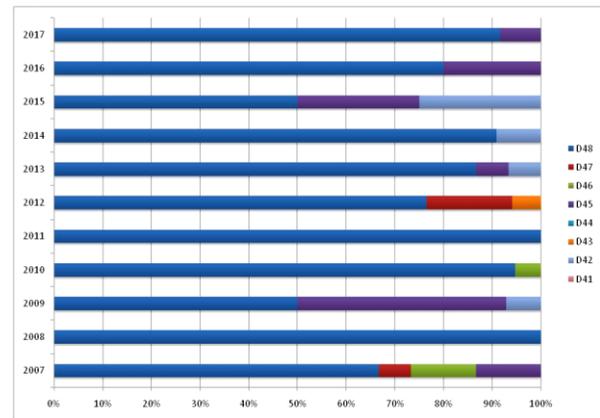
**Figura 3:** Prevalencia de agencias dentarias estudiadas entre los años 2007 y 2017.

Todas las agencias observadas fueron de elementos permanentes. El tercer molar superior e inferior son los elementos que presentaron mayor frecuencia de agencias. Se observó también agencia de los elementos 12, 22, 14 y 24 en el maxilar superior y 32, 42, 35 y 45 en el maxilar inferior (Figuras 3 y 4).

**A.**

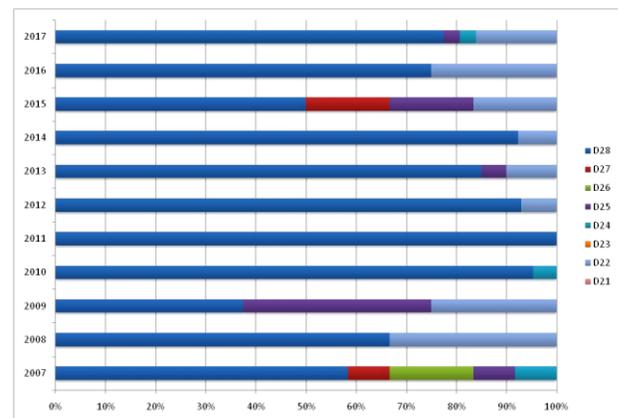


**B.**

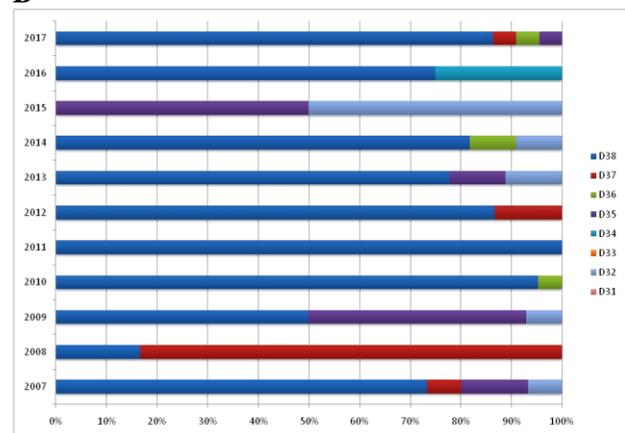


**Figura 3. A:** Frecuencia de agencias por año considerando hemiarcada superior derecha; **B:** Frecuencia de agencias por año considerando hemiarcada inferior derecha

**A.**



**B.**



**Figura 4. A:** Frecuencia de agencias por año considerando hemiarcada superior izquierda. **B:** Frecuencia de agencias por año considerando hemiarcada inferior izquierda.

## Discusión

La agenesia dental es una de las malformaciones congénitas más comunes en el ser humano<sup>12</sup>. Por lo tanto, en este trabajo nos propusimos conocer a través de un estudio clínico, la prevalencia y los patrones de herencia genética de agenesias dentarias en pacientes de la ciudad de Córdoba. El diagnóstico realizado fue básicamente clínico, a partir de historias clínicas y ortopantomografías. No se encontraron diferencias significativas entre las agenesias de varones y mujeres que nos permitieran relacionar el género con la manifestación de la anomalía lo que coincide con resultados de diferentes autores<sup>6,16,17,18,19</sup>.

La prevalencia de agenesias dentarias encontradas, en el período de estudio, fue del 22,7%. Esto difiere con respecto a la prevalencia de las agenesias dentales en las poblaciones europeas caucásicas que se sitúan entre el 4 y 8%<sup>20</sup>. En estudios realizados en la población española específicamente se encontraron valores de entre 5.6 y 11.4%<sup>21</sup>. En nuestro estudio los valores fueron más altos, lo que indicaría que esta anomalía es mucho más frecuente en nuestra población por lo cual es muy importante estudiarla.

Los dientes ausentes que se encontraron con más frecuencia fueron, fueron los terceros molares (18,28,38 y 48); los premolares superiores (24, 25, 14,15) y los inferiores (34,35,44,45) y los laterales inferiores (32, 42). Diferentes estudios indican que en la población general los más comúnmente ausentes son los terceros molares, seguidos de los incisivos laterales maxilares o segundos premolares mandibulares e incluso los incisivos centrales mandibulares<sup>22,23,24,25</sup>. Según la teoría de los campos, se correlaciona la alta vulnerabilidad y variabilidad de estos dientes con su posición anatómica en el extremo distal de la lámina dental o en las áreas donde se fusionan los procesos faciales<sup>26</sup>.

La agenesia de terceros molares se presentó con mayor frecuencia en comparación con los otros grupos de dientes en todos los años estudiados. Esto coincide con trabajos realizados Colombia y México. De la misma manera, la mayor frecuencia de agenesia de terceros molares en el maxilar superior, está en concordancia con otros estudios<sup>27</sup>. La teoría de la reducción terminal dentaria señala la futura desaparición del tercer

molar en la especie humana, aspecto evolutivo consecuencia de la disminución de la actividad masticatoria, como una línea evolutiva hacia un número menor de dientes. Posteriormente se indica que las tendencias evolutivas han influido en la dentición actual y en la dimensión de los maxilares y que la evolución de los hábitos alimenticios ha contribuido a modificar el tamaño de los maxilares, siendo marcado este cambio a nivel mandibular, aspecto evolutivo del *Homo sapiens sapiens* que se confirma por la disminución progresiva del espacio retromolar entre borde anterior de la rama y cara distal del tercer molar. Sin embargo, otros autores sugieren que la agenesia no debe considerarse como una manifestación de la reducción filogenética del número de dientes sino como una anomalía del desarrollo, producto de un proceso de mutación y selección basado en la herencia<sup>28</sup>.

Las técnicas de ADN permiten realizar diagnósticos tempranos de mutaciones que implican un riesgo de desarrollar enfermedades de base genética. La combinación de los estudios genéticos y clínicos permiten elaborar clasificaciones satisfactorias de estas anomalías que combinasen los fenotipos con los defectos genéticos subyacentes. Esto es muy importante para el diagnóstico temprano y previsión del tratamiento ortopédico/ortodóncico, quirúrgico o protésico. Frente a la presencia de agenesias dentarias, debería consultarse y estudiarse la existencia de la anomalía en los otros miembros de la familia y previo a cualquier tratamiento quirúrgico u ortodóncico, debería registrarse el caso con una completa historia clínica que permitiera caracterizar el fenotipo. Por lo tanto, es fundamental el registro de casos por parte de los odontólogos a través de estudios clínicos, que incluyan modelos y ortopantomografías, para el desarrollo de las investigaciones relacionadas a las agenesias. Es mediante la conjunción de los estudios clínicos y los moleculares que, acertadamente, podremos profundizar en el conocimiento de estas alteraciones.

*Los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.*

*The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article*

## Agradecimientos

Secretaría de Ciencia y Tecnología. Programa de Becas para la Iniciación de Estudiantes de Grado en Investigación Científica. Res HCD 59/2018.

## Referencias

- Ceballos, O. D. M.; Espinal, G. E. & Jones, M. Anomalías en el desarrollo y formación dental: odontodisplasia. *Int. J. Odontostomat.* 2015; 9(1):129-136.
- Kolenc-Fusé FJ. Agnesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004; 9:385-95.
- Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117(6):650-6.
- Feng HL, Zhang XX, Wu H. Research advances in tooth agenesis. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2007; 39(1):13-7.
- Peres RC, Scarel-Caminaga RM, do Espirito Santo AR, Line SR. Association between PAX-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans. *Arch Oral Biol* 2005;50(10):86171.
- Echeverri Escobar J, Restrepo Perdomo LA, Vásquez Palacio G, Pineda Trujillo N, Isaza Guzmán DM, Manco Guzmán HA, Marín Botero ML. Toothagenesis: Epidemiological, clinical and genetic analysis in patients from Antioquia. *Avances Odontostomatología.* 2013; 29(3): 119-130.
- Alessandro Salvi, Edoardo Giacomuzzi, Elena Bardellini, Francesca Amadori, Lía Ferrari, Giuseppina De Petro, Giuseppe Borsani, Alessandra Majorana. Mutation analysis by direct and whole exome sequencing in familial and sporadic tooth agenesis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE.* 2016; 38: 1338-1348, 20161344.
- Klein ML, Nieminen P, Lammi L, Niebuhr E, Kreiborg S. Novel mutation of the initiation codon of PAX9 causes oligodontia. *J Dent Res.* 2005;84(1):43-7.
- Nieminen P, Arte S, Tanner D, Paulin L, Alaluusua S, Thesleff I et al. Identification of a nonsense mutation in the PAX9 gene in molar oligodontia. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9(10):743-6.
- Tallón-Walton V, Manzanares-Céspedes MC, Carvalho-Lobato P, Valdivia-Gandur I, Arte S, Nieminen P. Exclusion of PAX9 and MSX1 mutation in six families affected by tooth agenesis. A genetic study and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19 (3): e248-54.
- Thomas BL and Sharpe PT. Patterning of the murine dentition by homeobox genes. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106:48-54.
- Chhabra N, Goswami M, Chhabra A. Genetic basis of dental agenesis - molecular genetics patterning clinical dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19 (2):e112-9.
- Mostowska, A.; Biedziak, B. & Trzeciak, W. A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14(2):173-9.
- Miletich, I. & Sharpe, P. T. Normal and abnormal dental development. *Hum. Mol. Genet.*, 2003;12(Spec. No. 1): R6973.
- Sanpei S, Ishida R, Sanpei S, Endo S, Tanaka S, Endo T, Sekimoto T. Patterns of bilateral agenesis of maxillary third molars and agenesis of other teeth. *Odontology.* 2016;104(1):98-104.
- Barka, G.; Tretiakov, G.; Theodosiou, T. & Ioannidou-Marathiotou, I. Presence of third molars in orthodontic patients from northern Greece. *Int. J. Gen. Med.* 2012; 5:441-7.
- Kazanci, F.; Celikoglu, M.; Miloglu, O. & Oktay, H. Third-molar agenesis among patients from the east Anatolian region of Turkey. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2010; 11(4): e033-40.
- Mok, Y. Y. & Ho, K. K. Congenitally absent third molars in 12 to 16 year old Singaporean Chinese patients: A retrospective radiographic study. *Ann. Acad. Med. Singapore,* 1996; 25(6):828- 30.
- Silva Meza, R. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2003; 13(2):112- 6.
- Aasheim B and Ögaard B. Hypodontia in 9 – year – old Norwegians to need of orthodontic treatment. *Scand J Dent Res.* 1993; 101:257-60.
- Tallon-Walton V, Nieminen P, Arte S, Carvalho-Lobato P, Ustrell-Torrent JM, Manzanares-Céspedes MC. An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area in Spain: estimated prevalence and associated factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15: e569-74.
- Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000 ;117(6):650-6.
- Frazier-Bowers SA, Pham KY, Le EV, Cavender AC, Kapadia H, King TM et al. A unique form of hypodontia seen in Vietnamese patients: clinical and molecular analysis. *J Med Genet* 2003;40 (6): e79.
- Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, Haavikko K, Thesleff I, Pirinen S. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. *J Dent Res.* 2001 ;80(5):1445-50.
- Xuan K, Jin F, Liu YL, Yuan LT, Wen LY, Yang FS et al. Identification of a novel missense mutation of MSX1

- gene in Chinese family, with autosoma ldominant oligodontia. Arch Oral Biol 2008; 53:773-9.
26. Nieminen P. Molecular genetics of tooth agenesis. Finland: University of Helsinki; 2007.
  27. Herrera-Atoche, J. R.; Colomé-Ruiz, G. E. & Escoffié-Ramírez, M. Agenesia de terceros molares, prevalencia, distribución y asociación con otras anomalías dentales. Int. J. Morphol., 2013; 31(4):1371-1375.
  28. García-Hernández Fernando, Araneda Rodriguez Claudia Patricia. Agenesia del Tercer Molar en Pacientes Atendidos en la Clínica Odontológica de la Universidad de Antofagasta, Chile. Int. J. Morphol. 2009; 27(2): 393-402.

*Corresponding to /Correspondencia a:*

*Dra. Cecilia Gosso*

*Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Odontología*

*Haya de La Torre s/n Ciudad Universitaria CP5000*

*Te:54-351-5353600*

*Email:cgosso@gmail.com*