

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Departamento de Estomatología IV (Profilaxis, Odontopediatría y
Ortodoncia)**



TESIS DOCTORAL

**Estudio de las anomalías estructurales del esmalte en niños nacidos en
condiciones de riesgo y tratados en unidades de cuidados intensivos
neonatales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elsa Cristiana Pereira Paiva

Directores

Paloma Planells del Pozo
José Ignacio Salmerón Escola

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Departamento de Estomatología IV (Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia)



TESIS DOCTORAL

**Estudio de las anomalías estructurales del esmalte en niños
nacidos en condiciones de riesgo y tratados en unidades de
cuidados intensivos neonatales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ELSA CRISTIANA PEREIRA PAIVA

Directores

Paloma Planells del Pozo

José Ignacio Salmerón Escobar

MADRID, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Departamento de Estomatología IV (Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia)



Estudio de las anomalías estructurales del esmalte en niños nacidos en condiciones de riesgo y tratados en unidades de cuidados intensivos neonatales

Memoria que para optar al grado de Doctor, con mención honorífica “*Doctorado Europeus*”, presenta la Licenciada Elsa Pereira Paiva

Madrid, 2015

“AOS MEUS PAIS”

AGRADECIMENTOS

Quisiera dar las gracias a todas las personas que de una u otra manera han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral:

En primer lugar agradecer a mis directores de Tesis, la Doctora Paloma Planells, por su inmensa paciencia y disponibilidad absoluta. Por escucharme, asesorarme y alentarme cuando ha sido necesario y al Doctor José Salmerón, por la amabilidad mostrada en todo momento.

A las personas que han formado parte del grupo de investigación, principalmente agradecer a los niños de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital San Cecilio de Granada y sus familias. Gracias por participar en este estudio.

A el FISS (Fondo de Investigación Sanitaria, ISCII) por la financiación del estudio.

Al Doctor Luís Pedro Ferreira, por ayudarme a dar mis primeros pasos en el mundo de la Odontopediatría y de la investigación.

A los Profesores que me he ido encontrando en mis años de formación odontológica, por despertar en mi la labor investigadora.

A mis compañeros y amigos, especialmente a Teresa Xavier, Ricardo Almeida y Rosa Martín. Por compartir agobios y por los apoyos recibidos para que este proyecto fuese una realidad.

A mis padres por su confianza y apoyo incondicional. Gracias a su esfuerzo, amor y motivación, siempre han proporcionado a sus hijos todo lo que han tenido a su alcance para cumplir nuestros objetivos.

A todos los demás, que de alguna manera habéis sido una parte muy importante de mi vida personal.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

	Página
<u>ABSTRACT</u>	I
<u>RESUMEN</u>	V
<u>RESUMO</u>	X
I - INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	29
II - ANTECEDENTES DEL TEMA	33
II.1 – EL NIÑO NACIDO EN CONDICIONES DE RIESGO.....	33
II.1.1 – Conceptos.....	33
II.1.2 – Prevalencia.....	38
II.1.3 – Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.....	39
II.1.4 – Morbilidad.....	40
II.2 – CARACTERÍSTICAS CRÁNEO-DENTO-FACIALES: CONDICIONANTES EN EL NIÑO NACIDO DE RIESGO.....	44
II.2.1 – Desarrollo del órgano dentario.....	45

II.2.2 – Calcificación y maduración dentaria.....	50
II.2.3 – Aspectos químicos de los tejidos duros.....	57
II. 3 – SALUD ORAL EN EL NIÑO NACIDO DE RIESGO.....	58
II.3.1 – Defectos estructurales del esmalte.....	58
II.3.2 – Caries dental.....	62
III- HIPÓTESIS DE TRABAJO	64
IV- OBJETIVOS.....	65
V - PACIENTES Y MÉTODOS	66
V.1 - Pacientes.....	66
V.1.1 - Selección de la población de estudio.....	66
V.1.1.1 - Grupo de estudio.....	68
V.1.1.2 - Grupo control.....	68
V.2- Método.....	69
V.3- Metodología estadística.....	75
V.3.1 - Dimensión de la muestra.....	75

V.3.2 - Análisis estadístico de los datos.....	76
VI – RESULTADOS	77
VI.1 – Caracterización de la muestra	77
VI.2 - Prevalencia de defectos de desarrollo del esmalte, número medio y tipo de dientes afectados (DDE total).....	78
VI.3 – Prevalencia de defectos de hipoplasia, número medio y tipo de dientes afectados.....	79
VI.4 – Prevalencia de defectos de opacidades, número medio y tipo de dientes afectados.....	80
VI.5 – Resumen global de los hallazgos clínicos.	81
VI.6 – Caracterización de las variables prenatales, neonatales y postnatales.....	84
VI.7 - Correlación entre los hallazgos clínicos y las variables prenatales.....	87
VI.7 - Correlación entre los hallazgos clínicos y las variables neonatales y postnatales.....	89

VII – DISCUSIÓN (DISCUSSÃO)	95
VIII - CONCLUSIONES/CONCLUSÕES	111
IX – BIBLIOGRAFÍA	115

ABSTRACT

Study of structural enamel defects in high-risk newborns treated in neonatal intensive care units.

Introduction:

Over the past 20-30 years, advances in perinatal care have reduced mortality and morbidity in high-risk newborns. The life of these children, however, may not be without complications. Some of the more serious complications, seen almost entirely among newborns delivery before 28 weeks of gestation and with extreme low birth weight, are respiratory distress, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, metabolic disorders and persistent ductusarteriosus, along with risk of infection. These conditions may be associated with poor feeding and lack of optimal nutrition, including vitamin and mineral deficiency for shorter or longer periods of time.

Previous studies have reported a higher prevalence of developmental enamel defects (DDE) in the primary dentition of high-risk neonates, especially low birthweight and preterm children. The development of dental enamel in the primary dentition starts in the sixth week of gestation; the initial calcification takes place in the fourth month and completes its development several months after birth. During tooth development, several factors can affect ameloblastic function and lead to developmental enamel defects. Owing to its inability to undergo remodelling and resorption, tooth enamel is vulnerable to structural alterations, which result in

permanent marks on the teeth. Although the precise cause effect mechanism has not been clearly elucidated, these defects present important clinical significance since they are responsible for aesthetic problems, dental sensitivity as well as a predisposition to dental caries.

Objectives:

- To determine the prevalence and distribution of enamel defects in the primary dentition of high-risk newborns attended in a neonatal intensive care unit and a matched control group of children born in normal conditions.

- To investigate possible prenatal, neonatal and postnatal risk factors that may influence the prevalence of developmental enamel defects in high-risk newborns treated in a neonatal intensive care unit.

Patients and methods:

A study was carried out in high-risk neonates attended in a neonatal intensive care unit and a control group born in normal conditions. Both groups were from the influence area of the Hospital Clínico Universitario “San Cecilio” of Granada (Spain). Children were between 3 to 7 years-old at the moment of evaluation. The study group was formed by 102 high-risk newborns, cared at the neonatal intensive care unit (NICU). The control group included 60 children born in normal conditions. Medical prenatal (mother’s age, type of delivery, maternal health problems), neonatal and postnatal data (gender, gestational age, birthweight, time spend in NICU, complications during delivery, respiratory problems, use of medication and chronic illness) was

collected retrospectively from medical records. The modified DDE Index was used for diagnosis and classification of enamel defects. Statistical analysis was performed using the SPSS program 22.0 for Windows.

Results:

Significantly more high-risk infants presented some type of DDE than children born under normal conditions ($p= 0.006$). Among high-risk newborns, 41.2 % had some type of DDE, 31,4% had opacities and 23,5% presented hypoplasia. Of the 60 controls examined, 20% presented DDE, 16.7% had opacities and 3.3% had hypoplasia. High-risk infants have 2.61 times more chances of having at least one DDE ($OR=2.61$; $CI\ 95\%=1.22-5.55$) compared to controls. Opacities were the most prevalent defect, with the incisors (71.4%) being the most affected teeth in high-risk newborns and the second molars (58.3%) in the control group.

There was no significant association with the prenatal variables ($p>0.05$); regarding the neonatal and postnatal variables, respiratory distress ($B = 0.969$; $p = 0.037$) and chronic illness ($B = 1.097$; $p = 0.036$) were the only variables that in association have a statistical signification effect on the occurrence of enamel defects. The time spent in the NICU has a significant effect in the development of DDE ($B=0.016$; $p=0.040$; $OR=1.016$; $IC95\%=1.001-1.032$).

Conclusions:

1 - This study shows a highest prevalence of structural enamel defects in the primary dentition of high-risk newborns attended in a NICU,

compared to a control group of children born in normal conditions, with differences being statistically significant.

2 – The type of enamel disturbance most commonly found in the study group were opacities, with differences statistically significant compared to controls.

3 – The distribution of abnormalities was more common among the incisor teeth for children born in high-risk conditions, while in the control group the most affected teeth were the second molars.

4 - Regard to high-risk neonates pediatric problems, there is a statistically significant association between the occurrence of structural enamel defects in those with respiratory problems and chronic diseases.

5 - From the results of this study, it is concluded that the time spent in the NICU can contribute to the possibility of having abnormalities in the enamel.

6 – From the conclusions of this study, it would be advisable to conduct studies that increase both the number of patients in the sample and the perinatal variables, in order to clarify the pathogenesis of structural enamel defects found in this children population.

RESUMEN

Estudio de las anomalías estructurales del esmalte en niños nacidos en condiciones de riesgo y tratados en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Introducción:

En los últimos 20-30 años, los avances en la atención perinatal han reducido la mortalidad y la morbilidad en los recién nacidos de alto riesgo. Algunas de las complicaciones más graves, entre los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación y con peso extremadamente bajo al nacer, son la dificultad respiratoria, la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante, la retinopatía del prematuro, los trastornos metabólicos y el ductus arterioso persistente, junto con el riesgo de patologías infecciosas. Estas condiciones pueden estar asociadas con problemas de alimentación y falta de una nutrición óptima, incluyendo micronutrientes, durante el periodo neonatal.

Estudios previos han descrito una mayor prevalencia de defectos de desarrollo del esmalte (DDE) en la dentición temporal de los recién nacidos de riesgo, especialmente en los niños con bajo peso al nacer y en los prematuros. El desarrollo del esmalte en la dentición temporal se inicia en la sexta semana de gestación; la calcificación inicial se lleva a cabo en el cuarto mes intrauterino y completa su desarrollo meses después del nacimiento. Durante el desarrollo de los dientes, se han descrito una serie de factores ambientales los cuales pueden potencialmente afectar a la función de los ameloblastos y originar defectos del esmalte en desarrollo. Aunque el mecanismo exacto de causa-efecto no ha sido claramente dilucidado, estos defectos

tienen una importante relevancia clínica, ya que son responsables, en opinión de los investigadores, de problemas estéticos, sensibilidad dentaria, así como, por una mayor predisposición a la caries dental.

Objetivos:

- Estimar la prevalencia, distribución y tipología de defectos estructurales del esmalte en la dentición temporal en un grupo de niños nacidos en condiciones de riesgo y asistidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales en comparación con un grupo control de niños nacidos en situación de normalidad.

- Estudiar la correlación entre la presencia de defectos estructurales del esmalte y los antecedentes prenatales, neonatales y postnatales del niño nacido de riesgo e ingresado en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Pacientes y métodos:

Se llevó a cabo un estudio en pacientes nacidos en condiciones de riesgo e ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales (GE) y pacientes control (GC) nacidos en condiciones de normalidad. Ambos grupos pertenecientes al área de influencia del Hospital Clínico Universitario “San Cecilio” en la provincia de Granada (España). Los niños tenían de 3 a 7 años de edad en el momento de la exploración. El GE estaba formado por 102 recién nacidos de riesgo, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). El grupo control incluyó 60 niños. Se recogieron datos referentes a antecedentes prenatales que figuraban en la base de datos de la UCIN, tales como: edad de la madre, tipo de embarazo, problemas en el embarazo,

toma de medicación y tipo de parto y datos referentes a antecedentes neonatales/postnatales: género, edad gestacional, peso al nacer, días en UCIN, complicaciones en el parto, problemas respiratorios, toma de medicación y padecimiento de enfermedad crónica. La presencia de anomalías estructurales del esmalte fue evaluada en la superficie dentaria de todos los dientes a través del Índice de DDE modificado (*modified DDE Index*). El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 22.0 para *Windows*.

Resultados:

La prevalencia de niños con al menos un DDE fue mayor en los niños nacidos en condiciones de riesgo que en los niños nacidos en condiciones de normalidad, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.006$). Entre los recién nacidos de riesgo, el 41,2% tenía algún tipo de DDE, el 31,4% tenía opacidades y el 23,5% presentaba hipoplasia. De los 60 controles examinados, el 20% presentó algún tipo de DDE, el 16,7% tenía opacidades y el 3,3% tenía hipoplasia. Los niños nacidos de riesgo tienen 2,61 veces más oportunidades de tener al menos un DDE (OR = 2.61; IC95% = 1.22-5.55) comparado con los controles. Las opacidades fueron el defecto más frecuente, siendo los incisivos (71,4%) los dientes más afectados en el grupo de riesgo y los segundos molares (58,3%) en el GC.

No hubo asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables maternas incluidas en el estudio ($p > 0.05$); con respecto a las variables neonatales y postnatales, los problemas respiratorios (B = 0.969; $p = 0.037$) y la enfermedad crónica (B = 1.097; $p=0.036$) son las únicas variables que en conjunto tienen un efecto

estadísticamente significativo en la aparición de DDE. El tiempo en la UCIN tiene un efecto significativo en la aparición de DDE (B=0.016; p=0.040; OR=1.016; IC95%=1.001-1.032)

Conclusiones:

1 - El presente estudio señala la presencia más elevada de alteraciones estructurales del esmalte en dentición temporal, en niños nacidos en condiciones de riesgo y atendidos en una UCIN, frente a un grupo control de niños nacidos en circunstancias de normalidad, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

2 - La tipología de alteración del esmalte más comúnmente encontrada en el grupo de estudio, fueron las opacidades, existiendo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles.

3 - La distribución de anomalías estructurales del esmalte se presentó más comúnmente en el sector incisivo para los niños nacidos en condiciones de riesgo, mientras que en el grupo control se encontraron más frecuentemente en los segundos molares.

4 - Con respecto a los problemas pediátricos del niño nacido en condiciones de riesgo, existe una relación estadísticamente significativa entre la aparición de defectos estructurales del esmalte en aquellos que padecen problemas respiratorios y enfermedades crónicas.

5 - De los resultados del presente estudio se concluye que el tiempo de estancia en la UCIN puede ser un factor que acreciente la posibilidad de padecer defectos estructurales en el esmalte.

6 - A la luz de las conclusiones del presente trabajo, sería recomendable la realización de estudios que aumenten tanto el número de pacientes de la muestra, como las variables perinatales, en aras a clarificar la etiopatogenia de las anomalías estructurales del esmalte encontradas en esta población infantil.

RESUMO

Estudo dos defeitos estruturais de esmalte em recém-nascidos de risco tratados em unidades de cuidados intensivos neonatais.

Introdução:

Nos últimos 20-30 anos, os avanços na assistência perinatal têm vindo a reduzir a mortalidade e morbidade em recém-nascidos de risco. No entanto, podem subsistir algumas complicações associadas, principalmente em recém-nascidos com menos de 28 semanas de gestação e com peso extremamente baixo, como: problemas respiratórios, displasia broncopulmonar, enterocolite necrotizante, retinopatia da prematuridade, distúrbios metabólicos e a persistência do canal arterial, juntamente com o risco de patologia infecciosa. Estas condições podem estar associadas à dificuldade de alimentação e consequente subnutrição incluindo deficiência de vitaminas e minerais, durante o período neonatal.

Estudos prévios descrevem uma maior prevalência de defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) na dentição decídua de recém-nascidos de risco, especialmente nas crianças prematuras e com baixo peso ao nascimento. O desenvolvimento do esmalte na primeira dentição começa na sexta semana de gestação; a calcificação inicial ocorre no quarto mês de vida intrauterina e completa o seu desenvolvimento alguns meses após o nascimento. Durante o desenvolvimento dentário, uma série de fatores pode afetar a função ameloblástica e resultar em defeitos de desenvolvimento de esmalte. Devido à incapacidade de sofrer remodelação e reabsorção, o esmalte dentário é vulnerável a alterações estruturais,

que resultam em marcas permanentes nos dentes. Embora o mecanismo de causa-efeito ainda não tenha sido claramente esclarecido, estes defeitos têm um importante significado clínico, uma vez que podem ser responsáveis por problemas estéticos, sensibilidade dentinária, assim como, por um maior risco de cárie dentária.

Objetivos:

- Determinar a prevalência e distribuição de defeitos estruturais de esmalte na dentição decídua de recém-nascidos de risco e tratados numa unidade de cuidados intensivos neonatais e num grupo de controlo de crianças nascidas em condições normais;
- Investigar possíveis fatores de risco pré-natais e neonatais e pós-natais que podem influenciar a prevalência de defeitos estruturais de esmalte em recém-nascidos de risco atendidos numa unidade de cuidados intensivos neonatais.

Pacientes e métodos:

Foi realizado um estudo num grupo de crianças nascidas em condições de risco (GE) e tratadas numa unidade de cuidados intensivos neonatais e um grupo controlo (GC) de crianças nascidas em condições de normalidade. Ambos os grupos pertenciam à área de influência do Hospital Clínico Universitário “San Cecilio”, da província de Granada (Espanha). As crianças tinham 3 a 7 anos de idade no momento da avaliação. O GE é constituído por 102 recém-nascidos de risco, atendidos na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN). O GC incluiu 60 crianças nascidas em condições normais. As variáveis pré-natais (idade da mãe, problemas durante a

gravidez, uso de medicação e tipo de parto) e neonatais/pós-natais (género, idade gestacional, peso ao nascimento, tempo na UCIN, complicações durante o parto, problemas respiratórios, toma de medicação, doença crónica) foram recolhidas retrospectivamente dos registos hospitalares da criança. O índice de DDE modificado (*mDDEIndex*) foi utilizado para o diagnóstico e classificação dos defeitos de esmalte. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 22.0 para Windows.

Resultados:

A prevalência de crianças com pelo menos um DDE de qualquer tipo é maior na crianças nascidas em condições de risco do que nas crianças nascidas em condições normais, sendo as diferenças estatisticamente significativas ($p = 0.006$). Entre os recém-nascidos de risco, 41,2% tiveram algum tipo de DDE, 31,4% tiveram opacidades e 23,5% apresentavam hipoplasia. Dos 60 controles avaliados, 20% apresentaram algum tipo de DDE, 16,7% tiveram opacidades e 3,3% tiveram hipoplasia. Os recém-nascidos de risco têm 2,61 vezes mais *odds* de ter pelo menos um DDE (OR = 2,61; IC95% = 1,22-5,55) em comparação com os controles. As opacidades foram o defeito mais prevalente, sendo os incisivos (71,4%) o grupo de dentes mais afetado nos recém-nascidos de risco e os segundos molares (58,3%) no grupo de controlo.

Não houve associação estatisticamente significativa com as variáveis pré-natais ($p > 0,05$); em relação às variáveis neonatais/pós-natais, os problemas respiratórios ($B = 0,916$, $p = 0,032$) e a doença crónica ($B = 1,179$; $p = 0,019$) foram as únicas variáveis, que em associação, têm um efeito estatisticamente significativo no desenvolvimento de defeitos de esmalte. O tempo de internamento na UCIN tem

um efeito significativo na ocorrência de DDE (B=0.016; p=0.040; OR=1.016; IC95%=1.001-1.032).

Conclusões:

1 - O presente estudo mostra uma maior prevalência de defeitos estruturais de esmalte em dentição decídua de crianças nascidas em condições de risco e tratadas numa UCIN, em comparação com um grupo controlo de crianças nascidas em condições de normalidade, com diferenças estatisticamente significativas.

2 – As opacidades foram o tipo de defeito de esmalte mais frequente no grupo de estudo, com diferenças estatisticamente significativas em relação aos controlos.

3 - A distribuição de defeitos de esmalte foi mais comum nos dentes incisivos dos recém-nascidos de risco, enquanto que no grupo controlo, os segundos molares foram os dentes mais afectados.

4 – Em relação aos problemas pediátricos da criança nascida sob condições de risco, existe uma relação estatisticamente significativa entre o aparecimento de defeitos estruturais de esmalte naqueles que padeceram de problemas respiratórios e algum tipo de doença crónica.

5 – Dos resultados do presente estudo, pode-se concluir que o tempo de hospitalização na UCIN pode ser um factor coadjuvante na possibilidade da criança vir a desenvolver defeitos estruturais de esmalte.

6 – À luz das conclusões deste trabalho, será necessário realizar mais estudos com um maior número de crianças e de variáveis perinatais, a fim de se esclarecer a etiopatogenia das alterações estruturais do esmalte encontradas nesta população.

I - INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, unos 6,3 millones de niños murieron antes de cumplir cinco años en 2013. Más de la mitad de esas muertes prematuras se deben a enfermedades que se podrían evitar o tratar si hubiera acceso a intervenciones simples y asequibles. Las principales causas de muerte entre los menores de cinco años son la neumonía, las complicaciones por parto prematuro, la asfíxia perinatal y la malaria. Cerca del 44% de las muertes se produce durante el periodo neonatal. Para evitar estas muertes son esenciales un parto seguro y cuidados neonatales eficaces (1).

En las últimas décadas, el interés por el niño nacido en condiciones de riesgo ha aumentado en el ámbito de la Pediatría y más concretamente en el de la Neonatología y Neuropediatría. El desarrollo de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la creciente especialización en la atención al recién nacido críticamente enfermo ha conseguido un incremento en la supervivencia de estos pacientes, que son considerados como recién nacidos de riesgo, ya que por sus antecedentes prenatales, neonatales o postnatales pueden presentar anomalías en su desarrollo motor, sensorial, cognitivo o conductual, pudiendo ser éstas transitorias o definitivas (2-4).

Los recién nacidos, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, están expuestos a factores que pueden poner en peligro su salud (5). La morbilidad y mortalidad son más prevalentes en estos niños, en función de una serie de complicaciones perinatales como: síndrome de distress respiratorio; enfermedad cardíaca (ducto arterioso persistente); sepsis; enterocolitis necrotizante; trastornos

metabólicos como la hiperbilirrubinemia; hipoglucemia; hipocalcemia; enfermedad ósea metabólica y trastornos nutricionales y neurológicos(2, 3, 6).

Las estructuras orales pueden verse igualmente afectadas por la patología general orgánica (7, 8). Según la literatura, los niños nacidos bajo condiciones de riesgo presentan una mayor prevalencia de defectos estructurales de esmalte (9), así como, alteraciones en la cronología de erupción y en la conformación de las estructuras del paladar (10), existiendo también una posible asociación, en opinión de los investigadores, de mayor riesgo de caries (11-13).

Los estudios pediátricos publicados sobre el seguimiento de estos niños, prueban que constituyen un grupo de riesgo, con una morbilidad más elevada que la población de niños nacidos en condiciones de normalidad. Estos niños y sus familias van a necesitar intervención temprana(4, 14). Con esta intención, hace años se empezaron a crear Unidades de Seguimiento y Atención Temprana para crear protocolos de intervención en unidades multidisciplinarias evaluando periódicamente los resultados de la asistencia neonatal (4).

El Libro Blanco de la Atención Temprana editado en el año 2000 por el Real Patronato de Atención a la Discapacidad, define la Atención Temprana como el “conjunto de intervenciones, dirigidas a la población infantil de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tienen por objetivo dar respuesta lo mas pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen riesgo de padecerlos. Estas intervenciones, que deben considerar la globalidad del niño, han de ser planificadas por un equipo de profesionales de orientación interdisciplinar o transdisciplinar”(15).

El seguimiento y atención temprana en unidades especialmente creadas con este fin se realizan mediante un equipo multidisciplinario, donde se incluyen obstetras, neonatólogos, neuropediatras, psicólogos, fisioterapeutas, pediatras de atención primaria, personal de enfermería, logopedas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, entre otros (16). Pero la realidad es que en muy pocos centros se incluye al odontopediatra como miembro de este equipo multidisciplinario y uno de los problemas comunes a muchos de ellos y menos atendido es el estado de salud oral (17).

En España, son escasos los estudios epidemiológicos en salud bucal referentes a pacientes nacidos bajo condiciones de riesgo (9, 13, 18). Es importante que los defectos estructurales del esmalte sean estudiados dentro de una perspectiva de salud pública, para que podamos conocer la prevalencia y distribución de este problema en la población infantil de alto riesgo y de esta forma, instaurar programas preventivos y educativos que puedan controlar y reducir las consecuencias derivadas del nacimiento de riesgo.

Basándonos en lo anteriormente expuesto, a través del presente estudio, se pretende estimar la prevalencia y distribución de defectos estructurales de esmalte en una población de niños nacidos bajo condiciones de riesgo y atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, estableciendo las diferencias con un grupo control de niños nacidos en situación de normalidad, así como, estudiar la correlación entre las variables prenatales y perinatales del paciente y la presencia de anomalías estructurales del esmalte.

II- ANTECEDENTES DEL TEMA

II.1 – El niño nacido en condiciones de riesgo.

II.1.1 – Conceptos.

El recién nacido en condiciones de riesgo se define como un recién nacido, que tiene una posibilidad media superior a la normal, de morbilidad o mortalidad, por lo general debido a las condiciones o circunstancias sobrepuestas en el curso normal de los acontecimientos relacionados con el nacimiento y el ajuste a la vida extrauterina. El período de alto riesgo comienza en el momento de la viabilidad (la edad gestacional en la que se cree posible la supervivencia fuera del útero, las 23 semanas de gestación) y hasta 28 días después del nacimiento. Incluye las amenazas a la vida y salud que se producen durante los períodos prenatal, perinatal y postnatal(19).

Los factores más frecuentemente descritos en la literatura médica, que definen a los bebés como de alto riesgo se resumen en la Tabla I (20).

Actualmente se impone el criterio de que en cada población, en cada centro, se debe elaborar un *índice de riesgo propio*, adecuado al tipo de pacientes que atiende, ya que los factores concomitantes pueden ser diferentes en las distintas poblaciones. (17).

En la última década, las investigaciones en Neonatología resultaron en numerosas publicaciones en las que se discuten las complicaciones y tratamientos asociados al recién nacido de riesgo (2, 5, 6, 21, 22).

Tabla I – Factores que definen los niños como de alto riesgo, adaptada de Carlo W, 2011 (20).

Factores sociodemográficos:

- Edad materna <16 o > 40 años
- Uso ilícito de drogas, abuso de alcohol, tabaquismo
- Estatus socioeconómico
- Estado civil
- Estrés psicosocial

Antecedentes médicos:

- Trastornos genéticos
- Diabetes mellitus
- Hipertensión
- Bacteriuria asintomática
- Enfermedad reumatológica (lupus eritematoso sistémico)
- Uso medicación a largo plazo

Embarazo anterior:

- Muerte fetal intrauterina
- Muerte neonatal
- Prematuridad
- Restricción del crecimiento intrauterino
- Malformación congénita
- Ictericia neonatal
- Trombocitopenia neonatal

Embarazo actual:

- Sangrado vaginal (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)
- Infecciones de transmisión sexual
- Gestación múltiple
- Preeclampsia
- Ruptura prematura de membranas
- Tiempo entre embarazos corto
- Poli / oligohidramnios
- Enfermedad médica o quirúrgica aguda
- Atención prenatal inadecuada
- Estados de hipercoagulabilidad familiares o adquiridas
- Hallazgos ecográficos fetales anormales
- Tratamiento de la infertilidad

Tipo de parto:

- Parto prematuro (<37 semanas)
- Embarazo prolongado (≥ 42 semanas)
- Sufrimiento fetal
- Fluido amniótico teñido de meconio
- Cesárea
- Parto con fórceps
- Apgar < 4 al 1 min.

Neonatos:

- Peso al nacer <2500 o > 4000g
- Nacimiento <37 o ≥ 42 semanas de gestación
- Pequeño o grande para la edad gestacional
- Dificultad respiratoria, cianosis
- Malformación congénita
- Palidez, plétora, petequias

Dentro de los niños considerados de alto riesgo, los prematuros y/o con bajo peso en el momento del nacimiento constituyen el grupo más numeroso (19). La mayor parte de las muertes neonatales ocurren en prematuros, siendo la prematuridad un factor de riesgo de deficiencia y discapacidad, con sus repercusiones familiares y sociales (14, 23).

Cuando se comparan publicaciones relativas a la prematuridad y al bajo peso al nacimiento (24), las definiciones pueden ser confusas.

Según la OMS(25), se considera prematuro un bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas o 259 días de gestación. Los niños prematuros se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional(26):

- Prematuros extremos: < 28 semanas de gestación;
- Muy prematuros: 28 a < 32 semanas de gestación;
- Prematuros moderados a tardíos: 32 a < 37 semanas de gestación.

En los países desarrollados, los bebés extremadamente prematuros tienen un noventa por ciento de posibilidades de supervivencia, aunque pueden sufrir discapacidades físicas, neurológicas y de aprendizaje. En países de bajos ingresos, sólo el diez por ciento sobrevive. Según el informe de la OMS en 2012, estos recién nacidos requieren la atención más intensiva y costosa para sobrevivir(2, 27).

La dificultad en conocer inequívocamente la edad gestacional, justificó el uso

del peso al nacimiento como parámetro de referencia. Sin embargo, la clasificación de prematuridad según el peso al nacimiento puede ser engañosa, pues el bajo peso al nacer no está necesariamente asociado con el parto prematuro (20, 28).

Un recién nacido de bajo peso es todo aquel que pesa menos de 2.500 gramos al nacer, independientemente de la edad gestacional. Esta afirmación implica que no todos los recién nacidos de bajo peso invariablemente son bebés prematuros, aunque existe una relación obvia entre el peso al nacer y la prematuridad (29).

Clásicamente la OMS (25) clasifica los niños, según el peso al nacimiento, independientemente de su edad gestacional, en :

- bajo peso: <2500g;
- muy bajo peso: <1500g ;
- extremadamente bajo peso: <1000g.

Al establecer la relación entre los parámetros de peso y edad gestacional, se puede subdividir la población de pretérminos, en peso elevado, peso adecuado y bajo peso para su edad gestacional (28).

Anteriormente, el peso al nacer reflejaba una estimación razonablemente precisa de la edad gestacional; es decir, si el peso de nacimiento de un bebé excedía los 2500g, el niño era considerado como maduro. Sin embargo, los datos acumulados han mostrado que las tasas de crecimiento intrauterino no son las mismas para todos los lactantes y

que otros factores (por ejemplo, la herencia, la insuficiencia placentaria y la enfermedad materna) influyen en el crecimiento intrauterino y en el peso al nacer del bebé (19).

Todo recién nacido cuyo peso al nacer es notablemente inferior a la norma de la población general se denomina recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG). La definición más aceptada es la del recién nacido con peso y/o talla inferior o igual a 2 desviaciones estándar de la media de una población de referencia, por sexo y por edad gestacional. Otras definiciones establecen el punto de corte en el percentil 10 o el percentil 3 (30).

De acuerdo con el tamaño al nacer, los recién nacidos pueden ser categorizados como (31):

- adecuado para edad gestacional (AEG): peso y/o longitud entre +2 y -2 DS;
- pequeño para la edad gestacional (PEG): peso y/o longitud al nacer ≤ -2 DS;
- grande para la edad gestacional (GED): peso y/o longitud al nacer $\geq +2$ DS.

Los recién nacidos de bajo peso engloban tanto a los bebés nacidos pretérmino como a los bebés con crecimiento intrauterino retardado (CIR). Por ello, cabe esperar que los factores relacionados con el bajo peso representen una confluencia de las causas básicas del parto pretermino y del retraso del crecimiento intrauterino(31).

II.1.2 – Prevalencia.

Al igual que en el resto de Europa, España ha registrado un descenso de la natalidad en los últimos 20 años, alcanzando en 2012 una tasa de nacimientos por cada 1.000 habitantes de 9,6(32). □

El número de muertes neonatales en España también ha decrecido progresivamente en los últimos 20 años. Según el informe “Born too soon”(27), en 2010 se registraron en España un total de 498.300 nacidos vivos de los que 37.100 corresponden a nacimientos pretermino (7,45%) y 400 a muertes por complicaciones.

En Europa, 500.000 bebés nacen prematuros cada año, de los que más de 29.000 lo hacen en España, constatando un aumento del 36% desde 1.996. De acuerdo con el informe “Euro-Peristat” sobre la situación de los niños nacidos prematuros en Europa, España se sitúa entre los países con mayor tasa de nacimientos prematuros, siendo uno de cada trece (33). Muchos supervivientes se enfrentan a una vida de discapacidad, incluyendo problemas de aprendizaje y problemas sensoriales (27).

El incremento experimentado durante la última década puede explicarse, en parte, por el número cada vez mayor de nacimientos prematuros iatrogénicos, la resucitación cada vez más agresiva de recién nacidos muy prematuros, el aumento de la edad materna y el incremento de los índices de aplicación de tecnologías de reproducción asistida y de gestaciones múltiples relacionadas con el uso de estas tecnologías(34).

Con el incremento en la frecuencia de nacimientos prematuros y la disminución de la mortalidad, el número de niños muy prematuros que van a llegar a los centros de salud de atención primaria se va incrementando significativamente (35).

Los nacimientos de riesgo deberían ser una prioridad para la Salud Pública en los países desarrollados, debido a su elevada prevalencia, al impulso que este tema ha recibido por parte del personal médico y al indudable impacto emocional y económico asociado(23). En este sentido, se constata por ejemplo, que los costes en asistencia se incrementan en proporción inversa al peso al nacimiento. En estos países, la mejora del cuidado de los niños de riesgo condujo al desarrollo de la neonatología como una subespecialidad médica y al establecimiento de las UCIN(28).

II.1.3 - Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

La inmadurez de los niños nacidos bajo condiciones de riesgo requiere que se les proporcione ayuda para sobrevivir fuera del útero materno y, por ello, suelen ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (5).

La UCIN se define como una unidad asistencial en la que, bajo la responsabilidad de un médico especialista en pediatría y sus áreas específicas, se realiza la atención del recién nacido con patología médico-quirúrgica, con compromiso vital, que precisa de medios y cuidados especiales de forma continuada(36, 37). □

Aproximadamente el nueve por ciento de todos los nacimientos requieren de cuidados intensivos neonatales. Por lo general, necesario para sólo unos pocos días sin

embargo, según sea la patología del paciente, la estancia en la UCIN puede variar desde horas, hasta varios meses(4).

II.1.4 – Morbilidad.

Los niños nacidos bajo condiciones de alto riesgo, no están preparados para la vida extrauterina y frecuentemente necesitan de soporte e intervenciones médicas considerables en el periodo neonatal, en función de una serie de complicaciones en la mayoría de los órganos, que provocan la presencia de signos clínicos como asfixia, apnea, enfermedad de la membrana hialina, ducto arterioso persistente, hemorragia intracraneana, anemia, septicemia, inmadurez renal, disfunciones metabólicas, retinopatía, enterocolitis necrotizante entre otros, y a las cuales van a ser más vulnerables (2, 4, 5, 38).

La mayoría de las estructuras anatómicas están establecidas a las 20 semanas de edad gestacional. El último trimestre se caracteriza por el crecimiento y el desarrollo neurológico y por la acumulación de minerales importantes, tales como el calcio y el fósforo. Los pulmones no están completamente desarrollados hasta las 33-35 semanas de EG. El factor surfactante, esencial para la respiración, falta. La capacidad de succión nutritiva no se desarrolla hasta las 34 semanas de EG (24, 39). Cuando un niño nace a las 24 semanas de gestación, sus neuronas todavía están migrando desde la matriz germinal hasta la corteza cerebral. Este cerebro inmaduro, tan poco organizado y con escasos recursos para protegerse de las agresiones debe madurar fuera del ambiente intrauterino; y hoy sabemos, que aún en las mejores condiciones posibles de las UCIN este desarrollo no ocurre de la misma manera que en el interior del útero materno (2, 4)

La inmadurez anatómica y/o funcional de los recién nacidos prematuros hace que el riesgo de que padezcan complicaciones o que tengan secuelas a corto, medio y largo plazo sea mucho mayor que el de los nacidos a término(2). Este riesgo aumenta a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacimiento. Por lo tanto, los niños que son muy prematuros, o que tienen un peso muy bajo o extremadamente bajo al nacer son los que presentan las tasas más altas de mortalidad y, si sobreviven, son los que tienen mayor riesgo de problemas a posteriori(40).

Las *complicaciones respiratorias* más frecuentes asociadas a la prematuridad son el síndrome de distrés respiratorio agudo, causado por deficiencia de surfactante, la displasia broncopulmonar y la apnea del prematuro (41). Estos niños nacen con los órganos pulmonares muy inmaduros y pueden llegar a crear un cuadro de hipoxia e hipercapnia, que sin tratamiento adecuado puede devenir en insuficiencia respiratoria. La dificultad respiratoria es solucionada con ventilación mecánica, que produce complicaciones, tales como, la displasia broncopulmonar. Su tendencia a presentar bronquiolitis o neumonía cuando adquieren infecciones respiratorias es mayor en los primeros 6 meses de vida y sobretodo es muy importante en los niños con displasia broncopulmonar grave (2, 4, 28).

Respecto a las *complicaciones cardiovasculares*, se destaca el conducto arterioso persistente. En los prematuros esta arteria no ocluye, ni se cierra debidamente después del parto, lo que provoca desviación del contenido sanguíneo y que además no pase por los pulmones inmaduros, lo que suele provocar insuficiencia cardíaca e hipovolemia (2, 40).

La especial vulnerabilidad de los *órganos de los sentidos* en el prematuro, puede manifestarse a nivel del órgano visual inmaduro. El oxígeno que se administra a estos bebés (cuando se aplica en altas concentraciones), provoca daño tisular a través de sus radicales libres, produciendo toxicidad para los vasos retinianos. La retinopatía de la prematuridad es una enfermedad que tiene una evolución irregular hasta las semanas 40 - 45 de EG y se resuelve espontáneamente en la mayoría de los casos. Sin embargo, los prematuros que han tenido antecedentes de retinopatía grave, tienen un mayor riesgo de discapacidad visual en el futuro(42), pudiendo presentarse desde la ambliopía a la ceguera por desprendimiento retiniano.

La *enterocolitis necrotizante* y las *sepsis* tempranas o tardías son otras complicaciones a corto plazo que se asocian frecuentemente a la prematuridad(43).

La *anemia de la prematuridad* es una exageración de la anemia fisiológica de los lactantes. Con frecuencia los neonatos más inmaduros necesitan de transfusiones durante su estancia hospitalaria, que aportan hematíes y hierro. Pueden también presentar *déficit en su respuesta inmunológica* humoral y sensorial, lo que les hace más propensos a sufrir infecciones por diferentes microorganismos (2).

La *parálisis cerebral* es el problema motor que con mayor frecuencia se identifica en los prematuros y conlleva una gran demanda de apoyo sanitario, educativo y social (2, 14).

La mayoría de los estudios describe una asociación entre el la prematuridad y un amplio espectro de *secuelas neurológicas a largo plazo*, incluyendo dificultades en el

aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, ansiedad y trastornos emocionales, especialmente en los nacidos muy prematuros. (23, 44, 45).

Los niños muy prematuros también son más propensos a mostrar *curvas de crecimiento* retrasado o más lento con respecto a los nacidos a término (46, 47).

El metabolismo alterado en estos niños puede provocar el riesgo de *osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro*, por interrupción de la nutrición placentaria en un momento en que los sistemas de alimentación postnatal aún no están maduros. Se produce un almacenamiento inadecuado de minerales, hierro, proteínas, vitaminas y gammaglobulinas que generalmente se acumulan en el último trimestre del embarazo. La carencia casi absoluta de depósitos de nutrientes y energía, las dificultades para iniciar la alimentación por vía digestiva, la inmadurez renal y hepática que limitan la alimentación parenteral en los primeros días y la frecuente asociación de patología pulmonar e infecciosa, hacen que la *desnutrición* sea casi obligada en las primeras semanas, principalmente en los niños de muy bajo peso.

A nivel del *sistema óseo*, se puede producir una pérdida relativa de masa ósea que puede llegar a ser muy intensa (48, 49). El nacimiento precoz hace que la bóveda craneal y el macizo facial se vean sometidos a aplastamiento por efecto de la gravedad al apoyar la cabeza sobre superficies relativamente duras.

La colocación de sondas y tubos endotraqueales a través de la boca del niño o la nariz contribuyen a la producción de deformidades de estas estructuras que en ocasiones son núcleos de crecimiento muy vulnerables en sus primeras etapas de formación. La desnutrición y las enfermedades intercurrentes contribuyen también a la alteración del

desarrollo de las estructuras orofaciales (50). Con frecuencia estos niños presentan retraso en la erupción dentaria, paladares estrechos, maloclusiones y alteraciones de desarrollo del esmalte dental (7, 10, 51).

II.2 – Características cráneo-dento-faciales: condicionantes en el niño nacido en condiciones de riesgo.

Los trastornos de crecimiento son comunes entre los niños nacidos bajo condiciones de riesgo, pero los períodos de “catch-up” (período que se caracteriza por un rápido aumento de peso, de longitud y de perímetro cefálico, con tasa de crecimiento acelerado) durante la infancia parecen disminuir esta condición (52). Este fenómeno de recuperación favorece que el niño alcance su canal de crecimiento determinado genéticamente en los dos primeros años de vida (52). Aún no está completamente esclarecido si, los niños prematuros siguen los patrones de crecimiento normales en el crecimiento del esqueleto facial. Sin embargo, se ha demostrado que la morfología craneofacial en niños prematuros a los 8-10 años difiere de los niños nacidos a término. Estos tienen una base craneal anterior más corta, perfil menos convexo, longitud maxilar más corta (53). Las maloclusiones también han sido reportadas con mayor frecuencia en los niños prematuros, así como una mayor necesidad de tratamiento de ortodoncia (54).

Durante el período postnatal, los recién nacidos de riesgo requieren a menudo intubación oral o nasal y ventilación mecánica prolongada. Estos procedimientos pueden causar defectos en el paladar y reborde alveolar (7, 55, 56). Sin embargo, la

intubación oral de los niños prematuros con necesidad de ventilación mecánica es ahora comúnmente sustituida por la intubación nasal, lo que ha reducido la probabilidad de alteraciones a nivel de los maxilares. Estas pueden persistir, pero también algunos autores han mostrado que tienden a desaparecer con la edad debido a procesos de remodelación (7, 57, 58).

Se reportan, debido al decúbito de la ventilación por vía nasal, secuelas por asimetrías en la conformación de las narinas (7, 53).

La prematuridad puede también dar lugar a la erupción dentaria tardía y a alteraciones en las dimensiones dentarias (17), factores que los investigadores resaltan para tener en cuenta en la planificación del tratamiento de ortodoncia (7, 10, 58, 59).

II.2.1 – Desarrollo del órgano dentario.

El proceso embriológico que dará lugar a la formación del germen dentario, la odontogénesis, es una interacción entre las células derivadas del ectodermo y del mesodermo (60).

La dentición primaria se origina entre la 6^a y la 8^a semana del desarrollo embrionario, a partir de una invaginación en forma de herradura del epitelio bucal hacia el mesénquima subyacente de cada maxilar, recibiendo el nombre de lámina dental. La formación de los dientes permanentes se inicia entre la 20^a y la 22^a semana de gestación a partir del epitelio de los gérmenes de los dientes primarios y del alargamiento de la lámina dental(61, 62).

De forma descriptiva, podemos decir que aunque la *odontogénesis* es un proceso continuo, no siendo posible establecer diferencias exactas entre los estadios por los que atraviesa. Se observan cinco periodos o etapas morfológicas(60, 62, 63):

1- Periodo de iniciación: cerca de la 5^a-6^a semana de vida intrauterina, se inicia la formación de los órganos dentarios primarios, a partir de proliferaciones de la capa basal del epitelio de la cavidad oral primitiva que darán origen a la lámina dental del futuro germen dentario.

A lo largo de la membrana basal, en la posición que ocuparán los dientes temporales aparecen 20 lugares específicos (10 en el maxilar y 10 en la mandíbula), donde las células más internas del epitelio bucal adyacentes a la membrana basal, tendrán mayor actividad, multiplicándose a mucha mayor velocidad que las contiguas, dando lugar a los brotes dentarios y iniciando el crecimiento inicial del diente temporal. El momento en el que se inicia este periodo, también llamado de etapa de brote, será diferente según el diente que se trate.

2- Periodo de proliferación: Alrededor de la 9^a-11^a semana embrionaria, las células epiteliales proliferan y la superficie profunda de los brotes se invagina, lo que produce la formación del germen dental. Al proliferar las células epiteliales forman una especie de casquete (etapa de casquete). La incorporación del mesodermo por debajo y por dentro del casquete produce la papila dentaria, que dará origen al complejo dentinopulpar. El mesodermo que rodea al órgano dentario y a la papila dentaria dará origen al saco dentario.

Cada germen dentario en este momento estaría constituido por el órgano del esmalte u órgano dental (de origen epitelial), la papila dental (de origen ectomesenquimal) y el saco dental (de origen mesodérmico).

Histológicamente podemos distinguir las siguientes estructuras en el *órgano dental*:

- a) capa externa o epitelio dental externo (las células periféricas son cúbicas, están en contacto con el folículo en desarrollo y revisten la convexidad del “casquete”);
- b) porción central o retículo estrellado (o también denominado “gelatina del órgano del esmalte”. Las células que se encuentran en la porción central del órgano del esmalte, entre el epitelio dental externo e interno, comienzan a separarse por el aumento del líquido intercelular y adoptan una forma reticular ramificada. Son células polimórficas y están incluidas en una matriz fluida o líquido mucoide rico en albúmina, que confiere al retículo estrellado una consistencia elástica que más tarde protege a las delicadas células formadoras de esmalte);
- c) capa interna o epitelio dental interno (es la capa más interna que rodea la papila dental. Las células de la concavidad del “casquete” son cilíndricas y bajas, pero a medida que se diferencian aumentan de altura. Posteriormente, se transforman en ameloblastos, células encargadas de secretar el esmalte. Por ello, a este epitelio también se le denomina preameloblástico
- d) Retículo intermedio (una condensación celular escamosa del epitelio dental interno y que posiblemente sirve de ayuda a los ameloblastos

para formar el esmalte).

La papila dental evoluciona a partir del tejido mesodérmico que se invagina por debajo y por dentro del casquete y dará origen a la dentina y a la pulpa. El saco dental o folículo dental formado a partir del mesénquima que rodea el órgano dental y a la papila dental dará origen al cemento y al ligamento periodontal.

En este periodo, el germen dentario tiene todos los tejidos necesarios para el desarrollo del diente y su ligamento periodontal: órgano dental: originará al esmalte; papila dental: dará origen a la dentina y la pulpa; saco dental: generará el ligamento periodontal.

3- Periodo de histodiferenciación: durante la 14^a-18^a semana de vida intrauterina se produce un amplio proceso de diferenciación celular, o sea, las células comienzan a especializarse. Las dos extensiones del casquete siguen creciendo hacia el mesodermo adquiriendo la forma de campana (etapa de campana) y el tejido mesodérmico que se encuentra dentro de esta campana, es el que dará origen a la papila dental.

La membrana basal, dividida en epitelio dental interno y epitelio dental externo, rodea totalmente el órgano dental, en cuyo interior el retículo estrellado se expande y se organiza para la posterior formación de esmalte.

La condensación de tejido mesodérmico adyacente a la parte externa de la campana, habrá formado el saco dental que dará origen al cemento y al ligamento periodontal.

La lamina dental del diente temporal se va construyendo progresivamente hasta semejarse a un cordón, a la vez que comienza a emitir una extensión que dará lugar al futuro diente permanente.

4- Periodo de morfodiferenciación: La 18ª semana de vida fetal es considerada la fase más avanzada en el periodo de campana, las células del germen dentario se organizan y toman una morfología especial y se especializan en una función determinada, es aquí cuando el epitelio dental interno del órgano dental se pliega y determina la forma de la corona dentaria que tendrá el futuro diente.

Los preameloblastos (células del epitelio dental interno más cercanas al retículo estrellado) se diferencian en ameloblastos o células secretoras de esmalte. Las células del ectomesénquima de la papila dental (preodontoblastos) se diferencian en odontoblastos, encargadas de la formación de la dentina. Simultáneamente la parte central de la papila dental dará origen a la pulpa.

Durante esta fase, la lamina dental desaparece, excepto en la parte adyacente al diente temporal en desarrollo, convirtiéndolo en un órgano interno libre. Al mismo tiempo emite una proliferación hacia lingual para iniciar el desarrollo del diente permanente.

En esta etapa de campana avanzada los ameloblastos adquieren todas las características de una célula secretora de proteínas, pero aún no realizan ninguna función (ameloblastos jóvenes). Permanecerán inactivos hasta que los odontoblastos secreten la primera capa de dentina. De forma que al final del estadio de campana, los

ameloblastos jóvenes se transforman en ameloblastos secretores o maduros. Queda finalizada la fase que dará origen al tamaño y forma del diente

5- Periodo de aposición: se caracteriza por un crecimiento aposicional, aditivo y en forma de capas de una matriz no vital segregada por las células con carácter de matriz tisular (ameloblastos y odontoblastos).

En esta etapa, las células formadoras, siguiendo un ritmo definido, depositan la matriz de esmalte y dentina en sitios específicos conocidos como “centros de crecimiento”, situados a lo largo de las uniones amelodentinarias y cementodentinarias.

La elaboración de la matriz orgánica, a cargo de los odontoblastos para la dentina y de los ameloblastos para el esmalte, es inmediatamente seguida por las fases iniciales de la mineralización.

II.2.2 - Calcificación y maduración dentaria.

Los tejidos duros (esmalte y dentina) están formados por una matriz orgánica sobre la que está depositada una cantidad más o menos elevada de componentes inorgánicos generalmente en forma de cristales, el proceso de incorporación de esos componentes inorgánicos es conocido como calcificación o mineralización (63).

La formación del esmalte dentario es un proceso complejo que requiere la regulación de un número de genes y que se realiza durante un proceso largo y continuo. Las influencias ambientales y las mutaciones genéticas pueden afectar a varias fases del desarrollo o procesos específicos, que causan la formación aberrante del esmalte (60).

Cada diente temporal o permanente comienza su calcificación en un momento determinado. Los dientes temporales inician su mineralización durante el 4º mes de vida intrauterina y, aproximadamente a los 6 meses de edad, las coronas de los incisivos ya están formadas. La mineralización de los molares temporales se inicia al final del 5º mes de gestación y termina al final del primer año de vida (Tabla II)(60, 64). En los dientes permanentes, la mineralización comienza entre la 36ª -40ª semana de vida intrauterina y continúa durante la infancia(65).

La duración de la formación de la corona de los dientes primarios es relativamente corta (un año), en comparación con los dientes permanentes (3-5 años) (66). Una vez que los dientes temporales se forman durante la vida intra y extra uterina hasta el primer año de edad, estos pueden servir de marcadores de sucesos ocurridos durante su proceso de mineralización (60, 62, 67, 68). Por todo ello, los defectos en la formación dental permanecen durante toda la vida del diente, pueden ser evaluados clínicamente y se podría establecer el momento en el que se produjo la alteración.

El esmalte dental cubre a modo de casquete a la dentina en su porción coronal ofreciendo protección al tejido conectivo subyacente integrado en el sistema dentino-pulpar. Es el “tejido” más duro del organismo debido a que estructuralmente está constituido por millones de prismas altamente mineralizados que lo recorren en todo su espesor. Está constituido químicamente por una matriz orgánica, una matriz inorgánica y agua (3-5%).

Tabla II. Cronología del desarrollo de la dentición temporal. Basada en los datos de Logan y Kronfeld y ligeramente modificada por McCall y Shour(60).

Diente	Inicio calcificación (semanas in útero)	Cantidad de esmalte formado al nacer (38-42 semanas)	Corona completa (meses)	Erupción (meses)
Incisivo Central	14 (13-16)	5/6 maxilar 3/5 mandíbula	1 a 3	6 a 9
Incisivo Lateral	16 (14-16)	2/3 maxilar 3/5 mandíbula	2 a 3	7 a 10
Canino	17 (15-18)	1/3	9	16 a 20
Primero Molar	15 (14.5-17)	cúspides unidas; oclusal totalmente calcificado	6	12 a 16
Segundo Molar	18 (16-23)	Vértices cuspidos todavía aislados	10 a 12	23 a 30

Su dureza se debe a que posee un porcentaje muy elevado (95%) de matriz inorgánica y muy bajo (1-2%) de matriz orgánica (63).

El esmalte es translúcido, su color varía entre blanco amarillento y el blancogrisáceo, pero este color no es propio del esmalte, sino que depende de las estructuras subyacentes, en especial de la dentina. Su translucidez puede atribuirse a variaciones en el grado de calcificación y homogeneidad del esmalte. A mayor mineralización, mayor translucidez (63).

El proceso de formación del esmalte, la *Amelogénesis*, se trata de un proceso complejo, que comprende de una forma muy simplificada 3 etapas (24, 60-63):

1 - Etapa secretora, que implica la elaboración de una matriz orgánica, por parte de los ameloblastos. Estas células secretan un gel que contiene 65% de agua, 20% de materiales orgánicos y 15% de hidroxapatita (65). Durante esta etapa, la proteína hidrófoba amelogenina es el compuesto principal (90%) y cuya presencia va disminuyendo a medida que el esmalte inmaduro se va transformando en esmalte maduro. La ameloblastina es la proteína del esmalte que se forma en último lugar y que se relaciona con el esmalte más joven. La mineralización primaria tiene lugar en asociación con la formación de la matriz. El desarrollo de los cristales de hidroxapatita comienza por la enucleación, iniciada por la amelogenina (62). Los ameloblastos depositan el primer esmalte en la superficie de la dentina, debajo de lo que constituirá la futura punta de la cúspide (66).

2 - Etapa transitoria, cuando los prismas del esmalte han alcanzado toda su longitud, los ameloblastos cambian de células productoras de matriz a células de

reabsorción. Las proteínas son reemplazadas selectivamente por el fluido tisular. La actividad enzimática, primero de las metaloproteasas y luego de las proteasas de serina, van remodelando la matriz y degradando y eliminando el componente orgánico. El esmalte en esta etapa es muy poroso debido al alto contenido de agua. Finalmente, un aumento adicional del crecimiento de los cristales tiene lugar y la cantidad de agua se reduce(69).

3 - Etapa de maduración, en la cual esta matriz va a ser rellenada por minerales y va a perder agua y proteínas. El aporte de calcio y fosfato para crecimiento de los cristales proviene de los ameloblastos y está regulado por hormonas y vitaminas. Este proceso se inicia desde los bordes incisales o cuspídeos hacia el asa cervical del diente(70). En el estadio inicial de maduración, el esmalte es grosero, de un color blanco y relativamente blando. Durante el estadio tardío de maduración, este esmalte difuso y opaco es substituido por el esmalte final, translucido y duro (62). El esmalte contiene ahora 95% de hidroxiapatita y 1% de materiales orgánicos y 4% de agua (66).

Los ameloblastos tras completar la formación del esmalte, involucionan y desaparecen durante la erupción dentaria por un mecanismo de apoptosis, así, el esmalte dentario es una estructura acelular, avascular y sin inervación, incapaz de repararse frente a un noxa, es decir, no posee poder regenerativo (63).

Las *alteraciones de la mineralización* han sido descritas de acuerdo con su fenotipo, morfología microscópica y etiología (60, 62, 63):

- Hipoplasia: es un defecto cuantitativo(71); resultado de alteraciones en la fase secretora y que se caracteriza por una disminución en el espesor del esmalte (parcial o total), debido a una alteración en la formación de la matriz orgánica. La etiología de este defecto se piensa que sea un disturbio de corta duración, asociado a trauma o, cuando se ve un patrón cronológico, a enfermedad sistémica (71-73).

- Hipomineralización u opacidad: es un defecto cualitativo; resultado de defectos que se producen en la fase de maduración. Clínicamente se pueden expresar como opacidades demarcadas con espesura y colores distintos, muchas veces asociadas a fracturas del esmalte secundarias o como opacidades difusas sin límites definidos con el esmalte normal. La etiología no es clara y puede estar asociada, tanto a la etapa transitoria, como a la etapa de maduración de la amelogénesis. Sin embargo la duración del disturbio es prolongada. La ingesta excesiva de flúor, la desnutrición o enfermedad crónica puede ser responsable de la aparición de opacidades difusas. Las opacidades demarcadas pueden estar asociadas a trauma o problemas médicos durante un período más largo de tiempo (7, 73, 74).

En 1992, el índice de Defectos de Desarrollo del Esmalte (índice DDE) fue presentado por el grupo de trabajo de la Federación Dentaria Internacional (FDI) para permitir la realización de un diagnóstico común de estas enfermedades (75). El índice es descriptivo y los defectos de desarrollo del esmalte son clínicamente divididos en opacidades difusas o demarcadas e hipoplasias.

Una vez que el esmalte ha padecido la alteración, ésta no se remodela, teóricamente los defectos presentan un registro de los problemas sufridos por el órgano del esmalte durante su desarrollo. Sin embargo, la determinación del momento específico de los insultos al esmalte en desarrollo, es a menudo difícil debido a la actual falta de conocimientos concretos sobre la cronología de las diferentes etapas de la amelogénesis (8).

A pesar del avance de investigaciones en el desarrollo y formación del esmalte, los mecanismos patogénicos de los defectos de esmalte aún no se entienden completamente. El mecanismo básico que los investigadores encuentran detrás de los defectos del esmalte, es un disturbio en la función de los ameloblastos durante los diferentes estadios de la Amelogénesis. Los defectos pueden ser genéticos (Amelogénesis Imperfecta) (76) donde cromosomas específicos son identificados o ambientales, causados por factores locales (trauma, infecciones) o factores sistémicos (síndromes, disturbios nutricionales, disturbios metabólicos, hipocalcemia) en la madre o en el niño (8, 77, 78).

Los avances en biología celular y el desarrollo de pruebas moleculares de proteínas ayudará al diagnóstico de defectos de esmalte (24).

Disfunciones de los ameloblastos que ocurran durante el periodo intrauterino pueden afectar los dientes temporales y probablemente los primeros molares permanentes, pues son los dientes que sufren calcificación del esmalte durante este periodo (7, 79).

II.2.3 – Aspectos químicos de los tejidos duros.

El componente principal en el esmalte es la hidroxiapatita. El ratio Ca / P en la hidroxiapatita del esmalte varía (cerca de 2.0) (66). Las concentraciones de Ca y P aumentan gradualmente durante la fase final de la secreción del esmalte, pero la relación Ca / P es bastante constante durante la formación (69). La incorporación de carbonato en la molécula de hidroxiapatita ("hidroxiapatita carbonatada") cambia las propiedades mecánicas y físico-químicas del esmalte. El esmalte es una apatita bien mineralizada con menos iones de carbonato y magnesio incorporados en la apatita, en comparación con la del hueso. Durante la etapa de maduración, cuando el pico de crecimiento mineral tiene lugar, el crecimiento de los cristales depende del suministro de calcio y fósforo, sino también de la acidificación en su entorno (80).

Una investigación llevada a cabo por miembros del equipo investigador de esta memoria, cuyo objetivo fue cuantificar la composición mineral en dientes temporales de recién nacidos a término y pretérmino, encontró que el grupo de niños nacidos pretérmino presentaba valores medios menores que el grupo control con respecto a cuatro minerales: Calcio, Selenio, Fósforo y Hierro y concluyeron que la condición de prematuridad, parece ser una posible causa de la baja mineralización de dientes temporales con respecto a los nacidos a término (81).

II.3 – Salud oral en el niño nacido en condiciones de riesgo.

II.3.1 – Defectos estructurales del esmalte.

Los defectos de estructura del esmalte pueden suceder como parte de un síndrome generalizado o como un defecto hereditario que afecta solo al esmalte, donde la Amelogenesis Imperfecta representa el ejemplo clásico (60), o también a una influencia ambiental, dado que el ameloblasto es una célula muy sensible a los cambios en su entorno, un gran número de factores sistémicos (74, 77, 82-87) o locales (45, 55, 56, 88) pueden afectarlos.

De entre los factores asociados a los defectos estructurales del esmalte están también la prematuridad y el bajo peso al nacimiento (17, 89). La mayoría de las publicaciones se centran en estas dos problemáticas, donde se observa una alta prevalencia de perturbaciones de la mineralización tanto en la dentición temporal como en la permanente.

Los estudios se realizaron en todas las partes del mundo, siendo la mayoría de ellos de Europa, Estados Unidos y Brasil. El diseño del estudio más común es el de “follow-up”, en la que los niños son reclutados en el momento del examen dental y la información relativa a la exposición se recoge de forma retrospectiva. El índice más frecuentemente utilizado para describir los DDE en las investigaciones, es el índice de defectos de desarrollo del esmalte modificado de la FDI de 1992 (75).

El primer estudio data de 1974 publicado en Suecia por Grahnén et al. (90), que han encontrado una mayor prevalencia de defectos del esmalte en niños nacidos pretermino (43%).

En Estados Unidos, Johnsen et al, 1984 (91) reportan porcentajes mayores de hipoplasia en niños nacidos con muy bajo peso y Kopra& Davis, 1991(56) encontraron el 26.8% de defectos en recién nacidos con bajo peso que además fueron intubados en el periodo neonatal.

En Inglaterra, Fearne et al, 1990 (92) refieren un mayor porcentaje de defectos de hipoplasia (71%) en niños con peso al nacer inferior a 2000gy Dummond et al, 1992 (93) también presentan porcentajes mayores de hipoplasia (75%) y de opacidades (9%) en niños nacidos con $EG \leq 35$ semanas.

Li et al, 1995 (84) en un estudio transversal realizado en China en niños de 3 a 5 años, muestran que los niños prematuros y con bajo peso tienen un riesgo mayor de desarrollar anomalías del esmalte que los niños nacidos a termino.

Los estudios de Seow y colaboradores (7, 45, 94) en Australia, han demostrado una alta prevalencia de hipoplasia generalizada del esmalte en la dentición temporal (alrededor 40-70%) en niños prematuros.

Aine et al, 2000 en un estudio prospectivo realizado en Finlandia también presentan una prevalencia aumentada de DDE tanto en dentición temporal (78%) como en la permanente (84%) de niños prematuros.

En Brasil, Franco et al, 2007 (95), Ferrini et al, 2008 (96) y Massoni et al, 2009 (97) también encontraron una asociación entre prematuridad e hipoplasia del esmalte. Así como, el estudio de caso-control de Lunardelli et al, 2006 (98), cuyo propósito fue evaluar el efecto de diferentes variables prenatales y neonatales en el desarrollo de anomalías del esmalte, que concluyó que los niños nacidos pretermino tienen 2.6 veces mayor riesgo de desarrollar defectos en los dientes temporales, que los recién nacidos a termino.

Datos semejantes han sido publicados recientemente(18, 99-104) y en general, casi todos los autores coinciden en que la prematuridad y/o bajo peso están asociados a los defectos estructurales del esmalte, sin embargo, en los últimos cinco años se genera por parte de los investigadores una mayor preocupación de los investigadores en el sentido de controlar posibles factores de confusión que pueden influenciar el desarrollo de alteraciones en el esmalte (9).

En investigaciones precedentes en nuestro país, Velló et al, 2010 (18) y Cruvinel et al, 2010 (99) reportan un riesgo aumentado de hipoplasia del esmalte en recién nacidos prematuros y presentan prevalencias del 60% y 37.5% respectivamente. En el primero de los estudios citados, los autores también relacionan un riesgo aumentado de DDE con otros factores neonatales como: índice Apgar bajo, necesidad de nutrición parenteral, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, así como, una asociación con nacimientos en madres jóvenes, fumadoras y que tuvieron partos múltiples(18).

También existen publicaciones que estudian las anomalías del esmalte en conjunto y sin diferenciar (hipoplasias y opacidades). Takaoka et al, 2010 (100) dan una prevalencia total de 87% y sugieren que el crecimiento intrauterino retardado (CIR)

aumenta el riesgo de aparición de anomalías. El trabajo de Pinho et al, 2011 (101) refiere que el riesgo de que los niños con bajo peso desarrollen anomalías del esmalte, parece estar más relacionado con el componente de CIR que con la prematuridad.

Los defectos de opacidades también fueron más frecuentes en la dentición temporal y más severos en la dentición permanente de niños extremadamente prematuros (Rythén et al, 2012) (102).

Robles et al, 2012 (105) en población de escolares de Andalucía oriental, refiere una prevalencia de 40.2% en la dentición temporal y del 52% en dentición permanente.

Según las investigaciones publicadas en 2012 por Corrêa-Faria y sus colaboradores, la prevalencia de DDE total fue del 29.9% en un estudio transversal (106) en niños de 3 a 5 años en la ciudad de Diamantina, Brasil. Los citados investigadores encuentran que los recién nacidos con historia de muy bajo peso al nacimiento presentaron más alteraciones del esmalte en la dentición temporal. La prematuridad y las variables socio-demográficas estudiadas no fueron asociadas con los defectos. En otro estudio (107) realizado por los mismos autores, estos encuentran que los defectos fueron más frecuentes en los niños que no tuvieron una lactancia materna y cuyas madres tenían menos de 24 años en el momento del parto.

También los estudios de Gravina et al, 2013 (103), Masumo et al, 2013 (104) y Nelson et al, 2013 coinciden en reportar una mayor prevalencia de hipoplasia en la dentición temporal de recién nacidos de muy bajo peso, pero contrarían, con el de Basha et al, 2014 realizado en India (108).

En una revisión sistemática reciente, Jacobsen et al, 2013, sugiere un mayor riesgo de hipoplasia del esmalte en la dentición temporal de los niños nacidos prematuros y opacidades del esmalte en niños con muy bajo peso al nacer. Sin embargo, los autores refieren que se necesita mayor número de investigaciones en aras a aumentar la evidencia científica de los estudios publicados (9).

II.3.2 – Caries dental.

La prevalencia de caries en el mundo occidental ha disminuido durante las últimas décadas pero hay una distribución asimétrica. Actualmente se encuentran poblaciones de niños que padecen una alta cantidad de dientes afectados por patología de caries. (24).

Los factores de riesgo para el desarrollo de caries incluyen una composición y flujo salivar inadecuado, un alto número de bacterias cariogénicas, factores inmunológicos y genéticos, así como los factores de estilo de vida y conducta, incluyendo la falta de higiene oral, los malos hábitos dietéticos, el uso de medicamentos que contienen azúcar y los métodos de alimentación inadecuados. La experiencia de caries pasada está fuertemente asociada con el riesgo de caries. El estatus social, la pobreza, la educación de los padres y la insuficiencia de exposición a fluoruros son indicadores que están asociados a la caries (109).

La tasa de flujo salivar es un factor importante en la protección contra la caries. La evidencia, sin embargo, de la asociación entre el pH salivar y la caries se cuestiona (110). La secreción de saliva es controlada por el sistema nervioso autónomo. La tasa de flujo salivar se reduce cuando el sistema autónomo se activa, como en el estrés. La

morbilidad, como el asma, afecta el flujo salivar. No se sabe si el nacimiento prematuro tiene un efecto sobre la secreción salivar, sin embargo, el estrés y el asma son más frecuentes en los niños prematuros (110). La mayoría de estos factores de riesgo se pueden encontrar en los niños prematuros y la presunción de aumento de la prevalencia de caries es adecuada.

En algunos estudios, se determinó una mayor prevalencia de caries en los niños nacidos bajo condiciones riesgo que presentaron defectos de esmalte. Este hecho puede ser explicado por un mayor acúmulo de placa en los dientes hipoplásicos, agravado por la hipocalcificación, que puede llevar a una progresión más rápida de esta enfermedad (12, 94, 111-113).

Incluso, recientemente, Alaluusua et al, 2012 (114) sugieren la creación de una subcategoría de la caries precoz de la infancia (CPI), la “hipoplasia-asociada a caries precoz de la infancia”, una diferenciación de las otras formas de CPI por su distinta etiología, presentación clínica y eventual tratamiento.

A pesar de estos indicadores y factores de riesgo obvios, el consenso sobre el parto prematuro y/o bajo peso y la caries aún no ha quedado claramente demostrado. Todavía, los autores advierten que estas observaciones deben de ser interpretadas con precaución, debido a la escasez de investigaciones sobre este tema y resaltan la necesidad de nuevos estudios (11). Aún así parece lícito pensar, en opinión de los investigadores, que los niños nacidos bajo condiciones de riesgo presentan factores que podrían aumentar las posibilidades de desarrollo de la enfermedad de caries.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

¿El estado de salud oral del recién nacido de riesgo representa un problema de salud susceptible de intervención?

La presente hipótesis surge de la necesidad de conocer la situación de salud oral en el niño, que nacido bajo condiciones de riesgo, presenta patología asociada sistémica pero aún no suficientemente reconocida a nivel de sus estructuras dentales.

Si surgen afectaciones en otros órganos y sistemas, algunos con un metabolismo similar al dentario como el sistema óseo, parecería lógico pensar que el órgano dentario puede verse afectado por las condiciones neonatales de estos niños.

IV – OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer el estado de salud oral de un grupo de niños nacidos bajo condiciones de riesgo y tratados en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Objetivos específicos:

- Estimar la prevalencia, distribución y tipología de defectos estructurales del esmalte en la dentición temporal en un grupo de niños nacidos en condiciones de riesgo y asistidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales en comparación con un grupo control de niños nacidos en situación de normalidad.

- Estudiar la correlación entre la presencia de defectos estructurales del esmalte y los antecedentes prenatales, neonatales y postnatales del niño nacido de riesgo e ingresado en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

V – PACIENTES Y MÉTODO

La recogida de datos se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario “San Cecilio” de Granada (España), en el departamento de Pediatría y más concretamente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y en la Unidad de Seguimiento y Estimulación precoz.

El Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) ha financiado esta investigación, que forma parte de un estudio multidisciplinario, que lleva en vigor desde 1990.

El equipo multidisciplinar de este estudio está formado por un gran número de profesionales como son: obstetras, neonatólogos, farmacéuticos, neuropediatras, psicólogos, fisioterapeutas, personal de enfermería, educadores, logopedas, entre otros, al que se ha incorporado el odontopediatría.

En las revisiones generales de los niños se incluyó por primera vez, una revisión oral para valorar la patología existente a este nivel.

V.1 – Pacientes.

V.1.1 - Selección de la población de estudio.

La muestra procede del área de influencia del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada. Los niños han sido seleccionados aleatoriamente de los registros

clínicos de la base de datos del hospital y deberían tener entre 3 a 7 años en el momento de la exploración oral.

El consentimiento informado fue enviado a los padres de niños nacidos bajo condiciones de riesgo y tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales y a los padres de niños nacidos bajo condiciones normales, de los cuales, 162 aceptaron participar en el estudio.

Los niños fueron clasificados de la siguiente manera:

- Grupo 1(grupo de estudio) : grupo de 102 niños que necesitaron un ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) tras el nacimiento. En la mayoría de ellos el ingreso fue por parto prematuro, bajo peso al nacer o por enfermedades en días post parto que hicieron imprescindible su ingreso en dicha unidad;

- Grupo 2 (grupo control): un grupo de 60 niños nacidos bajo condiciones de normalidad. Los niños han nacido en condiciones de normalidad (saludables, peso normal al nacimiento: ≥ 2500 g y nacidos a término: ≥ 37 semanas).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

V.1.1.1 - Grupo de estudio (GE).

Criterios de inclusión:

- Niños nacidos en condiciones de riesgo, sometidos a hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

- Niños de 3 a 7 años en el momento de la exploración.

Criterios de exclusión:

- Niños portadores de alguna cromosopatía.

- Pacientes con dismorfia cráneo-facial de origen genético o con tratamientos maxilofaciales previos que pudieran enmascarar los hallazgos clínicos.

V.1.1.2 - Grupo control (GC).

Criterios de inclusión:

- Niños nacidos en situación de normalidad en el área de influencia del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada y sin ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

- Niños de 3 a 7 años en el momento de la exploración.

Criterios de exclusión:

- Niños portadores de alguna cromosomopatía.
- Pacientes con dismorfia cráneo-facial de origen genético o con tratamientos maxilofaciales previos que pudieran enmascarar los hallazgos clínicos.

V.2 - Método.

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo en el Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

Se recogieron datos (variables de interés) referentes a antecedentes prenatales, neonatales y postnatales a través de los expedientes clínicos de cada niño.

Variables de interés:

- *Variables prenatales:* edad de la madre, problemas en el embarazo (diabetes, hipertensión, infecciones urinarias, ruptura prematura de membranas), toma de medicación, tipo de embarazo (único o múltiple) y tipo de parto (vaginal o cesárea).

- *Variables neonatales/postnatales:* género, edad gestacional, peso al nacer, complicaciones en el parto, problemas respiratorios, toma de medicación, días en la

UCIN y enfermedad crónica (fundamentalmente en forma de secuelas de aparición tardía).

Previo a la exploración oral, se realizaron entrevistas a los padres o tutores sobre enfermedad postnatal relevante y aspectos relativos a la salud oral (52 ítems) a fin de conocer y analizar antecedentes de patología oral, cuidados higiénicos habituales y antecedentes de hábitos y traumatismos entre otros.

En la exploración oral se observaron: aspectos preventivos como índice de placa dental y presencia de selladores, erupción, características de la oclusión, anomalías dentarias (número, tamaño y estructura), anomalías maxilofaciales, donde se observaron fundamentalmente consecuencias de hábitos y problemas en el paladar y el estado dentario: caries y restauraciones presentes en la boca.

Siguiendo las directrices de la OMS, la exploración intraoral se llevó a cabo en ambos los grupos por dosexaminadores, (intracalibrados y calibrados entre si) y pertenecientes al equipo investigador mediante espejo plano nº 4 y sonda de exploración en una camilla con iluminación natural.

Los dientes se limpiaron y secaron con una gasa esterilizada e fueron inspeccionados respecto a los defectos de desarrollo del esmalte.

Tras la exploración bucal se realizaron fotografías con la finalidad de recoger registros objetivos de cada caso. Posteriormente, las imágenes fueron examinadas por los mismos investigadores con el objetivo de conseguir un mejor diagnóstico y clasificación de las anomalías del esmalte (115).

La presencia de anomalías estructurales del esmalte, fue evaluada clínicamente por medio de diagnóstico clínico visual y táctil en la superficie dentaria de todos los dientes a través del Índice de Defectos de Desarrollo del Esmalte Modificado (*Modified DDE Index*) propuesto por la Federación Dentaria Internacional (FDI) en 1992 (75).

La presencia de anomalías estructurales del esmalte, fue evaluada en la superficie dentaria de todos los dientes a través del Índice de Defectos de Desarrollo del Esmalte Modificado (*Modified DDE Index*) propuesto por la Federación Dentaria Internacional (FDI) en 1992 (75).

Los defectos fueron clasificados en uno de los tres tipos, basados en su aspecto macroscópico:

- Opacidad delimitada: alteración en la translucidez del esmalte de espesor normal, bien delimitada, variable en grado, de superficie lisa, pudiendo el color variar entre blanco, amarillo o marrón. (Fig. 1)

- Opacidad difusa: alteración en la translucidez del esmalte de espesor normal, no existiendo un límite definido entre el esmalte normal adyacente, variable en grado, de superficie lisa, variable en color. (Fig. 2)

- Hipoplasia: defecto que afecta la superficie del esmalte asociado a una reducción localizada en el espesor del esmalte. (Fig. 3 y 4)

Paralelamente se tuvieron en cuenta otros criterios de diagnóstico siguiendo el Índice de Defectos de Desarrollo del Esmalte Modificado (*Modified DDE Index*) propuesto por la Federación Dentaria Internacional (FDI) en 1992 (75):

1) En caso de duda sobre la presencia de una anomalía, la superficie dentaria será clasificada como “normal”;

2) Una superficie con una única anomalía, menor de 1mm de diámetro, será clasificada como “normal” ;

3) Las superficies dentarias que presentaban fracturas amplias, caries y restauraciones muy extensas, comprometiendo más de 2/3 de la superficie serán excluidas del análisis;

4) Todos los dientes perdidos (extraídos o exfoliados) o no erupcionados serán considerados “excluidos”.

5) Los dientes que presenten simultáneamente hipoplasia y opacidad serán clasificados como “defectos combinados”.

Para el análisis estadístico de los datos, se agruparon las opacidades difusas y las opacidades demarcadas en un grupo único designado por “opacidades”. Los DDE serán presentados en los resultados en dos grupos distintos: Hipoplasia y Opacidades(18, 100, 103).



Figura 1. Opacidad delimitada en un canino superior temporal.



Figura 2. Opacidad difusa en incisivo central superior temporal.



Figura 3. Hipoplasia en incisivo central y incisivo lateral superior temporal.



Figura 4. Hipoplasia en un segundo molar inferior derecho temporal.

V.3- Metodología estadística.

V.3.1 – Dimensión de la muestra.

La muestra fue estimada teniendo en cuenta las pruebas estadísticas que se utilizará para hacer frente a los principales objetivos del estudio.

Se estimó el tamaño necesario para identificar los factores que contribuyen a la aparición de DDE en el grupo de estudio(GE) al considerar el uso de modelos de regresión logística. En este estudio, considerando una frecuencia de 40% de los niños con DDE en el grupo de casos, se consideró que una muestra de 100 niños para el grupo de casos es suficiente, ya que permite el uso de modelos de regresión logística con hasta 8 variables independientes ($40/5 = 8$).

En cuanto al primer objetivo - comparación de la frecuencia de los niños con DDE entre el grupo de estudio (GE) y el grupo control (GC) - la muestra se calcula teniendo en cuenta el uso de la Prueba Exacta de Fisher. En este caso, mediante el establecimiento de la dimensión del grupo de estudio en 100, se obtuvo una estimación de $n = 60$ para el grupo control, para asegurar un nivel de significación del 5% y una potencia de prueba superior al 80% para detectar diferencias superiores a 0.20 en la prevalencia de DDE entre el grupo de estudio y el grupo control (considerando la prevalencia del GE en 0.40).

V.3.2 – Análisis estadístico de los datos.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 22 para *Windows*.

Los estudios de asociación entre las variables dicotómicas se realizó mediante la Prueba Exacta de Fisher, siendo también presentadas las *Odds Ratio* y los intervalos de confianza correspondientes al 95%. Para la comparación de dos grupos con respecto a las variables continuas se utilizó la Prueba T Student para muestras independientes.

Para estudiar los factores de riesgo prenatales, neonatales y postnatales que contribuyen para el aumento de defectos de desarrollo del esmalte (DDE) se utilizó modelos de regresión logística simples y múltiples, considerando la aparición de DDE como variable dependiente. En el modelo múltiple se incluyeron como variables independientes todas las variables del niño cuyo nivel de significación fue inferior a 0.20 ($p < 0.20$), en los modelos simples. En el modelo de regresión múltiple se utilizó el método *stepwise backward* condicional con el fin de identificar el conjunto de variables con efecto significativo en la ocurrencia de DDE.

Después de identificarse las variables que, en conjunto, tienen un efecto estadísticamente significativo en la aparición de DDE, se ha realizado un nuevo modelo de regresión múltiple ajustado al tiempo en la UCIN.

VI - RESULTADOS

VI.1 – Caracterización de la muestra

La muestra está constituida por 162 niños, divididos en dos grupos: un grupo de 102 niños nacidos bajo condiciones de riesgo y tratados en la UCIN (GE) y un grupo de control de 60 niños nacidos bajo condiciones de normalidad (GC) (Tabla III).

Tabla III – Caracterización de los niños del GE y comparación con los niños del GC.

VARIABLES	GE (n = 102)	GC (n = 60)	<i>p</i>
Género			
Niñas – n (%)	40 (39.2%)	35 (58.3%)	0.023 ⁽¹⁾
Niños – n (%)	62 (60.8%)	25 (41.7%)	
Edad (años)			
Media (desviación-estándar)	5.77 (0.88)	5.57 (0.59)	0.106 ⁽²⁾

(1) Valor de significación del Teste Exacto de Fisher; (2) Valor de significación de la Prueba de Student para muestras independientes.

Al comparar los dos grupos en la Tabla III, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los dos grupos ($p = 0.106$), sin embargo, hay diferencias significativas en cuanto al género ($p = 0.023$).

VI.2 - Prevalencia de defectos de desarrollo del esmalte, número medio y tipo de dientes afectados (DDE total).

En la Tabla IV se presentan los resultados respecto al total de DDE, es decir, la existencia de al menos un diente con cualquier tipo de DDE: hipoplasia, opacidad, o ambos.

La prevalencia de niños con al menos un DDE es mayor en el GE que en el GC, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p_{\text{FISHER}} = 0.006$).

El número medio de dientes afectados fue también mayor en GE que en el grupo control ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.008$). La mayoría de los niños del GE tenía 3 o más dientes con DDE (69,0%), en comparación con el 33,3% en el GC.

Los dientes más afectados en el GE fueron los incisivos, existiendo diferencias significativas ($p_{\text{FISHER}} = 0.002$) en comparación con el porcentaje de incisivos con DDE en el GC (16,7%). En el GC los dientes más afectados fueron los segundos molares (58,3%).

Tabla IV –Caracterización e comparación entre el GE y el GC, respecto al total de DDE

DDE	GE (n = 102)	GC (n = 60)	p	OR (IC 95%)⁽³⁾	OR ajustado (IC 95%)⁽⁴⁾
PREVALENCIA					
No	60 (58.8%)	48 (80.0%)	0.006⁽¹⁾	2.80 (1.33-5.90)	2.61 (1.22-5.55)
Si	42 (41.2%)	12 (20.0%)			
Nº DE DIENTES	(n = 42)	(n = 12)			
Media (DS)	4.45 (2.83)	2.25 (1.29)	0.008 ⁽²⁾		
1 diente	6 (14.3%)	4 (33.3%)			
2 dientes	7 (16.7%)	4 (33.3%)			
≥ 3 dientes	29 (69.0%)	4 (33.3%)			
TIPO DE DIENTE	(n = 42)	(n = 12)			
Incisivos	30 (71.4%)	2 (16.7%)	0.002⁽¹⁾		
Caninos	16 (38.1%)	3 (25.0%)	0.506 ⁽¹⁾		
1ºs Molares	10 (23.8%)	1 (8.3%)	0.421 ⁽¹⁾		
2ºs Molares	14 (33.3%)	7 (58.3%)	0.180 ⁽¹⁾		
Combinado ⁽⁵⁾	16 (38.1%)	1 (8.3%)	0.078 ⁽¹⁾		

⁽¹⁾ Valor de significación de la Prueba Exacta de Fisher; ⁽²⁾ Valor de significación de la Prueba de Mann-Whitney; ⁽³⁾ *Odds ratio* (tener defectos en el G1 vs. G2); ⁽⁴⁾ *Odds ratio* (tener defectos en el GE vs. GC) ajustado al género a través del modelo de regresión logística; ⁽⁵⁾ niños con defectos en más de un tipo de diente.

VI.3 – Prevalencia de defectos de hipoplasia, número medio y tipo de dientes afectados.

En la Tabla Vse presenta los resultados respecto a los defectos de hipoplasia de esmalte, o sea, la existencia de por lo menos un diente con hipoplasia.

La prevalencia de niños con al menos un defecto de hipoplasia es mayor en el GE que en el GC, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p_{\text{FISHER}} = 0.001$).

Las diferencias en el número medio de dientes afectados con hipoplasia entre GE y GC no son significativas ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.615$). Este resultado está influenciado por el hecho de que en el GC sólo hay dos niños con defecto de hipoplasia. En el GE los incisivos fueron los dientes más afectados con hipoplasia (87.5%).

Tabla V – Caracterización y comparación entre el GE y el GC, respecto a las hipoplasias.

DDE	GE (n = 102)	GC (n = 60)	p	OR (IC 95%) ⁽³⁾	OR ajustado (IC 95%) ⁽⁴⁾
PREVALENCIA					
No	78 (76.5%)	58 (96.7%)	0.001⁽¹⁾	8.92 (2.03-39.28)	8.73 (1.97-38.75)
Si	24 (23.5%)	2 (3.3%)			
Nº DE DIENTES	(n = 24)	(n = 2)			
Media (DS)	3.63 (2.83)	2.00 (0.00)	0.615 ⁽²⁾		
1 diente	5 (20.8%)	0 (0.0%)			
2 dientes	8 (33.3%)	2 (100.0%)			
≥ 3 dientes	11 (45.8%)	0 (0.0%)			
TIPO DE DIENTE	(n = 24)	(n = 2)			
Incisivos	21 (87.5%)	1 (50.0%)	0.289 ⁽¹⁾		
Caninos	5 (20.8%)	0 (0.0%)	1.000 ⁽¹⁾		
1ºs Molares	4 (16.7%)	1 (50.0%)	0.354 ⁽¹⁾		
2ºs Molares	3 (11.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000 ⁽¹⁾	
Combinado ⁽⁵⁾	7 (26.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000 ⁽¹⁾	

(1) Valor de significación de la Prueba Exacta de Fisher; (2) Valor de significación de la Prueba de Mann-Whitney; (3) *Odds ratio* (tener defectos en el G1 vs. G2); (4) *Odds ratio* (tener defectos en el GE vs. GC) ajustado al género a través del modelo de regresión logística; (5) Niños con defectos en más de un tipo de diente.

VI.4 – Prevalencia de defectos de opacidad, número medio y tipo de dientes afectados.

En la Tabla VI se presentan los resultados respecto a los defectos de opacidad, es decir, la existencia de al menos un diente con opacidad difusa u opacidad demarcada.

La prevalencia de niños con opacidades es mayor en el GE, con diferencias estadísticamente significativas ($p_{\text{FISHER}} = 0.043$).

No existen diferencias significativas ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.202$) entre el GE y el GC en el número de dientes con opacidades. En el GE los dientes más afectados fueron los incisivos (59.4%) y en el GC los segundos molares (70.0%).

Tabla VI – Caracterización y comparación entre el GE y el GC, respecto a las opacidades (demarcada o difusa).

DDE	GE (n = 102)	GC (n = 60)	p	OR (IC 95%)⁽³⁾	OR ajustado (IC 95%)⁽⁴⁾
PREVALENCIA					
No	70 (68,6%)	50 (83,3%)	0.043⁽¹⁾	2.29 (1.03-5.07)	2.06 (0.92-4.63)
Si	32 (31,4%)	10 (16,7%)			
Nº DE DENTES	(n = 32)	(n = 10)	0.202 ⁽²⁾		
Media (DS)	3.44 (2.31)	2.30 (1.42)			
1 diente	8 (25,0%)	4 (40,0%)			
2 dientes	7 (21,9%)	2 (20,0%)			
≥ 3 dientes	17 (53,1%)	4 (40,0%)			
TIPO DE DIENTE	(n = 32)	(n = 10)	0.010 ⁽¹⁾		
Incisivos	19 (59,4%)	1 (10,0%)			
Caninos	12 (37,5%)	3 (30,0%)			
1ºs Molares	7 (21,9%)	0 (0,0%)			
2ºs Molares	13 (40,6%)	7 (70,0%)			
Combinado ⁽⁵⁾	14 (43,8%)	1 (10,0%)			

⁽¹⁾ Valor de significación de la Prueba Exacta de Fisher; ⁽²⁾ Valor de significación de la Prueba de Mann-Whitney; ⁽³⁾ Odds ratio (tener defectos en el GE vs. GC); ⁽⁴⁾ Odds ratio (tener defectos en el GE vs. GC) ajustado al género a través del modelo de regresión logística; ⁽⁵⁾ Niños con defectos en más de un tipo de diente.

VI.5 – Resumen global de los hallazgos clínicos.

En los gráficos de las figuras 5, 6 y 7 se presenta la prevalencia de defectos de desarrollo del esmalte, en el GE y en el GC, en el global de la muestra, por tipo de dientes y número de dientes afectados, respectivamente. Los valores que se muestran en los gráficos son los de las Tablas VI, VII y VIII.

La prevalencia de niños en el GE con al menos un diente con cualquier tipo de DDE fue del 41.2%, más del doble de la prevalencia observada en el GC. El análisis separado de la hipoplasia y de las opacidades muestra que la prevalencia de opacidades

fue mayor tanto en el GE como en el GC. En el GE la diferencia entre la prevalencia de opacidades y de hipoplasia fue más pronunciada (Figura 5).

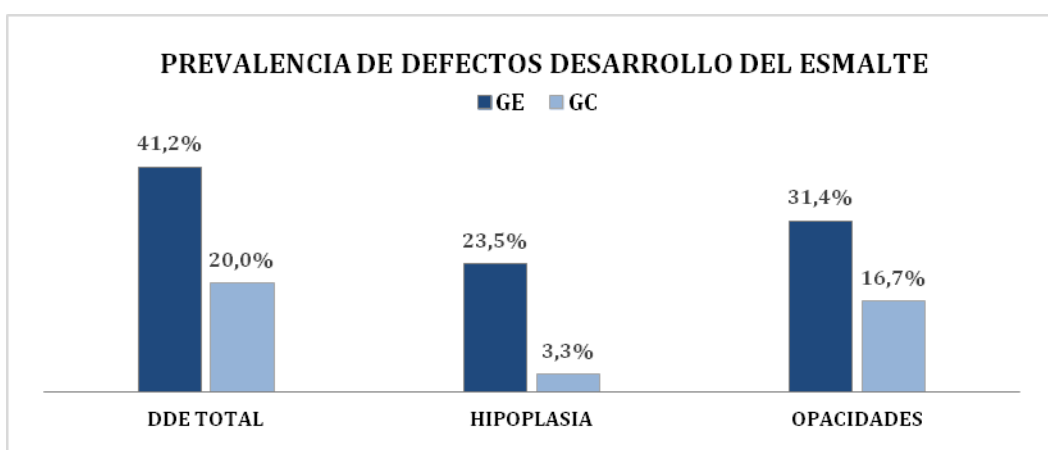


Figura 5 –Prevalencia del total de DDE, de hipoplasia e opacidades, en el GE e en el GC.

Considerando los DDE de cualquier tipo, en el GE los dientes más afectados fueron los incisivos (71.4%) y los menos afectados los primeros molares (23.8%). En el grupo de control (GC), los primeros molares (8.3%) fueron también los que tenían menos defectos, pero los más afectados fueron los segundos molares (58.3%). Teniendo en cuenta las hipoplasias y opacidades por separado en el GE, los incisivos fueron los dientes más afectados en ambos los casos, pero se observó una mayor prevalencia de hipoplasias. Por el contrario, la prevalencia de caninos, primeros molares y segundos molares afectados fue mayor en las opacidades que en las hipoplasias. En el control, sólo dos niños tenían defectos de hipoplasia: uno en los incisivos y otro en los primeros molares; respecto a las opacidades, los segundos molares fueron los dientes más afectados (70%) (Figura 6).

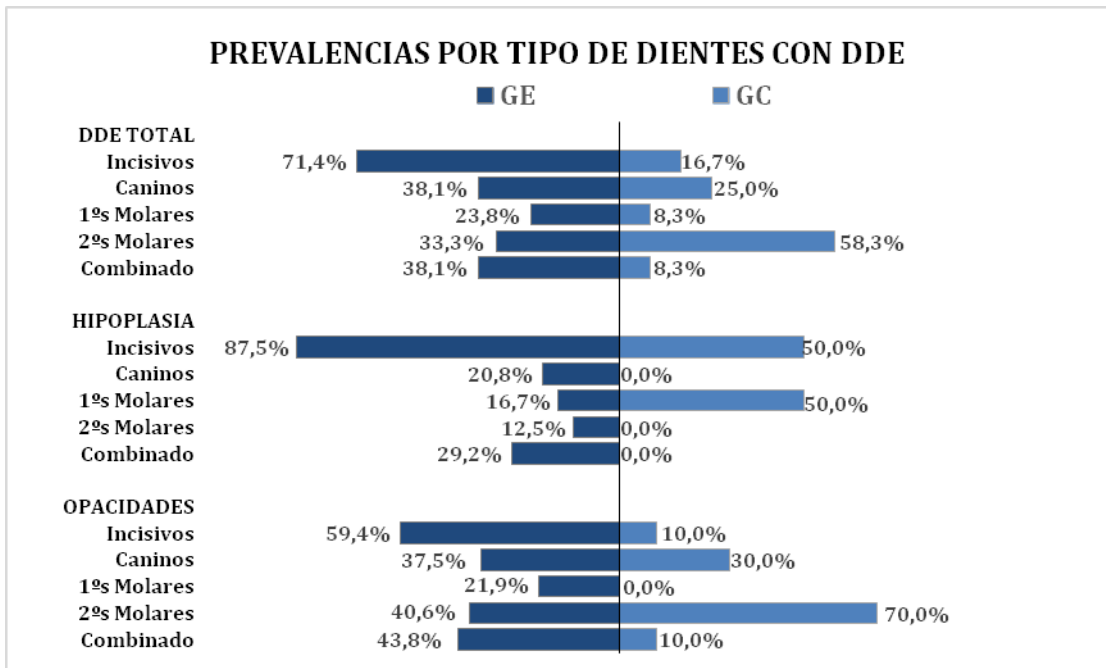


Figura 6 – Prevalencia de DDE total, de hipoplasia y opacidades, por tipo de dientes, en el GE y GC.

Respecto al número de dientes afectados (Figura 7), 69.0% de los niños en el GE tenía 3 o más dientes con hipoplasia, opacidad, o ambos. Un análisis en separado por tipo de DDE muestra que fueron más prevalentes los casos que presentaban DDE en 3 o más dientes, tanto en la hipoplasia (45.8%) como en las opacidades (53.1%). En el GC, la prevalencia de niños con DDE en un diente, 2 dientes o 3 o más dientes fue más equilibrada, con la excepción de la hipoplasia. En este caso, sólo había 2 niños, ambos con DDE en 2 dientes.

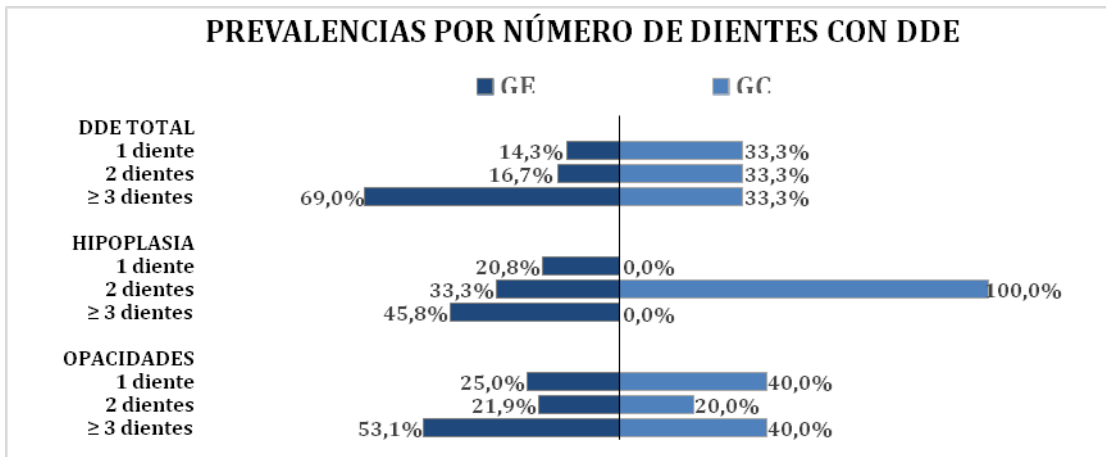


Figura 7 – Prevalencia de DDE total, de hipoplasia y opacidades, por número de dientes, en el GE y GC.

VI.6 – Caracterización de las variables prenatales, neonatales y postnatales.

En este apartado se presentan los resultados del estudio de los factores de riesgo asociados al desarrollo de por lo menos un DDE de cualquier tipo (hipoplasia, opacidades o ambos).

Respecto a los problemas prenatales derivados del embarazo (Tabla VII y Figura 8), la edad de las madres varía entre 17 y 43 años ($M = 28.18$, $DS = 5.53$), estando la mayoría entre los 20 y 34 años. Los problemas más frecuentes en el embarazo fueron la ruptura prematura de membranas (12.7%), la hipertensión (8.8%), las infecciones del tracto urinario (7.8%) y la diabetes (6.9%). El 5.9% tomaron medicación durante el embarazo.

Tabla VII –Caracterización de las variables prenatales (N = 102).

VARIABLES	CATEGORIAS	n	%
Edad (años) Media = 28.18 DP = 5.53	<20	6	5.9
	De 20 a 34	82	80.4
	>34	14	13.7
Embarazo	Único	74	72.5
	Múltiple	28	27.5
Parto	Vaginal	51	50.0
	Cesárea	51	50.0
Problemas embarazo	No	55	53.9
	Si	47	46.1
Diabetes	No	95	93.1
	Si	7	6.9
Hipertensión	No	93	91.2
	Si	9	8.8
Infecciones urinarias	No	94	92.2
	Si	8	7.8
Ruptura prematura membranas	No	89	87.3
	Si	13	12.7
Medicación	No	96	94.1
	Si	6	5.9

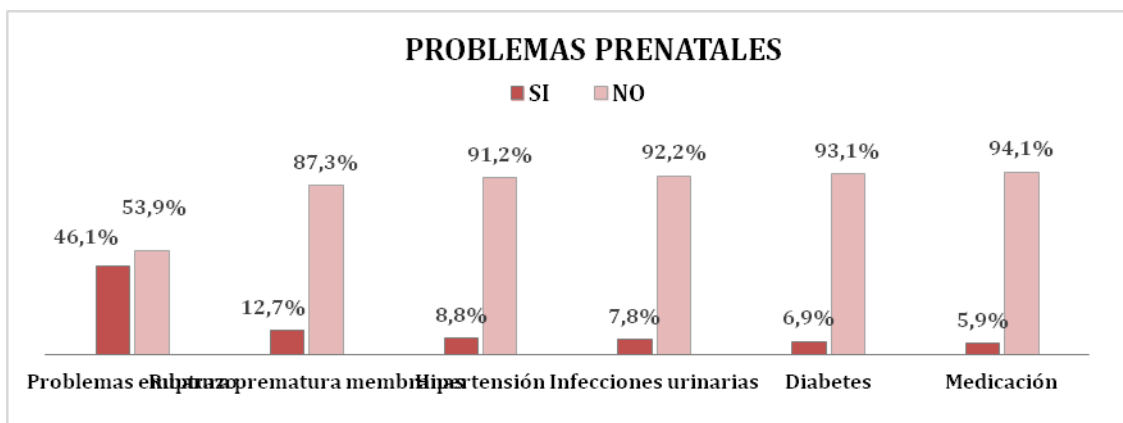


Figura 8 – Prevalencia de los problemas prenatales (N = 102).

Respecto a los problemas neonatales/postnatales, la edad gestacional varió entre 24 y 43 semanas (media = 33.94, DS = 4.37); la mayoría (69.6%) de los niños nació prematuro y con bajo peso (75.5%). El 58.8% tuvieron complicaciones en el parto, 58.8% tenían problemas respiratorios, 39.2% tomaron medicación y 21.6% tenía alguna

enfermedad crónica. Más de la mitad de los niños estuvieron en la UCIN menos de 30 días (52.9%). (Tabla VIII y Figura 9).

Tabla VIII –Caracterización de las variables neonatales (N = 102).

VARIABLES	CATEGORIAS	n	%
Género	Niñas	40	39.2
	Niños	62	60.8
Edad gestacional (semanas) Media = 33.94; DS = 4.37	Pretérmino (< 37)	71	69.6
	Término (≥ 37)	31	30.4
Peso al nacimiento (gramos) Media = 1995,40; DS=858.41	Bajo peso (<2500)	76	75.5
	Peso normal (≥2500)	26	25.5
Complicaciones parto	No	42	41.2
	Si	60	58.8
Problemas respiratorios	No	42	41.2
	Si	60	58.8
Medicación	No	62	60.8
	Si	40	39.2
Enfermedad crónica	No	80	78.4
	Si	22	21.6
Tiempo UCIN(días) Media = 42.77 DS = 40.24	Hasta 30	54	52.9
	De 31 a 60	25	24.5
	De 61 a 90	13	12.7
	Más de 90	10	9.8

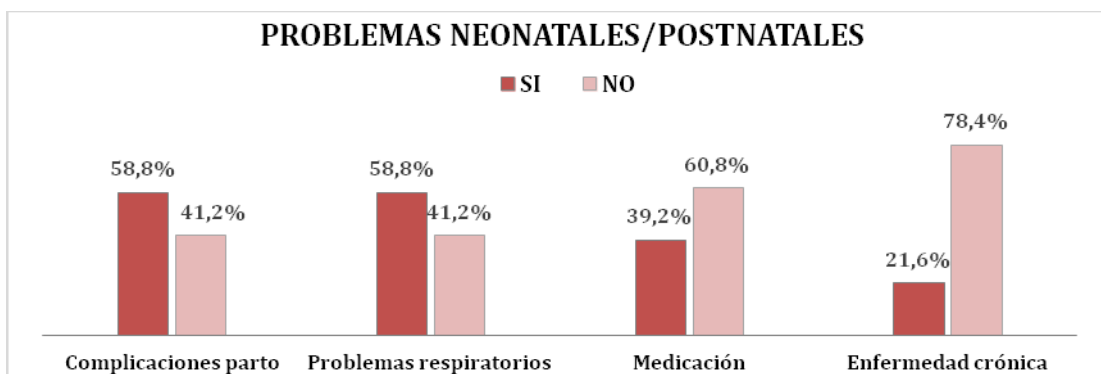


Figura 9 – Prevalencia de niños con problemas neonatales en el GE (N = 102).

VI.7 - Correlación entre los hallazgos clínicos (DDE) y las variables prenatales.

En la Tabla IX y en la Figura 10 se presentan los resultados de la asociación entre las variables de la madre (variables prenatales) y la aparición de al menos un DDE de cualquier tipo. Los resultados muestran que no hubo asociación significativa con ninguna de las variables maternas incluidas en el estudio ($P > 0.05$)

Tabla IX – Asociación entre la ocurrencia de DDE y las variables de la madre.

VARIABLES MADRE	Con DDE (n = 42)	Sin DDE (n = 60)	<i>p</i>
Edad Media (Desviación-estándar)	27.07 (5.29)	28.95 (5.61)	0.092 ⁽²⁾
Problemas embarazo No (n = 55) Si (n = 47)	23 (41.8%) 19 (40.4%)	32 (58.2%) 28 (59.6%)	1.000 ⁽¹⁾
Diabetes No (n = 95) Si (n = 7)	40 (42.1%) 2 (28.6%)	55 (57.9%) 5 (71.4%)	0.697 ⁽¹⁾
Hipertensión No (n = 93) Si (n = 9)	39 (41.9%) 3 (33.3%)	54 (58.1%) 6 (66.7%)	0.733 ⁽¹⁾
Infecciones urinarias No (n = 94) Si (n = 8)	40 (42.6%) 2 (25.0%)	54 (57.4%) 6 (75.0%)	0.465 ⁽¹⁾
Ruptura prematura membranas No (n = 89) Si (n = 13)	38 (42.7%) 4 (30.8%)	51 (57.3%) 9 (69.2%)	0.551 ⁽¹⁾
Medicación No (n = 96) Si (n = 6)	41 (42.7%) 1 (16.7%)	55 (57.3%) 5 (83.3%)	0.396 ⁽¹⁾
Embarazo Único (n = 74) Múltiple (n = 28)	32 (43.2%) 10 (35.7%)	42 (56.8%) 18 (64.3%)	0.653 ⁽¹⁾
Parto Vaginal (n = 51) Cesárea (n = 51)	25 (49.0%) 17 (33.3%)	26 (51.0%) 34 (66.7%)	0.159 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Valor de significación del Test Exacto de Fisher; ⁽²⁾ Valor de significancia de la Prueba Test T de Student para muestras independientes.

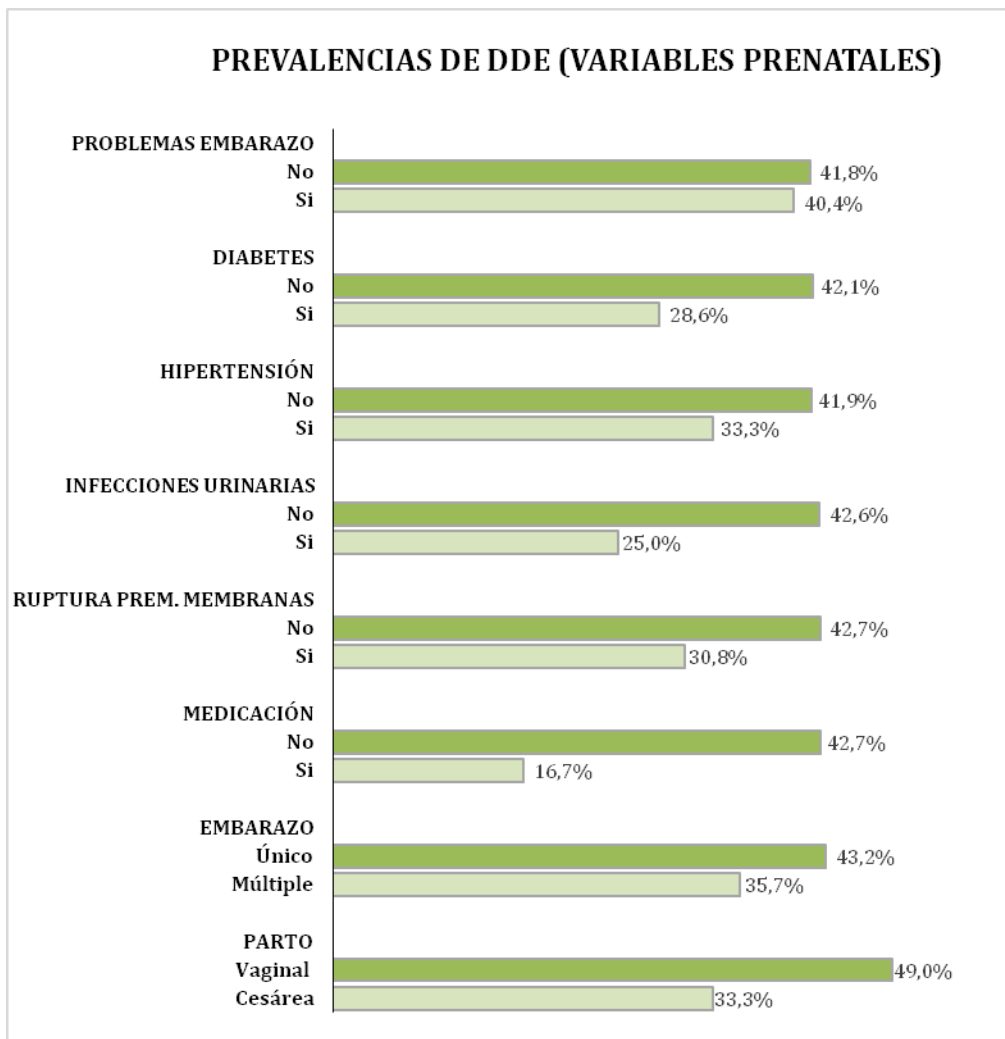


Figura 10 – Prevalencias de DDE por categoría de las variables de la madre.

VI.2.3 –Correlación entre los hallazgos clínicos (DDE) y las variables neonatales/postnatales.

En la Tabla Xy Figura 11 se presentan los resultados de la asociación entre las variables del niño (variables neonatales/postnatales) y la ocurrencia de por lo menos un tipo de DDE.

De los posibles factores de riesgo estudiados, se observa una asociación estadísticamente significativa de la ocurrencia de DDE con la enfermedad crónica ($p=0.026$) y con los problemas respiratorios ($p=0.041$).

Con respecto a la edad gestacional, el porcentaje de DDE fue mayor en los recién nacidos prétermino (45.1%) que en los niños nacidos a término (32.3%), aunque la asociación no fue significativa ($p = 0.277$). En cuanto al peso al nacer, la asociación tampoco fue significativa ($p = 0.820$).

El porcentaje de niños con DDE fue muy similar entre los nacidos con bajo peso al nacer (42.1%) y los nacidos con peso normal (38.5%). Tampoco hubo asociación estadísticamente significativa con el género ($p = 0.410$) ni con las complicaciones en el parto ($p = 0.155$).

Con respecto al tiempo en la UCIN, la media de estancia hospitalaria de los niños con DDE ($M = 55.38$, $DS = 37.50$) fue muy superior ala de los niños sin DDE ($M = 32.12$, $DS = 30.40$), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.001$).

Tabla X – Asociación entre la ocurrencia de DDE e las variables del los niños.

VARIABLES NIÑOS	Con DDE (n = 42)	Sin DDE (n = 60)	p
Género			
Niñas (n = 40)	14 (35.0%)	26 (65.0%)	0.410 ⁽¹⁾
Niños (n = 62)	28 (45.2%)	34 (54.8%)	
Edad gestacional			
Pretérmino (n = 71)	32 (45.1%)	39 (54.9%)	0.277 ⁽¹⁾
Término (n = 31)	10 (32.3%)	21 (67.7%)	
Peso nacimiento			
Peso bajo (n = 76)	32 (42.1%)	44 (57.9%)	0.820 ⁽¹⁾
Peso normal (n = 26)	10 (38.5%)	16 (61.5%)	
Complicaciones en el parto			
No (n = 42)	21 (50.0%)	21 (50.0%)	0.155 ⁽¹⁾
Si (n = 60)	21 (35.0%)	39 (65.0%)	
Problemas respiratorios			
No (n = 42)	12 (28.6%)	30 (71.4%)	0.041 ⁽¹⁾
Si (n = 60)	30 (50.0%)	30 (50.0%)	
Medicación			
No (n = 62)	21 (33.9%)	41 (66.1%)	0.068 ⁽¹⁾
Si (n = 40)	21 (52.5%)	19 (47.5%)	
Enfermedad crónica			
No (n = 80)	28 (35.0%)	52 (65.0%)	0.026 ⁽¹⁾
Si (n = 22)	14 (63.6%)	8 (36.4%)	
Tiempo UCIN			
Media (Desviación-estándar)	55.38 (37.50)	32.12 (30.40)	0.001 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Valor de significancia del Teste Exacto de Fisher; ⁽²⁾ Valor de significación de la Prueba de Student para muestras independientes.

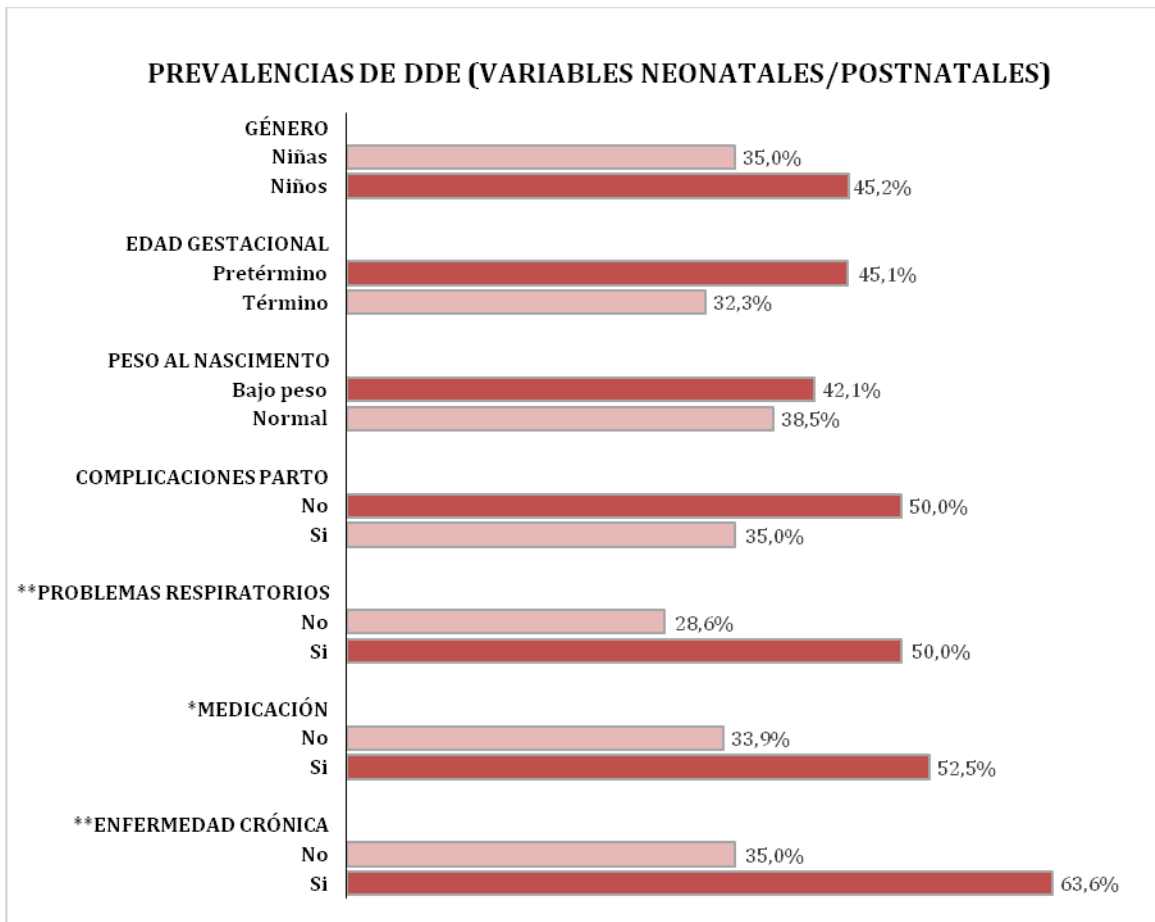


Figura 11 – Prevalencias de DDE por categoría de variables del niño (Prueba Exacta de Fisher: $**p < 0.05$; $*p < 0.10$).

La Tabla XI muestra los resultados de los modelos de regresión logística simple. En cada modelo (cada línea de la tabla) se consideró como variable dependiente tener al menos un DDE y como variable independiente cada una de las variables asociadas con el niño y la madre.

Entre las variables relacionadas con el niño, considerando un nivel de significación del 5%, los problemas respiratorios ($B = 0.916$, $p = 0.032$) y la enfermedad crónica ($B = 1.179$; $p = 0.019$) son las que tienen un efecto significativo en la ocurrencia de DDE.

Con respecto al tiempo en la UCIN, se observa una asociación significativa con la ocurrencia de DDE (B = 0.020; p = 0.003).

Ninguna de las variables asociadas con la madre tiene un efecto estadísticamente significativo en la aparición de DDE. Por esta razón, estas variables no se tendrán en consideración en los modelos multivariantes.

Tabla XI – Resultados de los modelos de regresión logística simple para los DDE.

VARIABLES	B	p	OR = exp(B)	IC 95% (OR)
NIÑO				
Género (niños vs. niñas)	0.425	0.310	1.529	0.674-3.472
Edad gestacional (termino vs. pretérmino)	-0.544	0.229	0.580	0.239-1.408
Peso nacimiento (normal vs. bajo peso)	-0.152	0.745	0.859	0.345-2.139
Complicaciones en el parto (sí vs. no)	-0.619	0.132	0.538	0.241-1.204
Problemas respiratorios (sí vs. no)	0.916	0.032	2.500	1.080-5.786
Medicación(sí vs. no)	0.769	0.064	2.158	0.957-4.868
Enfermedad crónica (sí vs. no)	1.179	0.019	3.250	1.217-8.683
Tiempo en la UCIN (en días)	0.020	0.002	1.021	1.007-1.034
MADRE				
Edad (años)	-0.064	0.094	0.938	0.871-1.011
Problemas en el embarazo(sí vs. no)	-0.058	0.887	0.944	0.428-2.083
Diabetes (sí vs. no)	-0.598	0.488	0.550	0.102-2.980
Hipertensión(sí vs. no)	-0.368	0.618	0.692	0.163-2.939
Infecciones urinarias (sí vs. no)	-0.799	0.343	0.450	0.086-2.347
Ruptura prematura membranas (sí vs. no)	-0.517	0.418	0.596	0.171-2.083
Medicación(sí vs. no)	-1.358	0.223	0.257	0.029-2.285
Embarazo (múltiple vs. único)	-0.316	0.491	0.729	0.297-1.793
Parto (cesárea vs. vaginal)	-0.654	0.109	0.520	0.234-1.158

B – Coeficiente de regresión; p – valor de significación; OR – Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de Confianza al 95%.

En la Tabla XII se presentan los resultados obtenidos a partir del modelo de regresión logística por el método *stepwisebackward* condicional, basado en el conjunto de variables del niño con $p < 0.20$ en los modelos simples (complicaciones en el parto, problemas respiratorios, medicación y enfermedad neonatal). Los resultados muestran que los problemas respiratorios ($B = 0.969$; $p = 0.037$) y la enfermedad crónica ($B = 1.097$; $p = 0.036$) son las únicas variables que en conjunto tienen un efecto estadísticamente significativo en la aparición de DDE.

Tabla XII – Resultados del modelo de regresión logística múltiple para los DDE de cualquier tipo, después de eliminadas variables por el método *backward* condicional (remoción de variables con $p > 0.10$).

VARIABLES	B	p	OR = exp (B)	IC 95% (OR)
Problemas respiratorios (sí vs. no)	0.969	0.037	2.636	1.059-6.558
Enfermedad crónica (sí vs. no)	1.097	0.036	2.996	1.074-8.360

Variables excluidas en el método *backward* condicional: medicación ($p = 0.693$), complicaciones en el parto ($p = 0.520$).

Teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2_{(5)} = 2.258$; $p = 0.812$

B – Coeficiente de regresión; p – valor de significancia; OR – Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de Confianza al 95%.

Como se observó en los modelos simples que el tiempo en la UCIN, aunque no sea considerado un factor de riesgo, tiene una asociación significativa con la aparición de DDE, se realizó un nuevo modelo de regresión logística con las variables identificadas como factores de riesgo en el modelo anterior (enfermedad crónica y problemas respiratorios), ajustado al tiempo en la UCIN (Tabla X).

En la Tabla XIII puede observarse como el factor tiempo en la UCIN minimiza el efecto tanto de los problemas respiratorios ($B=0.289$, $p=0.565$; $OR=1.335$; $IC=0.499$ - 3.571) como de la enfermedad crónica ($B=0.757$, $p=0.158$; $OR=2.133$, $IC95%=0.745$ - 6.106) en la aparición de DDE.

Los resultados muestran que el tiempo de estancia del niño en la UCIN tiene un efecto significativo en la aparición de DDE (B=0.016; p= 0.040; IC95%=1.001-1.032).

Tabla XII – Resultados del modelo de regresión logística múltiple para los DDE de cualquier tipo, ajustado al tiempo en la UCIN.

VARIABLES	B	p	OR = exp(B)	IC 95% (OR)
Problemas respiratorios (si vs. no)	0,289	0,565	1,335	0.499-3.571
Enfermedad crónica (si vs. no)	0,757	0,158	2,133	0.745-6.106
Tiempo UCIN (días)	0,016	0,040	1,016	1.001-1.032

Teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2_{(8)} = 1.579$; $p = 0.991$

B – Coeficiente de regresión; p – valor de significancia; OR – Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de Confianza al 95%.

VII – DISCUSIÓN (DISCUSSÃO)

As investigações realizadas em recém-nascidos de risco relativamente a temas do foro médico têm sido numerosas, já as investigações relativas aos aspectos médico-dentários, embora escassas, têm aumentado significativamente nos últimos anos. Este aspecto pode dever-se ao facto de que há uns anos atrás existia uma elevada mortalidade destas crianças e eram os aspectos médicos relacionados com a taxa de sobrevivência, os que mais ocupavam os investigadores. Atualmente, dado que a esperança de vida tem vindo a aumentar significativamente, devido ao avanço da terapia intensiva pediátrica nas UCIN juntamente com a detecção e intervenção precoce nas gravidezes consideradas de risco (5), torna-se importante avançar com o conhecimento das sequelas que estas crianças enfrentam, nomeadamente as sequelas orofaciais.

A prevalência total de defeitos estruturais de esmalte em crianças nascidas em condições de risco foi elevada (41,2%) comparada com o grupo controlo (20%), sendo os defeitos de hipomineralização (opacidades) o tipo de anomalia de esmalte mais frequente nos dois grupos estudados.

No conhecimento dos autores, nunca se tinha realizado um estudo com o objectivo de avaliar os defeitos estruturais de esmalte em crianças nascidas sob condições de risco e tratadas em unidades de cuidados intensivos neonatais, embora já tivesse sido publicado em 2004 (Saavedra-Márbanetal.) (89) um estudo piloto sobre a patologia orofacial presente nestas crianças, por investigadores pertencentes ao grupo de trabalho desta investigação e onde além de outras patologias (cárie dentária,

traumatismos, hábitos orofaciais) se encontrou uma elevada prevalência de anomalias estruturais de esmalte (47%).

Em Espanha, foram realizados e publicados dois estudos sobre anomalias de estruturais de esmalte dentário. Um deles longitudinal, em Valência, por Vellóetal, 2010(18), com 52 crianças com peso baixo ao nascimento e um grupo controlo de 50 crianças com peso normal e cujo objectivo foi analisar a influência de factores pré-natais e neonatais no desenvolvimento de defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição decídua de crianças que apresentaram peso baixo ao nascimento. O desenho deste estudo é muito idêntico ao que aqui se reporta, é no entanto de assinalar, a diferença do tamanho da amostra (metade da nossa) o facto de que apesar de a maioria das crianças terem sido prematuras e/ou com baixo peso e algumas até com necessidade de ventilação mecânica e intubação oral, os autores não referem se estas crianças passaram pela UCIN nem o tempo de internamento na mesma, tal como reportado na presente investigação. Referem ainda uma percentagem bem mais elevada de DDE (90.4%) que aquela encontrada por nós.

Foi publicado ainda um estudo transversal, por Robles etal, 2012(105), em Granada, cujo propósito foi determinar a prevalência de DDE na dentição decídua e permanente de 1414 crianças escolarizadas saudáveis. Estes autores reportam valores de 40,2.% em dentição decídua 50.2 % em dentição permanente Em ambos os estudos, a opacidade de esmalte foia anomalia mais frequentemente encontrada.

É interessante verificar que as prevalência de defeitos em estudos transversais de prevalência variam consideravelmente nas diferentes parte do mundo. Li etal, 1995 na China (84) apresenta uma prevalência de 23.9% de DDE na dentição decídua

(prevalência mais elevada de hipoplasias: 22%). Seowetal, 2011 na Austrália (116), Corrêa-Faria etal, 2012 no Brasil (106), Masumoetal, 2013 na Tanzânia (104) publicam percentagens idênticas entre si (25%, 29.9% e 33.3% respectivamente) nos seus estudos epidemiológicos, sendo ainda, que os três reportam uma prevalência aumentada de opacidades. E mais recentemente Bashaetal. na Índia indica valores de 42.2% (108).

Com a exceção dos trabalhos de investigação mais antigos, que utilizaram índices próprios(45, 56) ou o Índice de Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte da Federação Dentária Internacional (FDI) de 1982 (79, 92, 100). O índice utilizado neste estudo e pelos autores das diversas publicações mais recentes (18, 99, 102, 103, 107) foi o índice proposto pela FDI em 1992 (*mDDEIndex*) que diferencia os defeitos de esmalte em hipoplasias, opacidades difusas e opacidades demarcadas (75). Todos os estudos longitudinais mais recentes (Tabela XIV) usaram um grupo de controlo recrutado da mesma área e nascido durante o mesmo período de tempo que as crianças do grupo de estudo, aspecto este, também respeitado neste trabalho.

É de ressaltar, que diagnosticamos poucos casos de opacidades difusas, daí a decisão de fazer a análise estatística das opacidades difusas e demarcadas em conjunto, como publicam muitos dos investigadores (18, 79, 95, 99, 100, 103). De facto, o diagnóstico das opacidades difusas não é fácil, uma vez que não existe um limite claramente definido entre o defeito e o esmalte normal; este diagnóstico torna-se ainda mais difícil em dentição decídua, pelo facto do esmalte ser mais branco e mais opaco que o da dentição permanente. A prevalência elevada de opacidades difusas encontrada em alguns estudos (104) pode ser justificada pelo facto do diagnóstico das anomalias ter sido realizada em consultório dentário com luz artificial, o que poderá ter facilitado o diagnóstico. Neste trabalho o diagnóstico das anomalias foi realizado com luz natural

(74, 78, 96, 98, 106, 107), o que como já referido pode ter diminuído a prevalência de anomalias por nós encontrada, ainda assim, pensamos ter ultrapassado esta limitação recorrendo ao registo fotográfico dos defeitos de esmalte, como sugerido por Lunardellietal, 2006 (98) e mais recentemente por Chenetal, 2013(115).

O momento selecionado para avaliação das crianças varia consideravelmente entre as diferentes publicações(99, 100). Os nossos pacientes tinham idades compreendidas entre os 3 e 7 anos no momento da avaliação. Alguns dentes estavam ausentes (incisivos centrais e laterais inferiores e alguns incisivos centrais superiores) no momento da exploração clínica, factor este que tal como referem outros autores em publicações com intervalos de idade ainda maiores (99), pode ter condicionado os valores de prevalência encontrados.

Na realidade, ao longo da execução deste trabalho e ao comparar os diferentes estudos, encontramos diferenças metodológicas consideráveis relativas ao desenho do estudo, tamanho da amostra, critérios de diagnóstico utilizados, dentes examinados, idade no momento da exploração clínica e análise estatística. Além disso, os possíveis factores de confusão considerados nos diferentes estudos são muito variáveis. Por outro lado, o tratamento e os cuidados das crianças nascidas em condições de risco melhorou consideravelmente nos últimos 20-30 anos. As unidades de cuidados neonatais especializados são agora capazes, por exemplo, de garantir a sobrevivência de crianças com peso extremamente baixo (<1000g) e de crianças extremamente prematuras (<28 semanas). Portanto, as crianças prematuras ou com peso baixo ao nascimento de estudos anteriores podem não ser comparáveis com as dos estudos mais recentes, o que torna difícil a comparação dos resultados entre si.

Dentro do grupo de recém-nascidos considerados risco, os prematuros e aqueles com baixo peso ao nascimento, representam o grupo más numeroso (5). De facto, na maioria das crianças incluídas neste estudo, o ingresso na UCIN foi por parto prematuro, peso baixo ou por doença nos primeiros dias pós-parto que tornaram imprescindível o seu ingresso na UCIN.

A possível associação entre a prematuridade e/ou baixo peso ao nascimento e os defeitos estruturais do esmalte está descrita na literatura mais recente (13, 18, 100-102, 104), no entanto, são poucos os autores, que tal como nesta investigação, analisam outros factores pré-natais e neonatais de risco adicional (97, 98, 106, 107).

A prevalência de crianças com pelo menos um defeito estrutural de esmalte foi mais elevada no nosso grupo de estudo do que no grupo controlo ($p=0.006$). Independentemente do género, estas crianças têm mais do dobro do risco ($OR=2.61$) das crianças nascidas em condições de normalidade de desenvolver defeitos de esmalte na dentição decídua. A análise separada de defeitos de hipoplasia e opacidades também mostrou que estas crianças têm um mais oportunidades de desenvolver defeitos de hipoplasia e de hipomineralização ($OR=8.73$ e $OR=2.06$ respectivamente) comparadas com as crianças do grupo de controlo.

Estes dados estão em concordância com os estudos longitudinais retrospectivos mais relevantes e resumidos na Tabela XIV, onde todos os autores relatam uma maior prevalência de anomalias estruturais de esmalte em crianças nascidas em condições de risco (principalmente crianças prematuras e/ou com baixo peso). Em relação ao estudo da hipoplasia de esmalte, alguns encontraram uma associação entre a prematuridade e a hipoplasia (18, 79, 94, 95, 99).

Com os dois resultados, opacidades e hipoplasia, agrupados em uma categoria geral intitulado “defeitos de desenvolvimento de esmalte”, Takaokaetal, 2010 (100) também encontrou uma diferença significativa entre os indivíduos expostos e não expostos.No entanto, apenas três(Lai etal. 1997 e Franco etal. 2007 e Ferrinietal. 2008) relatam diferenças significativas entre os indivíduos expostos e os controlosnas opacidades em dentição decídua(94-96).

Os nossos resultados também suportam os resultados encontrados por Ferrinietal, 2007 (96), numa amostra mais pequena que a nossa de crianças de 2 a 4 anos, que publicam *odds ratio* elevados de opacidades e hipoplasias (12.5 e 6.6 respectivamente) em crianças de baixo peso extremo/muito baixo peso comparadas com as crianças com peso normal ao nascimento.

Tabela XIV: Resumo de estudos observacionais mais relevantes sobre a associação entre prematuridade, baixo peso e defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição decídua.

Estudo	Ano	Pacientes	Definição de exposição	Crítérios DDE	Prevalência	Valor de p
<u>Presente estudo</u>	-	Expostos 102 crianças 3-7 anos	Expostos UCIN	Índice DDEm	Opacidades Expostos:31.4% Controlos:16.7%	p=0.043
		Não expostos 60 crianças 3-7 anos	Não expostos IG \geq 37sem. PN \geq 2500g		Hipoplasia: Expostos:23.5% Controlos:3.3%	p=0.001
Lai etal.(94)	1997	Expostos 24 crianças 4-5 anos	Expostos PN<1500g	Índice DDEm	Opacidades: Expostos: 79% Controlos: 30%	p<0.01
		Não expostos 39 crianças 2-3 anos	Não expostos IG>37sem. PN>2500g		Hipoplasia: Expostos: 67% Controlos: 10%	p<0.001
Franco etal.(95)	2007	Expostos 61 crianças 18-34 meses	Expostos: EG<37sem. PN>2500g	Índice DDEm	Opacidades: Expostos: 52.5% Controlos: 24.6% Hipoplasia: Expostos: 21.3% Controlos: 3.3%	p=0.002
		Não expostos 61 crianças 31-35 meses	Não expostos IG>37sem. PN>2500g			p=0.002
Aineetal.(79)	2000	Expostos 32 crianças 1-2 anos	Expostos PN<2000g IG<37sem.	Índice DDE	Opacidades: Expostos: 13% Controlos: 19%	NS
		Não expostos 64 crianças 2 anos	Não expostos IG>37sem.		Hipoplasia: Expostos: 66% Controlos: 2%	p<0.001
Ferrinietal.(96)	2008	Expostos 52 crianças 2-4 anos	Expostos PN<1500g	Índice DDEm	Opacidades: Expostos:50% Controlos: 8%	p< 0.01
		Não expostos 52 crianças 2-4 anos	Não expostos PN \geq 2500g		Hipoplasia: Expostos:23% Controlos:4%	p=0.04
Vellóetal.(18)	2010	Expostos 52 crianças 4-5 anos	Expostos PN<2500g	Índice DDEm	Opacidades: Expostos: 77% Controlos: 80%	NS
		Não expostos 50 crianças 4-5 anos	Não expostos PN>2500g		Hipoplasia: Expostos: 60% Controlos: 16%	p<0.05
Takaokaetal.(100)	2010	Expostos 45 crianças 2-3 anos Não expostos 46 crianças 2-4 anos	Expostos PN<2000g EG<37sem. Não expostos PN>2500g	Índice DDE	Defeitos de esmalte* Expostos: 87% controlos: 44%	p<0.001
Cruvineletal.(99)	2010	Expostos 40 crianças 5-10 anos	Expostos EG<37sem.	Índice DDEm	Opacidades: Expostos: 65% Controlos: 63%	NS
		Não expostos 40 crianças 5-10 anos	Não expostos EG<37sem.		Hipoplasia: Expostos: 38% Controlos: 8%	p=0.001

* DDE total: contagem do total de opacidades e hipoplasia. NS: não significativo

O número médio de dentes com DDE foi globalmente maior no grupo de estudo ($p=0.008$) que no grupo de crianças nascidas sob condições normais, sendo que a maioria dos recém-nascidos de risco tinha três ou mais dentes afectados. Estes achados são idênticos aos encontrados por Vellóetal, 2010, Ferrinietal, 2008 (96)Aineetal, 2000 (79) e Fearneetal, 1990 (92).

Os dentes mais afectados nos recém-nascidos de risco foram os incisivos, observando-se ainda, uma prevalência mais elevada de defeitos hipoplásicos nestes dentes, quando comparados com os defeitos de opacidades. Alguns autores publicam conclusões idênticas, como é o caso dos estudos de Franco etal, 2007 (95), Aineetal, 2000 (79), Fearneetal, 1990 (92) e Johnsenetal, 1984 (91)onde os dentes decíduos mais afectados por hipoplasia foram os incisivos maxilares, por outro lado, Corrêa-Faria, etal, 2012 (106) encontram uma maior prevalência de opacidades demarcadas também em incisivos centrais superiores. De referir, que a maioria dos autores, independentemente do grupo de risco estudado e da tipologia de defeitos encontrado, coincide no facto de existir uma maior predominância de defeitos no terço médio da superfície vestibular dos incisivos maxilares.

Sabendo que o esmalte é uma estrutura estável que não sofre remodelação e considerando que no momento do nascimento a formação da coroa dos incisivos decíduos está quase concluída eo terço médio da coroa dos caninosdecíduos e a superfície oclusal do primeiro molar decíduo estão calcificadas, factores locais ou sistémicos que interferem com este período podem materializar-se nestes dentes. A localização dos defeitos predominantemente nos incisivos, faz-nos pensar que estamos perante um distúrbio que afetou a amelogénese durante o período pré-natal, uma vez que ao nascimento a coroa dos incisivos está quase completa (5/6), ou eventualmente,

durante o período neonatal, provocando um distúrbio numa fase mais tardia da maturação do esmalte.

A possível explicação para estes resultados, segundo Needlemanetal, 1991(85), parece estar na espessura do esmalte dos dentes incisivos maxilares. Estes dentes geralmente apresentam um esmalte mais espesso nestas superfícies. Se a secreção e maturação do esmalte ocorre mais rapidamente nestes dentes e superfícies, então a exigência metabólica dos ameloblastos nestas áreas talvez os tornem mais vulneráveis a qualquer insulto. Um distúrbio metabólico severo talvez possa afectar todos os dentes e superfícies, enquanto que um distúrbio mais leve pode preferencialmente afectar os ameloblastos metabolicamente mais ativos ou a mais rápida maturação do esmalte (70, 74, 117). Estas suspeitas tem vindo a ser confirmadas em estudos mais recentes de microscopia electrónica (71, 118).

Na presente investigação, a prevalência de DDE foi maior nas crianças nascidas prematuramente (45.1%) e com baixo peso (42.1%) comparada com a das crianças nascidas a termo (32.3%) e com peso normal (38.5%), no entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0.277$ e $p=0.820$ respectivamente). Estes resultados contrastam com a revisão sistemática publicada por Jacobsenet al.(9) em 2013, onde os autores sugerem que existe um risco aumentado de hipoplasia na dentição decídua de crianças prematuras e de opacidades em crianças de peso muito baixo. A aparente ausência de associação encontrada neste estudo pode explicar-se pelo facto de a análise estatística ter sido efectuada entre a prematuridade e/ou peso baixo e os DDE no seu conjunto. É possível, que analisando a prematuridade e/ou peso baixo com as hipoplasias ou com as opacidades individualmente, tivéssemos encontrado uma

associação, como se observou nos estudos mais recentes sobre esta temática e já descritos anteriormente (Tabela XVI).

A dentição decídua tem um período longo de desenvolvimento pré e pós-natal. A formação da matriz e subsequente calcificação inicia-se por volta das 14 semanas de vida intrauterina (3-4 meses) e continua durante toda a gravidez, completando o seu desenvolvimento perto dos 12 meses de vida da criança (63). A fase durante a qual a criança está em risco de desenvolver hipoplasia do esmalte é a fase de desenvolvimento da matriz (antes de mineralização). A fim de compreender a variabilidade dos resultados entre os diferentes estudos, é essencial considerar o facto de que a maior parteda mineralização (após formação da matriz) dos dentes decíduos ocorre durante o terceiro trimestre da gravidez (68). Portanto, as crianças nascidas perto do termo com um peso normal, podem não ter o mesmo risco de desenvolver opacidades de esmalte como as crianças muito prematuras, uma vez que a mineralização dos dentes decíduos está quase concluída. Além disso, as crianças muito pequenas nascidas perto do termo podem ter um risco aumentado de hipoplasia e opacidades, isto porque, o peso baixo ao nascer pode ser um indicador de restrição do crescimento intrauterino (51). Logo, pode ser de extrema importância separar a idade gestacional do crescimento intrauterino restrito (CIR), a fim de se entender os mecanismos subjacentes a uma potencial associação com os defeitos de desenvolvimento de esmalte(9), como parece demonstrar o estudo realizado por Pinho et al. em 2011 (101), em 205 crianças com idades compreendidas ente os 12 e os 60 meses de idade onde os autores concluíram que as crianças com baixo peso à nascença apresentam um maior risco relativo de desenvolver DDE comparadas com as crianças de peso normal, no entanto, ressalvam o facto de que este risco parece estar mais relacionado com o crescimento intrauterino restrito do que com a componente de prematuridade.

Em geral, quase todos os autores coincidem que a associação entre os defeitos de esmalte e o nascimento de risco parece ser clara (13, 18, 45, 79, 86, 91, 94-96, 98-100, 103, 117, 119, 120), no entanto, o mecanismo exato pelo qual o dano ocorre a nível do tecido adamantino não está completamente esclarecido (9).

Na verdade, existem numerosos factores etiológicos, quer sejam hereditários ou adquiridos (sistémicos ou locais) que estão associados aos defeitos de esmalte (8). Uma vez que o esmalte não se remodela, teoricamente, os defeitos representam um registo permanente das alterações sofridas pelo órgão de esmalte durante a sua formação, no entanto, a determinação do momento específico em que ocorre a alteração é muitas vezes difícil de identificar, devido à falta de conhecimentos sobre a cronologia exata das diferentes etapas da Amelogénese (24). O que sabemos, é que após a erupção dentária, o esmalte dos dentes decíduos oferece uma janela única com vista sobre o período pré-natal e perinatal de vida da criança.

Muitos factores pré-natais parecem influenciar o desenvolvimento do esmalte na dentição decídua, tais como, a saúde materna, a ingestão de medicação, o hábito de fumar e o abuso do álcool durante a gravidez e a idade materna. A principal diferença entre os estudos de alta qualidade e os de baixa qualidade é o seu esforço e capacidade para controlar estes possíveis factores de confusão na ocorrência de DDE (9).

Nenhum dos possíveis factores de risco maternos por nós estudados (idade materna; problemas na gravidez: diabetes, hipertensão, infecções urinárias, ruptura prematura de membranas; toma de medicação; tipo de gravidez e parto) teve associação com a ocorrência de defeitos de desenvolvimento do esmalte. É, no entanto, de realçar o número baixo de mães que tiveram algum tipo de problema durante a gravidez.

Na análise do historial médico e reprodutivo das mães de crianças nascidas prematuramente e com peso baixo Massonietal, 2009 (97), assim como, Lunardellietal, 2006 (98) em estudos realizados no Brasil, também não encontram nenhuma relação com as variáveis pré-natais estudadas. No entanto, outros autores, como Needleman et al, 1992 (85), Velló et al, 2010 (18) e Corrêa-Faria et al, 2012 (107), reportam uma maior prevalência de DDE em crianças cujas mães eram mais jovens no momento do parto e justificam este aspecto pela falta de cuidados pré-natais adequados e pelo facto de a gravidez na adolescência estar associada a um maior risco de complicações como a prematuridade e o baixo peso.

Velló e colaboradores ao estudarem recém nascidos com peso baixo, encontraram ainda, uma maior prevalência de defeitos em crianças cujas mães tinham sido fumadoras e naquelas nascidas por cesariana ou que tinham tido parto múltiplo comparadas com as nascidas por via vaginal ou parto único, no entanto, acreditam que estes resultados possam estar enviesados, uma vez que as crianças com peso baixo ao nascimento e os partos múltiplos têm um maior risco de complicações durante o parto e por isso é mais provável que tenham sido submetidas a um parto por cesariana (18).

O risco aumentado de defeitos estruturais de esmalte resultantes de problemas ocorridos durante a gravidez também foram atribuídos à má nutrição intrauterina, deficiência de cálcio e fosfatos e falta de vitamina A, C e D (93). Outros autores ainda, associaram variáveis maternas, como a diabetes e a hipertensão, a anomalias de esmalte dentário em crianças nascidas prematuramente (86, 117, 121).

Relativamente aos factores de risco neonatais e pós-natais avaliados nesta investigação, quando estudados individualmente, apenas os problemas respiratórios

($p=0.037$), a doença crónica ($p=0.036$) e o tempo na UCIN ($p=0.001$) têm efeito na ocorrência de defeitos estruturais de esmalte. Após a aplicação dos modelos de regressão múltipla com o objectivo de identificar o conjunto de variáveis com efeito significativo na ocorrência de defeitos, concluímos que os problemas respiratórios e a doença crónica foram os únicos problemas que em conjunto tiveram influencia no desenvolvimento de alterações de esmalte.

Os problemas respiratórios em crianças nascidas sob condições de risco incluem o síndrome de desconforto respiratório (SDRA), asfixia perinatal, taquipneia transitória e a displasia broncopulmonar (3, 5, 51). O mais frequente, o SDRA (falta de surfactante) pode levar a criança à necessidade de ventilação mecânica durante o período neonatal(5, 41). Apesar das limitações já referidas em comparar os diferentes estudos, os resultados por nós encontrados estão de acordo com algumas publicações anteriores, onde as anomalias estruturais de esmalte na dentição decídua foram associadas à patologia respiratória (45, 56, 91, 92, 95).

O estudo de Johnsenetal.(91) em 1984, foi dos primeiros a relatar uma maior prevalência de hipoplasia de esmalte em incisivos de crianças com muito baixo peso (<1500g) que tiveram síndrome de desconforto respiratório à nascença comparadas com um grupo controlo nascido com peso normal. Em 2007, Franco etal.(95) também corrobora estes resultados.

Mais tarde estudos como os de Seowetal, 1984 (45)Fearneetal, 1990 (92) e Kopra e Davis, 1991(56), também encontram uma prevalência mais elevada de DDE em crianças de baixo peso que foram entubadas à nascença comparadas com um grupo controlo de peso normal que não foi entubado. Takaokaetal, 2011(100) refere ainda, que

todas as crianças com baixo peso à nascença que foram submetidas a entubação oral desenvolveram anomalias de esmalte nos incisivos. Estes trabalhos acrescentam o facto de que a influencia adversa de factores sistémicos na Amelogénese podem ser agravados por factores traumáticos locais, como o uso de laringoscópio e de intubação orotraqueal, resultando em anomalias nos incisivos decíduos maxilares. No entanto, a intubação oral de recém-nascidos que necessitam ventilação mecânica nas UCIN é agora comumente substituída pela intubação nasal, o que parece ter reduzido a probabilidade destas anomalias (7). Neste trabalho, as crianças que receberam ventilação mecânica fizeram-no por via nasal, pelo que os defeitos de esmalte que observamos podem dever-se em principio a causas gerais tal como, a privação de oxigénio dos ameloblastos durante um período determinado, e não como assinalam outros autores (18), pelo decúbito da ventilação mecânica na cavidade oral.

No entanto, as publicações mais relevantes dos últimos cinco anos sobre esta temática, que tiveram com objectivo avaliar a contribuição de diferentes variáveis neonatais (que não só o peso e a idade gestacional) no desenvolvimento de anomalias de esmalte não apoiam os resultados por nós descritos (96, 98, 102).

Uma justificação credível para essa correlação parece estar na susceptibilidade da função dos ameloblastos à deficiência de oxigénio. Este distúrbio derivado da perturbação fisiológica sistémica podem afetar os dentes em desenvolvimento no momento do distúrbio.

As maiores complicações sofridas pelas crianças nascidas em condições de risco, são resultantes da imaturidade dos principais órgãos como: pulmões (SDRA), coração (persistência do canal arterial), fígado (hiperbilirubinémia), rim (hipoglicemia;

hipocalcemia; hipofosfatemia, hiponatremia), tracto gastrointestinal (enterocolite necrosante), cérebro (hemorragia intraventricular; hipóxia), bem como, uma susceptibilidade aumentada a infecções (sepsis) e distúrbios nutricionais (7, 8, 51), complicações estas que também podem afectar o desenvolvimento do órgão dentário, por alterações nos mecanismos de mineralização dentária (18, 50, 78, 79, 95).

Algumas das complicações orgânicas acima referidas foram sofridas pelas crianças do nosso grupo de estudo, complicações estas que podem ter estado na origem do desenvolvimento da patologia crónica da criança, tais como, paralisia cerebral, doença pulmonar crónica, asma, ambliopia, surdez, distúrbios nutricionais, autismo, doenças do foro cognitivo, entre outras.

De alguma forma os resultados por nós descritos encontram-se em consonância com os trabalhos publicados por Seow e colaboradores nos anos 80 e 90 e ainda por, Rugg-Gunn et al, 1998 (86) e que suportam a teoria de que se o armazenamento mineral está alterado numa criança nascida em condições de risco, a entrada de cálcio e fósforo no gérmen dentário em desenvolvimento também estará suficientemente alterada para afectar a formação do esmalte dentário (78, 120, 122).

A alteração do metabolismo da vitamina D, os níveis inadequados de minerais e a incapacidade do trato gastrointestinal em absorver minerais, parecem ser contribuintes importantes para a formação de defeitos do esmalte dentário em recém-nascidos de risco, devido à imaturidade dos sistemas metabólicos e de mineralização (7, 8), no entanto, nas publicações mais recentes em que os autores também se propuseram a avaliar variáveis perinatais idênticas à do nosso trabalho (Ferrini et al, 2008 (96), Rythen et al, 2012 (102) e Corrêa-Faria et al, 2013 (106)) não foi encontrada nenhuma

associação entre a patologia crónica em recém nascidos de risco e a ocorrência de DDE.(102)

Embora tivéssemos encontrado uma associação estatisticamente significativa entre o tempo de hospitalização na UCIN e o desenvolvimento de defeitos de esmalte, não concluímos que é o tempo de permanência na UCIN que aumenta o risco, mas sim, que os factores que fazem aumentar esse tempo têm influência na ocorrência de defeitos. Na verdade, verificamos que a entrada do factor tempo nos modelos de regressão logística reduziu o efeito tanto dos problemas respiratórios como da doença crónica na ocorrência de defeitos de esmalte.

Os nossos resultados mostram assim, que o tempo de internamento na UCIN tem um efeito importante na ocorrência de anomalias de esmalte, indicando que os factores de risco neonatais associados ao aumento do tempo de permanência na UCIN contribuem para o aumento do risco destas crianças sofrerem perturbações de esmalte. Parece-nos que este é realmente um factor importante a ter em consideração no estudo das perturbações de mineralização do esmalte, factor este que no nosso conhecimento nunca tinha sido investigado.

De facto, é difícil determinar uma causa específica para a ocorrência de defeitos estruturais de esmalte em crianças nascidas sob condições de risco. Uma vez que vários factores parecem interagir e actuar simultaneamente, o cenário é muito complexo, impedindo a sugestão de qualquer ordem específica de importância. É ainda assim, possível especular que os defeitos estruturais de esmalte parecem ser resultado da acumulação, gravidade, duração e do momento em que ocorreram os distúrbios e não da sua natureza específica.

VIII – CONCLUSIONES/CONCLUSÕES

1 - El presente estudio señala la presencia más elevada de alteraciones estructurales del esmalte en dentición temporal, en niños nacidos en condiciones de riesgo, frente a un grupo control de niños nacidos en circunstancias de normalidad, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

2 - La distribución de anomalías se presentó más comúnmente en el sector incisivo para los niños nacidos en condiciones de riesgo.

3 - La tipología de alteración del esmalte más comúnmente encontrada en el grupo de estudio, fueron las opacidades, existiendo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles.

4 - Con respecto a los problemas pediátricos del niño nacido en condiciones de riesgo, existe una relación estadísticamente significativa entre la aparición de defectos estructurales del esmalte existentes en aquellos que padecen problemas respiratorios y enfermedades crónicas.

5 - De los resultados del presente estudio se concluye que el tiempo de estancia en la UCIN puede ser un factor que acrecente la posibilidad de padecer defectos estructurales en el esmalte.

6 - A la luz de las conclusiones del presente estudio, sería recomendable la realización de estudios que aumenten tanto el número de pacientes de la muestra, como

las variables perinatales, en aras a clarificar la etiopatogenia de las anomalías estructurales del esmalte encontradas en esta población infantil.

7- En las Unidades de Seguimiento y Atención Temprana del niño nacido en condiciones de riesgo, consideramos imprescindible la presencia del odontopediatra dentro del equipo multidisciplinar. Sólo mediante la prevención de enfermedades a nivel general del organismo, incluyendo el área oral desde edades tempranas, se puede aumentar la calidad de vida futura de estos niños.

1 - O presente estudo mostra uma maior prevalência de defeitos estruturais de esmalte em dentição decídua de crianças nascidas em condições de risco e tratadas na UCIN, em comparação com um grupo controlo de crianças nascidas em condições de normalidade, com diferenças estatisticamente significativas.

2 – As opacidades foram o tipo de defeito de esmalte mais frequente no grupo de estudo, com diferenças estatisticamente significativas em relação aos controlos.

3 - A distribuição de defeitos de esmalte foi mais comum nos dentes incisivos dos recém-nascidos de risco, enquanto que no grupo controlo, os segundos molares foram os dentes mais afectados.

4 – Em relação aos problemas pediátricos da criança nascida sob condições de risco, existe uma relação estatisticamente significativa entre o aparecimento de defeitos estruturais de esmalte naqueles que padeceram de problemas respiratórios e de algum tipo de doença crónica.

5 – Dos resultados do presente estudo, pode-se concluir que o tempo de hospitalização na UCIN pode ser um factor coadjuvante na possibilidade da criança vir a desenvolver defeitos estruturais de esmalte.

6 – À luz das conclusões deste trabalho, será necessário realizar mais estudos com um maior número de crianças e de variáveis perinatais, a fim de se esclarecer a etiopatogenia das alterações estruturais do esmalte encontradas nesta população.

7 - Consideramos necessária a presença de um odontopediatra na equipa multidisciplinar das Unidades de Seguimento e Atenção Precoce da criança nascida em condições de risco. Apenas mediante a prevenção das doenças gerais do organismo, incluindo a área oral, desde uma idade muito precoce, conseguimos melhorar a qualidade de vida futura destas crianças.

IX - BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Reducción de la mortalidad en la niñez. Nota descriptiva n°178 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/> [Internet]. 2014.
2. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. Anesthesia and analgesia. 2015;120(6):1337-51.
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 2008;371(9608):261-9.
4. Ruiz-Extremera A, Robles Vizcaíno C. Niños de riesgo: Programas de atención temprana. 1 ed. Madrid: Norma-Capitel; 2004.
5. Paolo T. The high-risk newborns. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2012;25 Suppl 1:6-7.
6. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;205(4):374 e1-9.
7. Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. Australian dental journal. 1997;42(2):85-91.

8. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Australian dental journal*. 2013;58(2):133-40; quiz 266.
9. Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB, Ostergaard JR, Poulsen S. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. *European journal of oral sciences*. 2014;122(1):7-14.
10. Paulsson L, Bondemark L, Soderfeldt B. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *The Angle orthodontist*. 2004;74(2):269-79.
11. Burt BA, Pai S. Does low birthweight increase the risk of caries? A systematic review. *Journal of dental education*. 2001;65(10):1024-7.
12. Targino AG, Rosenblatt A, Oliveira AF, Chaves AM, Santos VE. The relationship of enamel defects and caries: a cohort study. *Oral diseases*. 2011;17(4):420-6.
13. Nelson S, Albert JM, Geng C, Curtan S, Lang K, Miadich S, et al. Increased enamel hypoplasia and very low birthweight infants. *Journal of dental research*. 2013;92(9):788-94.
14. Brown N, Spittle A. Neurobehavioral evaluation in the preterm and term infant. *Current pediatric reviews*. 2014;10(1):65-72.

15. Federación Estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana. Definición de atención temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana. Madrid. Real Patronato sobre Discapacidad. Documentos 55/2005: 12-14.
16. Robles MC, Poo P, Olivé MLP: atención temprana: Recursos y pautas de intervención en niños de Riesgo con retrasos del desarrollo. Protocolos de neurología, Asociación Española de Pediatría 2008; 37: 278-85.
17. Planells P. Secuelas orales en el niño nacido en condiciones de alto riesgo. En: Ruiz-Extremera A, Robles Vizcaíno C. Niños de riesgo: Programas de atención temprana. 1 ed. Madrid: Norma-Capitel; 2004. pp. 180-92.
18. Vello MA, Martinez-Costa C, Catala M, Fons J, Brines J, Guijarro-Martinez R. Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children. Oral diseases. 2010;16(3):257-62.
19. Askin DF, Wilson D. The High- Risk Newborn and Family. In: Hockenberry MJ, Wilson D, Editors. Wong's Nursing Care of Infants And Children. 8th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2007. p. 314-317.
20. Carlo WA. The high-risk infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, Editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011. pp.552-564.

21. Walker K, Holland AJ, Halliday R, Badawi N. Which high-risk infants should we follow-up and how should we do it? *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(9):789-93.
22. Morris RK, Oliver EA, Malin G, Khan KS, Meads C. Effectiveness of interventions for the prevention of small-for-gestational age fetuses and perinatal mortality: a review of systematic reviews. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(2):143-51.
23. Rai E. Long-term outcomes of prematurity in adolescence. *Adolescent medicine: state of the art reviews*. 2013;24(1):330-40, xvi.
24. Rythen M. Preterm infants--odontological aspects. *Swedish dental journal Supplement*. 2012(224):2p preceding i-vi, 1-106.
25. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th revision, Geneva. 2007.
26. OMS. Nacimientos prematuros. Nota descriptiva N°363. Noviembre de 2013 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es> [Internet]. 2013.
27. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP. Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.

28. Rellán S, García C, Aragón M. El recién nacido prematuro. Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Asociación Española de Pediatría. 2008;68-77. 2008.
29. World Health Organization. Low Birth Weight: country, regional and global estimates. World Health Organization, Geneva and UNICEF, New York; 2004: 1-4.
30. Gormaz M. Pequeño para la edad gestacional en el período neonatal. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012; 3 (2): 90-92.
31. García-Dihinx J Carceller R. Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional. Anales españoles de pediatría. 2008; 57(6):585-6.
32. European perinatal health report. Health care of pregnant women and babies in Europe in 2010.
33. Gissler M, Mohangoo AD, Blondel B, Chalmers J, Macfarlane A, Gaizauskiene A, et al. Perinatal health monitoring in Europe: results from the EURO-PERISTAT project. Informatics for health & social care. 2010;35(2):64-79.
34. Agudelo-Suarez AA, Ronda-Perez E, Gil-Gonzalez D, Gonzalez-Zapata LI, Regidor E. [Relationship in Spain of the length of the gestation and the birth weight with mother's nationality during the period 2001-2005]. Revista española de salud pública. 2009;83(2):331-7.

35. Pallás CR. Programas de actividades preventivas en niños prematuros con peso de nacimiento menor de 1500gs. IV Jornadas de Actualización en Pediatría. Actualización en Pediatría. Foro Pediátrico. 2006: 37-55.
36. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidades de Neonatología Estándares y recomendaciones de calidad. Informes, Estudios e investigación, 2014. <http://publicacionesoficiales.boe.es>.
37. Gracia S, Lorenzo J, Urcelayc I, Mussons F, Carrilloe G, Hernando J, García E, Luna M. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. An Pediatr (Barc). 2013;79(1):51.e1-51.e11.
38. Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. Seminars in perinatology. 2001;25(5):348-59.
39. Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. Developmental disabilities research reviews. 2008;14(2):105-17.
40. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56.
41. Kultursay N, Uygur O, Yalaz M. The use of surfactant in the neonatal period- the known aspects, those still under research and those which need to be investigated further. Turk pediatri arsivi. 2014;49(1):1-12.

42. Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, Mittal A, Floora J, Vijayakumar B, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2015.
43. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2012;12(2):77-87; quiz 8-9.
44. Elgen SK, Leversen KT, Grundt JH, Hurum J, Sundby AB, Elgen IB, et al. Mental health at 5 years among children born extremely preterm: a national population-based study. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(10):583-9.
45. Seow WK, Brown JP, Tudehope DI, O'Callaghan M. Developmental defects in the primary dentition of low birth-weight infants: adverse effects of laryngoscopy and prolonged endotracheal intubation. *Pediatric dentistry*. 1984;6(1):28-31.
46. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *Bmj*. 2012;344:e896.
47. Bocca-Tjeertes IF, Kerstjens JM, Reijneveld SA, de Winter AF, Bos AF. Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1187-94.

48. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World review of nutrition and dietetics*. 2014;110:140-51.
49. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World journal of methodology*. 2015;5(3):115-21.
50. Beltri P, Planells P, Polanco I. Las anomalías del esmalte dentario y su relación con enfermedades generales. *Pediatrica* 2005;25; 9-13. .
51. O'Connell S, O'Connell A, O'Mullane E, Hoey H. Medical, nutritional, and dental considerations in children with low birth weight. *Pediatric Dentistry*. 2008;31(7):504-12.
52. Cardoso-Demartini Ade A, Bagatin AC, Silva RP, Boguszewski MC. [Growth of preterm-born children]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011;55(8):534-40.
53. Paulsson L, Bondemark L. Craniofacial morphology in prematurely born children. *The Angle orthodontist*. 2009;79(2):276-83.
54. Paulsson L, Soderfeldt B, Bondemark L. Malocclusion traits and orthodontic treatment needs in prematurely born children. *The Angle orthodontist*. 2008;78(5):786-92.

55. Fadavi S, Adeni S, Dziedzic K, Punwani I, Vidyasagar D. The oral effects of orotracheal intubation in prematurely born preschoolers. *ASDC journal of dentistry for children*. 1992;59(6):420-4.
56. Kopra DE, Davis EL. Prevalence of oral defects among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year old children. *Pediatric dentistry*. 1991;13(6):349-55.
57. Rythen M, Thilander B, Robertson A. Dento-alveolar characteristics in adolescents born extremely preterm. *European journal of orthodontics*. 2013;35(4):475-82.
58. Harila-Kaera V, Gron M, Heikkinen T, Alvesalo L. Sagittal occlusal relationships and asymmetry in prematurely born children. *European journal of orthodontics*. 2002;24(6):615-25.
59. Harila V, Heikkinen T, Alvesalo L. Deciduous tooth crown size in prematurely born children. *Early human development*. 2003;75(1-2):9-20.
60. Mendoza Mendoza A, Solano Reina E. Desarrollo y erupción dentaria. En: Boj JR, Catalá M, García-Ballesta C, Mendoza A, Planells P editores. *Odontopediatría. La evolución del niño al adulto joven*. 1ªed. Madrid: Ripano; 2011: 69-76. .
61. Deutsch D, Pe'er E. Development of enamel in human fetal teeth. *Journal of dental research*. 1982;Spec No:1543-51.

62. Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. In: Nanci A, editor. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. St Louis: Mosby; 2008. p. 79-107.
63. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología y Embriología Bucodental. 2 ed. Madrid: Panamericana; 2004.
64. Mahoney P. Human deciduous mandibular molar incremental enamel development. American journal of physical anthropology. 2011;144(2):204-14.
65. Mahoney P. Intraspecific variation in M1 enamel development in modern humans: implications for human evolution. Journal of human evolution. 2008;55(1):131-47.
66. Simmer JP, Papagerakis P, Smith CE, Fisher DC, Rountrey AN, Zheng L, et al. Regulation of dental enamel shape and hardness. Journal of dental research. 2010;89(10):1024-38.
67. Noren JG, Ranggard L, Klingberg G, Persson C, Nilsson K. Intubation and mineralization disturbances in the enamel of primary teeth. Acta odontologica Scandinavica. 1993;51(5):271-5.
68. Sunderland EP, Smith CJ, Sunderland R. A histological study of the chronology of initial mineralization in the human deciduous dentition. Archives of oral biology. 1987;32(3):167-74.

69. Robinson C, Briggs HD, Atkinson PJ, Weatherell JA. Chemical changes during formation and maturation of human deciduous enamel. *Archives of oral biology*. 1981;26(12):1027-33.
70. Suga S. Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Advances in dental research*. 1989;3(2):188-98.
71. Sabel N, Klingberg G, Dietz W, Nietzsche S, Noren JG. Polarized light and scanning electron microscopic investigation of enamel hypoplasia in primary teeth. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 2010;20(1):31-6.
72. Fraser D, Nikiforuk G. The etiology of enamel hypoplasia in children--a unifying concept. *Journal of the International Association of Dentistry for Children*. 1982;13(1):1-11.
73. Suckling GW. Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Advances in dental research*. 1989;3(2):87-94.
74. Chaves AM, Rosenblatt A, Oliveira OF. Enamel defects and its relation to life course events in primary dentition of Brazilian children: a longitudinal study. *Community dental health*. 2007;24(1):31-6.

75. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *International dental journal*. 1992;42(6):411-26.
76. Hu JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations. *Orthodontics & craniofacial research*. 2007;10(2):45-52.
77. Atar M, Korperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. *Journal of dentistry*. 2010;38(4):296-306.
78. Seow WK, Masel JP, Weir C, Tudehope DI. Mineral deficiency in the pathogenesis of enamel hypoplasia in prematurely born, very low birthweight children. *Pediatric dentistry*. 1989;11(4):297-302.
79. Aine L, Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2000;29(8):403-9.
80. Robinson C, Connell S, Brookes SJ, Kirkham J, Shore RC, Smith DA. Surface chemistry of enamel apatite during maturation in relation to pH: implications for protein removal and crystal growth. *Archives of oral biology*. 2005;50(2):267-70.

81. Florea D, Planells E, Gallegos L, Moreno E, García M, Sáez L, Salmerón J, Moreno M, Millán E, Planells P. Magnesium as biomarkers of mineral status in primary teeth of prematurely born children. *Mag Research* 2009; 22(3):192.
82. Pindborg JJ. Aetiology of developmental enamel defects not related to fluorosis. *International dental journal*. 1982;32(2):123-34.
83. Klingberg G, Oskarsdottir S, Johannesson EL, Noren JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 2002;12(1):14-23.
84. Li Y, Navia JM, Bian JY. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in primary dentition of Chinese children 3-5 years old. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1995;23(2):72-9.
85. Needleman HL, Allred E, Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, Iverson K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatric dentistry*. 1992;14(3):158-66.
86. Rugg-Gunn AJ, Al-Mohammadi SM, Butler TJ. Malnutrition and developmental defects of enamel in 2- to 6-year-old Saudi boys. *Caries research*. 1998;32(3):181-92.
87. Taji SS, Seow WK, Townsend GC, Holcombe T. Enamel hypoplasia in the primary dentition of monozygotic and dizygotic twins compared with singleton

controls. International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children. 2011;21(3):175-84.

88. Angelos GM, Smith DR, Jorgenson R, Sweeney EA. Oral complications associated with neonatal oral tracheal intubation: a critical review. Pediatric dentistry. 1989;11(2):133-40.

89. Saavedra-Márban G, Planells del Pozo P, Ruiz-Extremera A. Patología orofacial en niños nacidos en condiciones de alto riesgo. RCOE 2004; 9(2):151-158.

90. Grahnen H, Sjolín S, Stenstrom A. Mineralization defects of primary teeth in children born pre-term. Scandinavian journal of dental research. 1974;82(5):396-400.

91. Johnsen D, Krejci C, Hack M, Fanaroff A. Distribution of enamel defects and the association with respiratory distress in very low birthweight infants. Journal of dental research. 1984;63(1):59-64.

92. Fearne JM, Bryan EM, Elliman AM, Brook AH, Williams DM. Enamel defects in the primary dentition of children born weighing less than 2000 g. British dental journal. 1990;168(11):433-7.

93. Drummond BK, Ryan S, O'Sullivan EA, Congdon P, Curzon ME. Enamel defects of the primary dentition and osteopenia of prematurity. Pediatric dentistry. 1992;14(2):119-21.

94. Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, Rogers Y. Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. *Pediatric dentistry*. 1997;19(1):42-9.
95. Franco KM, Line SR, de Moura-Ribeiro MV. Prenatal and neonatal variables associated with enamel hypoplasia in deciduous teeth in low birth weight preterm infants. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2007;15(6):518-23.
96. Ferrini FR MS, Gavião MB. Oral conditions in very low and extremely low birth weight children. *Journal of dentistry for children*. 2008;75(3):235-42.
97. Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A, Sampaio FC, Oliveira AF. Prevalence of enamel defects related to pre-, peri- and postnatal factors in a Brazilian population. *Community dental health*. 2009;26(3):143-9.
98. Lunardelli SE, Peres MA. Breast-feeding and other mother-child factors associated with developmental enamel defects in the primary teeth of Brazilian children. *Journal of dentistry for children*. 2006;73(2):70-8.
99. Cruvinel VR, Gravina DB, Azevedo TD, Bezerra AC, Toledo OA. Prevalence of dental caries and caries-related risk factors in premature and term children. *Brazilian oral research*. 2010;24(3):329-35.
100. Takaoka LA, Goulart AL, Kopelman BI, Weiler RM. Enamel defects in the complete primary dentition of children born at term and preterm. *Pediatric dentistry*. 2011;33(2):171-6.

101. Pinho JR, Filho FL, Thomaz EB, Lamy ZC, Liberio SA, Ferreira EB. Are low birth weight, intrauterine growth restriction, and preterm birth associated with enamel developmental defects? *Pediatric dentistry*. 2012;34(3):244-8.
102. Rythen M, Niklasson A, Hellstrom A, Hakeberg M, Robertson A. Risk indicators for poor oral health in adolescents born extremely preterm. *Swedish dental journal*. 2012;36(3):115-24.
103. Gravina DB, Cruvinel VR, Azevedo TD, Toledo OA, Bezerra AC. Enamel defects in the primary dentition of preterm and full-term children. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2013;37(4):391-5.
104. Masumo R, Bardsen A, Astrom AN. Developmental defects of enamel in primary teeth and association with early life course events: a study of 6-36 month old children in Manyara, Tanzania. *BMC oral health*. 2013;13:21.
105. Robles MJ, Ruiz M, Bravo-Perez M, Gonzalez E, Penalver MA. Prevalence of enamel defects in primary and permanent teeth in a group of schoolchildren from Granada (Spain). *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2013;18(2):e187-93.
106. Correa-Faria P, Martins-Junior PA, Vieira-Andrade RG, Oliveira-Ferreira F, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 2013;23(3):173-9.

107. Correa-Faria P, Martins-Junior PA, Vieira-Andrade RG, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Perinatal factors associated with developmental defects of enamel in primary teeth: a case-control study. *Brazilian oral research*. 2013;27(4):363-8.
108. Basha S, Mohamed RN, Swamy HS. Prevalence and associated factors to developmental defects of enamel in primary and permanent dentition. *Oral health and dental management*. 2014;13(3):588-94.
109. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007;369(9555):51-9.
110. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *Journal of dentistry*. 2005;33(3):223-33.
111. Li Y, Navia JM, Bian JY. Caries experience in deciduous dentition of rural Chinese children 3-5 years old in relation to the presence or absence of enamel hypoplasia. *Caries research*. 1996;30(1):8-15.
112. Oliveira AF, Chaves AM, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries research*. 2006;40(4):296-302.
113. Fadavi S, Punwani I, Vidyasagar D. Prevalence of dental caries in prematurely-born children. *Journal Clinical Pediatric Dentistry*. 1993;17:163-65.
114. Alaluusua S. Defining developmental enamel defect-associated childhood caries: where are we now? *Journal of dental research*. 2012;91(6):525-7.

115. Chen Y, Lee W, Ferretti GA, Slayton RL, Nelson S. Agreement between photographic and clinical examinations in detecting developmental defects of enamel in infants. *Journal of public health dentistry*. 2013;73(3):204-9.
116. Seow WK, Ford D, Kazoullis S, Newman B, Holcombe T. Comparison of enamel defects in the primary and permanent dentitions of children from a low-fluoride District in Australia. *Pediatric dentistry*. 2011;33(3):207-12.
117. Needleman HL, Leviton A, Allred E. Macroscopic enamel defects of primary anterior teeth--types, prevalence, and distribution. *Pediatric dentistry*. 1991;13(4):208-16.
118. Seow WK, Young WG, Tsang AK, Daley T. A study of primary dental enamel from preterm and full-term children using light and scanning electron microscopy. *Pediatric dentistry*. 2005;27(5):374-9.
119. Noren JG. Enamel structure in deciduous teeth from low-birth-weight infants. *Acta odontologica Scandinavica*. 1983;41(6):355-62.
120. Seow WK, Brown JP, Tudehope DA, O'Callaghan M. Dental defects in the deciduous dentition of premature infants with low birth weight and neonatal rickets. *Pediatric dentistry*. 1984;6(2):88-92.
121. Pimlott JF, Howley TP, Nikiforuk G, Fitzhardinge PM. Enamel defects in prematurely born, low birth-weight infants. *Pediatric dentistry*. 1985;7(3):218-23.

122. Seow WK. Oral complications of premature birth. Australian dental journal.
1986;31(1):23-9.