



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA RELACIÓN
CAUSA EFECTO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO
SOBRE LA EDAD DENTARIA EN PACIENTES NIÑOS CON
DIFERENTES TIPOS DE CÁNCERES”**

TESISTA:

OD. ANTONIETA PÉREZ FLORES

DIRECTOR:

PROF. DRA. MABEL N. BRUNOTTO

CÓRDOBA, 2015



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR AL
TÍTULO DE DOCTOR EN ODONTOLOGÍA

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA RELACIÓN CAUSA-
EFECTO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO SOBRE LA EDAD DENTARIA
EN PACIENTES NIÑOS CON DIFERENTES TIPOS DE CÁNCERES

Doctorando: Odontóloga M^o Antonieta Pérez Flores

Director: Prof. Dra. Mgter. Mabel N Brunotto

ASESOR CIENTÍFICO

Dr. Eduardo Fernández Robles

COMISIÓN DE TESIS

Prof. Dra. Alfonsina Lescano de Ferrer (Cat. de Odontopediatría -Fac.Odontología.
Universidad Nacional de Córdoba)

Prof. Dr. Fabián Femopase (Fac. de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba)

EVALUADOR EXTERNO

Prof. Dr. Eduardo Cuestas (Universidad Católica de Córdoba)

DEDICATORIA

A mis hijas Ainhoa e Irantzu, por alumbrar con sus sonrisas cada uno de mis días y por darme la alegría necesaria para continuar con más fuerzas cada vez que fue necesario.

A mi esposo Raúl, por estar a mi lado siempre, por su apoyo incondicional, por su amor y comprensión infinita en éste, y otros muchos proyectos.

A mi padre, por formarme en el camino de la rectitud y perseverancia, y ser parte de los cimientos de responsabilidad y espíritu de superación que me han permitido llegar hasta aquí.

A mi madre, por el amor desinteresado y gratuito que me entrega día a día y que ha sido origen de mi desarrollo integral, y por enseñarme a amar a los más desprotegidos.

A mi hermano Pedro, por su apoyo, confianza y empuje en mi vida profesional.

A mi hermano Pablo, por su confianza en cada uno de mis emprendimientos, por su amor, por enseñarme a ver la vida con alegría en todo actuar, y por complacerse con cada uno de mis logros.

A Dios, por concederme la dicha de disfrutar y aprender de cada uno de ellos, ya que en su ausencia, nada de esto sería posible.

AGRADECIMIENTOS

A la Prof. Dra. Mgter. Mabel N Brunotto, por su guía y consejería experta en el desarrollo de la tesis.

Al personal de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción, Chile.

A la Universidad de Concepción y Facultad de Odontología, por la posibilidad otorgada.

A las docentes de la Disciplina de Odontopediatría de la Universidad de Concepción Dras.: Lorena Bravo, Francisca Torres y Claudia Fierro, por su colaboración tanto en el campo clínico, como en el personal.

CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Para tomar la radiografía el niño deberá estar en una sala programada previamente en una ciudad de Concepción. Esta trámite será sumario al momento de acudir a la sala de la radiografía se realizará de forma ordenada y sin interrupciones al participante y su acompañante.

Consentimiento informado

Investigación:

"Evaluación de las alteraciones en la relación causa-efecto del Tratamiento oncológico sobre la edad dentaria en niños con diferentes tipos de cánceres".

Se invita a cada paciente a ser participante de esta investigación en donde se va a evaluar el grado de desarrollo de los dientes por medio de una radiografía panorámica.

Yo, M^a Antonieta Pérez Flores, Magister en Odontopediatría y candidata a Doctor en Odontología, soy la encargada principal de esta investigación. Pertenezco al área docente de planta y al comité científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Concepción. Para cualquier duda me pueden ubicar en dicha facultad al teléfono 2204292 o directamente a mi mail mperezf@udec.cl

Este estudio permitiría valorar el impacto de la terapia oncológica sobre el desarrollo dental y sus consecuencias a nivel de salud oral a futuro en el paciente con esta enfermedad.

Solicito su participación voluntaria para poder obtener los datos de su hijo/a referentes a la historia clínica y lo que aparezca en la radiografía.

Para esta investigación necesitamos reunir los datos de 50 pacientes aproximadamente.

Proyecto tesis doctoral Od. M^a Antonieta Pérez Flores

1

HOSP. G.M.O. GRANT
COMITE ETICO
CIENTIFICO
CONCEPCION

Para tomar la radiografía el niño deberá asistir en una cita programada previamente en una clínica dental particular de excelencia en la ciudad de Concepción. Este trámite solo tomará 10 minutos. Para asistir a la toma de la radiografía se reembolsarán el pasaje de locomoción urbana al participante y su acompañante en los casos que fueran necesarios.

El proceso para tomar la radiografía es indoloro y la radiación que se produce por el equipo de rayos X es baja, equivalente a 1,5 día de exposición natural. Ninguna exposición está exenta de riesgos, de ahí la importancia y la necesidad de protección frente a las radiaciones con un delantal plomado que será facilitado y que evita la dispersión a otras partes del cuerpo.

La radiografía que se obtiene servirá, entre otras cosas, para evaluar el estado de madurez dentaria. Además entrega información adicional útil, como diagnóstico de caries, evaluación seno maxilar, evaluación de los huesos maxilares y su relación con los dientes, entre otros. Esta información estará disponible para los pacientes participantes, además será informado cualquier resultado obtenido de esta investigación.

Además, como otro beneficio, se ha establecido con una odontopediatría de la unidad de Fisurados, que gracias a que estos pacientes tendrán la radiografía de examen, podrán optar de forma automática a la atención odontológica correspondiente para cada caso, agilizando así el proceso diagnóstico de esta unidad.

La confidencialidad de los archivos en los que se identifique al participante será resguardada, asignándole un N° a cada radiografía y a los datos del participante, eliminando nombres y direcciones.

El participante podrá quedarse con la radiografía una vez que esta sea ingresada a la base de datos sin ningún costo económico.

El participante es libre de negarse a participar y tendrá la libertad de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de beneficios a los cuales en otras circunstancias tendría derecho.

2

Proyecto tesis doctoral Od. M^a Antonieta Pérez Flores



Doña.....
en condición de padre/madre del paciente.....
con domicilio habitual.....
y de estado civil.....
RUT..... acepto participar en esta investigación.
Firmado en Concepción a del mes de de 20.....

Representante legal
del participante

Dra. M^a Antonieta Pérez
Magíster en Odontopediatría
Investigador Responsable



Representante de la
Dirección del Hospital
Guillermo Grant Benavente

Ante cualquier duda o consulta de tipo bioética puede acercarse al Comité
Etico Científico del Hospital Clínico Regional Guillermo Grant Benavente,
Presidenta Dra. M^a Antonia Bidegain S. TEL: 2722778

3

Proyecto tesis doctoral Od. M^a Antonieta Pérez Flores

ÍNDICE

CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA	5
ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
I. INTRODUCCIÓN	14
II. MARCO TEÓRICO	17
Cáncer infantil	18
Tratamiento del cáncer infantil.....	25
Tratamiento del cáncer infantil en Chile	29
Desarrollo dentario	36
Conceptos y valoración de la edad	42
Método de Demirjian.....	43
Relación del desarrollo dentario y el tratamiento del cáncer.....	44
III. OBJETIVOS	46
Objetivo general.....	47
Objetivos específicos	47
IV. MÉTODOS	48
Diseño metodológico.....	49
Análisis de edad dentaria	51
Análisis estadístico	54
V. RESULTADOS.....	55
Características clínicas médicas de los pacientes niños bajo tratamiento oncológico	56
Características clínicas odontológicas de los pacientes niños bajo tratamiento oncológico.....	59
Maduración dentaria - clasificación de Demirjian.....	60
Relacion entre edad cronológica y edad dentaria	64
VI. DISCUSIÓN	68
VII. CONCLUSIONES	79
VIII. BIBLIOGRAFÍA	81

Puntajes por estadío Demirjian 1973	99
Puntaje o scores de la edad dentaria. Demirjian 1973	100
Consentimiento informado	102
Curvas patron de indice de masa corporal de la oms.....	104
FINANCIAMIENTO.	105
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE ASPECTOS PARCIALES.....	106

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATRA: Ácido transretinoico.

***bcl-1*:** Leucemia a células B/linfomas.

BERT: De sus siglas en inglés Background Equivalent Radiation Time.

CASEN: Caracterización Socioeconómica Nacional.

CDK: Cyclin-dependent kinase.

ceo: Cariados-extraídos-obturados/temporarios.

CPO: Cariados-perdidos-obturados/permanentes.

DPP: Fosfoproteína dentinaria.

DSP: Sialoproteína dentinaria.

EGFR/c-erbB: Factor de crecimiento epidermal.

FCU: Ficha Clínica Única.

FONASA: Fondo Nacional de Salud.

GES: Garantías Explícitas en Salud.

HLA: De sus siglas en inglés Human Leukocyte Antigen.

HO: De sus siglas en inglés Oral Higiene.

HOM: Genes Homeobox.

HOX: Genes Hox.

***hst-1/HSTF1*:** Factor de transformación de unión de la heparina secretoria.

ICD-O: Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas.

IMC: Índice de Masa Corporal.

ISAPRE: Instituciones de Salud Previsional.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

LPA: Leucemia Promielocítica Aguda.

MINSAL: Ministerio de Salud de Chile.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PINDA: Programa Nacional De Drogas Antineoplásicas Infantil.

***PRAD-1*:** Adenomatosis Paratiroidea.

Q: Quimioterapia.

Q&R: Quimioterapia y Radioterapia.

ras, c-myc, int-2/Fgf-3: Factor de crecimiento de fibroblastos.

RENCI Registro Nacional Poblacional de Cáncer Infantil.

SD: De su siglas en inglés *standard desviation*.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TD: Transición Demográfica.

TE: Transición Epidemiológica.

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

VO: Vía Oral.

WHO: De su siglas en inglés *World Health Organization*.

RESUMEN

El tratamiento oncológico actual ha permitido mejorar la supervivencia de los niños que padecen distintos tipos de cáncer. El efecto de estos tratamientos, radioterapia y/o quimioterapia sobre la maduración dental y su comparación con la edad cronológica aún no está completamente dilucidado. El objetivo de este trabajo fue evaluar y comparar el impacto de la radioterapia y/o quimioterapia sobre la maduración dental con la edad cronológica de niños chilenos diagnosticados con cáncer. El estudio se realizó bajo un diseño transversal, en donde se incluyeron niños diagnosticados con cáncer y tratados con radioterapia y/o quimioterapia entre 0,1 y 13 años de edad. Para valorar la edad dental se utilizaron las Tablas de Demirjian tanto para las niñas y los niños. A nivel odontológico la salud bucal fue considerada insuficiente. Al valorar la asociación entre la edad cronológica y dental se observó un asociación altamente significativa ($p=0.0001$). Sin embargo, cuando se consideraron estratos de índice de masa corporal (IMC) y tipo de tratamiento de radioterapia y quimioterapia, no se observó una relación lineal entre la edad cronológica y dental. **Conclusión:** Este estudio confirmó que la edad dental es un indicador de la edad cronológica pero que otras variables, como el IMC, en niños con cáncer podrían ser variables de confusión. Por lo tanto, es necesario investigar la influencia del IMC en erupción dientes/maduración en niños bajo tratamiento oncológico.

ABSTRACT

The current oncology treatment has improved the survival of children with several types of cancer, and the effect of radiotherapy and/or chemotherapy treatment on dental maturation in comparison with chronological age is not widely known. The aim of this work was to evaluate and compare the impact of radiotherapy and/or chemotherapy treatment during dental maturation with chronological age in Chilean Children diagnosed with cancer. Study design was cross-sectional study on children diagnosed with different types of cancer and treated with radiotherapy and/or chemotherapy when they were ages of 0.1 to 13 years. Demirjian tables for both girls and boys are used to determine the dental age. The oral health of children was insufficient. The association between chronological and dental age was highly significant ($p=0.0001$). Nevertheless, a linear relation between chronological and dental age was not observed when the data were stratified by BMI and type of treatment. This study confirmed that dental age is an indicator of chronological age but that other variables, such as body mass index, in children with cancer could be confounder variables. Thus, further studies are necessary to investigate the influence of BMI on tooth eruption/maturation in children under oncological treatment.

I. INTRODUCCIÓN

De las 132 muertes por cáncer de cada 100.000 personas, el 4,8% se producen en niños menores de 15 años de edad (Uysal et al., 2004). El tratamiento oncológico actual ha mejorado la supervivencia de los niños con varios tipos de cáncer. Sin embargo, algunos de los tipos de tratamiento que se administran a estos pacientes niños pueden generar complicaciones a largo plazo, como por ejemplo, afectar el desarrollo de la dentición de los niños que sobreviven al cáncer.

Ciencias como: la arqueología, la ciencia forense, la odontología pediátrica y la ortodoncia utilizan el desarrollo dental para evaluar la madurez y la edad de las personas. El desarrollo de cada diente se puede dividir en una serie de eventos que ocurren tanto en la corona como en las raíces y que se refieren a distintos estados de madurez. Estos estados de madurez son indicadores de edad biológica y fueron desarrollados a partir de estudios donde se compararon con una muestra de referencia y se pudo inferir la edad cronológica de la población bajo estudio (Liversidge et al., 2010).

Durante los últimos cincuenta años, se han reportado numerosos estudios de madurez dental y muchos se utilizan para estimar la edad cronológica. Las medidas de rendimiento y la terminología utilizada para expresar la precisión de la estimación de la edad son muy variadas y confusas. Algunos estudios preliminares reportan una correlación entre la edad dental y la cronológica, pero con poca información sobre la magnitud o la dirección de la diferencia entre la edad dental y la edad real. La exactitud se refiere a qué tan cerca está la edad dental de la edad cronológica. Un método de estimación de la edad podría consistentemente, sub o sobre estimar la edad real (Lovejoy, 1985). Un método preciso no tiene sesgo, es decir, la diferencia media entre la edad dental y la edad conocida será cero o próxima a cero. La desviación estándar (SD de su siglas en inglés Standard Deviation) de la diferencia media entre la edad dental y edad real, también conocido como el error estándar de la estimación para muestras en donde $n \rightarrow \infty$ (Ritz-Timme et al., 2000), se refiere a la precisión o fiabilidad de la edad estimada. Un método de estimación de la edad con la alta precisión tiene un SD pequeño (Liversidge et al., 2010).

La etapa de erupción o de aparición de los dientes puede ser utilizada como una forma de medir la maduración dental; aunque es generalmente considerada como un criterio poco fiable para medir la maduración dental (Demirjian et al., 1973). Los dientes se desarrollan a partir del ectodermo y de las interacciones que se establecen entre los tejidos epiteliales y mesenquimales. La morfogénesis del diente está

regulada por genes como por ejemplo el gen *Barx1*, que es un gen homeobox y que pertenece a la familia de genes *Bar*. Estos genes son los encargados de determinar un patrón de expresión durante el desarrollo dental (Bosmans et al., 2005).

La madurez dental se utiliza como sinónimo de edad dental, y esta es un marcador de la madurez biológica de los niños en crecimiento. El indicador de edad cronológica que ha resultado de mayor utilidad es el desarrollo de los dientes, y este indicador ha sido validado en distintos países, como por ejemplo en la población chilena (Pérez et al., 2010). Sin embargo, la influencia de diferentes terapéuticas en patologías crónicas, como los tratamientos oncológicos, podrían alterar este marcador de edad; hasta la actualidad la información en la literatura científica es controversial (Martin et al., 2008; Vasconcelos et al., 2009; Vesterbacka et al., 2012).

El tratamiento de algunos cánceres en niños se considera uno de los más exitosos de la medicina moderna, lo que se traduce en un aumento de los supervivientes de esta patología. A pesar de que este hecho es altamente positivo para el paciente niño hace necesario estudiar los efectos a largo plazo del impacto de este tratamiento a nivel de cavidad oral (Pui et al., 2001 y 2004).

II. MARCO TEÓRICO

CÁNCER INFANTIL

Características generales

En el mundo en general y en países latinoamericanos como Chile, en las últimas décadas se está experimentando una transición epidemiológica caracterizada por la aparición de problemas de salud crónicos no transmisibles, como el cáncer, generalmente asociada a cambios en el modo de vida y a una mayor exposición a factores de riesgo. El cáncer es una enfermedad poco frecuente en niños menores de 15 años. Sin embargo, desde la década del '80 es la primera causa de muerte en los niños mayores de 5 años, precedida sólo por los accidentes de diversa índole, tanto en países de Europa y Estados Unidos, como en Chile (Minsal, 2010; Cerda et al., 2008).

El cáncer infantil en los últimos años ha ido adquiriendo gran importancia en el ámbito de la pediatría. Hasta hace algunos años era considerado una rareza por los médicos generales e incluso por muchos pediatras, principalmente aquellos que intervienen a nivel de atención primaria de la salud. Anteriormente, las causas de mortalidad infantil diferían bastante de las actuales. Las enfermedades infecciosas, las gastroenteritis severas con deshidratación, la patología neonatal, la prematuridad, las malformaciones congénitas, entre otras, eran una de las primeras causas de muerte en la infancia (Pearson, 2002).

Etiología del Cáncer Infantil

El cáncer es una enfermedad de origen multifactorial que se desarrolla tras largos períodos de latencia (Tortajada et al., 2004). Es conocido que durante la carcinogénesis se sobreestiman o reprimen la expresión de algunos proto-oncogenes, cuando se acumula un número crítico de mutaciones (usualmente entre 5 a 6) las células salen de su patrón de crecimiento normal y puede iniciarse un tumor. En casi todos los casos examinados, la formación del tumor es generado a partir de una sola célula, por lo cual se dice que es *monoclonal* (Fig.1) (Brunotto et al., 2014; Todd et al., 2009; Toner et al., 1997).

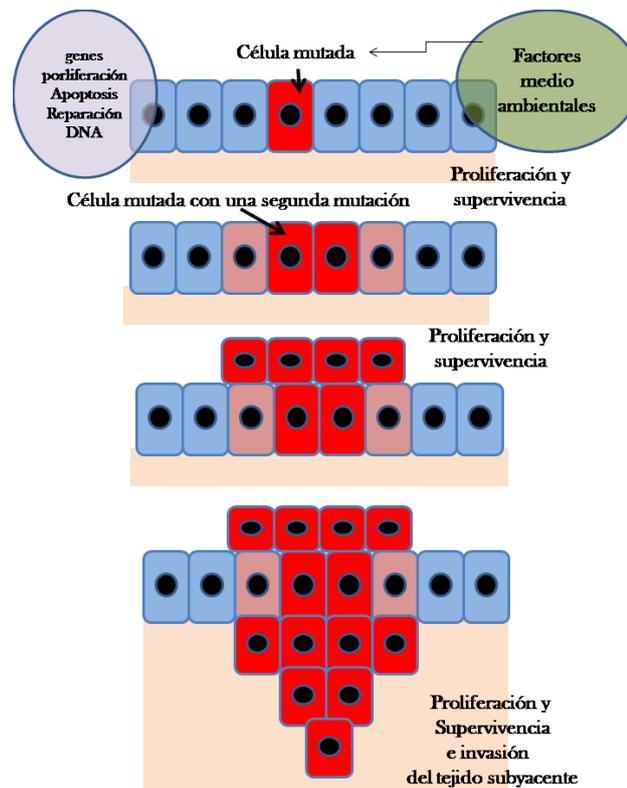


Figura 1. Esquema de representación de tumorigénesis en el tejido epitelial. La zona amarilla representa al tejido conectivo o conjuntivo, la parte superior representa el exterior celular. La primera mutación puede deberse a factores externos y afecta genes relacionados al ciclo celular. La segunda mutación le da una ventaja adaptativa a la célula y pueden adquirir características malignas (modificado de Alberts *et al.*, 2006).

Los alelos mutados de los *proto-oncogenes* son llamados *oncogenes* y corresponden a alelos dominantes y se relacionan con la estimulación del ciclo celular. Los *genes supresores de tumores*, codificados por alelos recesivos, son los relacionados a la inhibición del ciclo celular. Las oncoproteínas, codificadas por estos genes, actúan regulando el ciclo celular en diferentes niveles actuando como: *a)* factores de crecimiento; *b)* receptores de los factores de crecimiento; *c)* transductores de señales intracelulares; *d)* factores de transcripción nuclear (Holland-Frei, 2003).

Se han observado numerosos oncogenes involucrados en la carcinogénesis. Dentro de estos se mencionan: el factor de crecimiento epidermal (EGFR/c-erb 1) y miembros de la familia de genes *ras*, *c-myc*, *int-2/Fgf-3* (factor de crecimiento de fibroblastos), *hst-1/HSTF1* (factor de transformación de unión de la heparina secretoria), *PRAD-1* (adenomatosis paratiroidea) y *bcl-1* (leucemia a células B/linfomas) (Ryott *et al.*, 2009; Williams *et al.*, 2000).

Las asociaciones clínicas y epidemiológicas, causa-efecto, solo logran explicar un 10% de incidencia de la leucemia infantil, dejando por lo menos el 90% de los casos sin resolver desde el punto de vista etiológico (Greaves & Alexander, 1993; Buffler et al., 2005). Esto se debe al desarrollo multifactorial del cáncer, en donde existe una interacción comprobada entre diversos aspectos procedentes del medio ambiente y la genética humana. Se ha establecido que el aumento en el riesgo de cánceres como la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) está relacionado a factores como sexo, edad, etnia, factores prenatales, exposición a rayos X, radiación terapéutica, ya la composición genética, como la que puede observarse en algunos síndromes genéticos. (Smith et al., 1995; Ries et al., 1999; Buffler et al., 2005).

Epidemiología

Como se mencionó anteriormente, el 4,8% de las causas de muerte en menores de 15 años es debido al cáncer. El cáncer es especialmente relevante en los niños mayores de 5 años, entre quienes representa el 18% de las causas de fallecimiento, siendo la segunda causa de muerte y la primera por patología, precedida por accidentes (Campbell, 2005). Dentro de los tipos de cánceres más frecuentes que sufren los menores de 15 años y que se registran en Chile en el Ministerio de Salud (MINSAL), se mencionan las leucemias, linfomas y tumores sólidos.

Las estadísticas poblacionales de la WHO (del inglés World Health Organization) muestran que en Chile se han reportado 132 muertes por cáncer cada 100.000 habitantes en el año 2004, sin discriminar por edad, sexo y tipo de cáncer. (WHO, 2009). Los resultados del informe del cáncer en Chile del año 2012, comprenden el quinquenio 2003-2007, muestran que las zonas del cuerpo en donde se presentan estos cánceres varían según los tramos etarios: en el grupo de 0-14 años: las principales localizaciones para niños y niñas son las leucemias, linfomas, encéfalo y sistema nervioso central (SNC) (Fig.2).

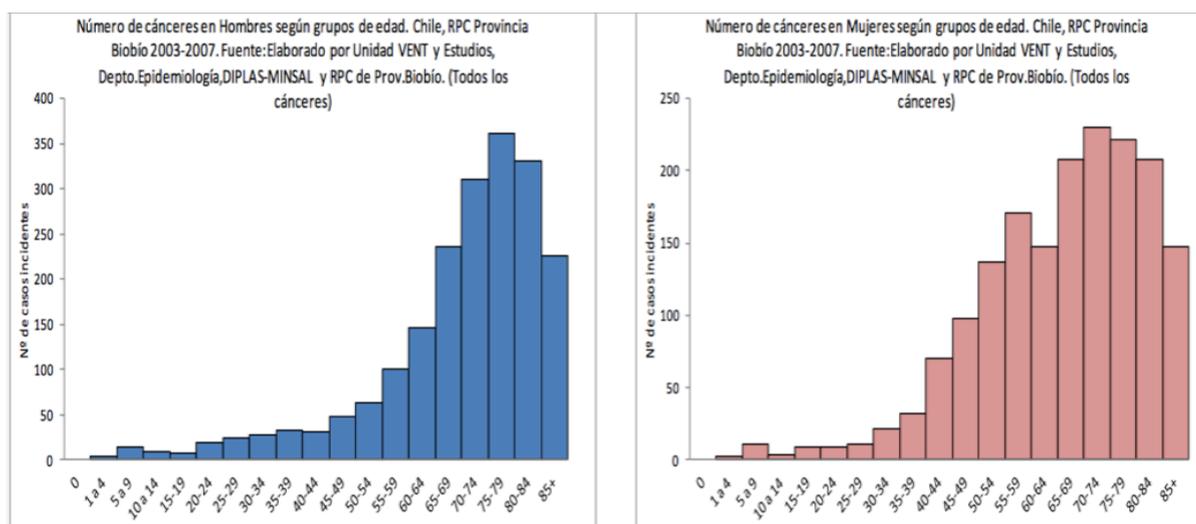


Figura 2. Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile 2012. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHiLE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf> (último acceso 16 de diciembre 2014).

La prevalencia de leucemia es ligeramente mayor en los varones y varía de acuerdo al tipo de leucemia, siendo la LLA la más frecuente (80%), seguido por LMA. Las leucemias crónicas son muy poco frecuentes, menos del 5% del total y en general son de estirpe mielóide (Pumala et al., 2013). En la Tabla 1 se muestran las frecuencias en porcentaje de los diferentes tipos de cánceres según rango etario:

Tabla 1: Porcentajes de casos de cáncer en niños y adolescentes en Estados Unidos 2014. Fuente American Cancer Society, Inc. 2014

Tipos de cáncer	
Niños entre 0 y 14 años	Adolescentes entre 14 y 19 años
Leucemia linfoblástica aguda (26%)	Limfoma Hodgkin (15%)
Cerebro y sistema nervioso central (21%)	Carcinoma de Tiroide (11%)
Neuroblastoma (7%)	Cerebro y sistema nervioso central (10%)
Limfoma Non-Hodgkin (6%)	Tumor de células germinales testiculares (8%)
Tumor de Wilms (5%)	Non-Hodgkinlimfoma (8%)
Leucemia mielóide aguda (5%)	Leucemia linfoblástica aguda (8%)
Tumor óseo (4%)	Tumor óseo (7%)
Hodgkinlimfoma (4%)	Melanoma (6%)
Rabdomiosarcoma (3%)	Leucemia mielóide aguda (4%)
Retinoblastoma (3%)	Tumor de células germinales ováricas (2%)

En países desarrollados, como Estados Unidos (EEUU) y países de Europa, la incidencia promedio de LLA es de 32,1/1.000.000 y de LMA de 6,6/1.000.000 (Kaatsch, 2010). En tanto que un informe preliminar del Registro Nacional Poblacional de Cáncer Infantil (RENCI) de Chile reportó una incidencia del 42,7/1.000.000 de leucemias y una tasa de mortalidad de 10/1.000.000 en este país.

El Programa de Cáncer en el Niño (1988) correspondiente al sector público; informó que se presenta un promedio de 100-110 casos nuevos de leucemia linfoblástica y 30 de leucemia mieloide al año. El total de casos estimados de leucemias crónicas y agudas a tratar por año es aproximadamente entre 140 – 160 en el país (RENCI, 2012).

La situación epidemiológica de mortalidad por cáncer en Chile en el año 2007, muestra que esta enfermedad ocupa el segundo lugar luego de las enfermedades del sistema circulatorio dentro de las principales causas de muerte en la población. Sin embargo se observa que en las regiones de Arica y Parinacota, Iquique, Antofagasta y Aisén el cáncer es la primera causa de muerte. Además, en el año 2007 se constató que en nueve de las Regiones del país (Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Coquimbo, Valparaíso, Maule, Biobío, Araucanía, Los Ríos y Magallanes) la tasa de mortalidad por cáncer del país fue mayor que en las otras Regiones (Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile, 2012).

Sobrevida

En los últimos 25 años, la tasa de supervivencia, que oscilaba alrededor de 5 años, ha mejorado significativamente para muchos tipos de cáncer infantil, los datos han mostrando una mejora del riesgo relativo de muerte del 8% (Peter, 2010). El aumento en las tasas de supervivencia ha llevado a centrarse en la importancia de generar mantenimiento de calidad de vida durante y después de la terapia del cáncer. (Halperson et al., 2014).

El incremento de supervivencia más evidente se ha producido en la LLA, una enfermedad que en los años 60 se consideraba prácticamente incurable y que, en la actualidad, tiene una supervivencia promedio del 85% a los 5 años posterior al diagnóstico. Sin embargo, la supervivencia de la LMA sigue sin superar el 50% promedio de sobrevida, a pesar de los esfuerzos realizados para elaborar nuevas

estrategias terapéuticas. El pronóstico de los tumores sólidos también ha mejorado en los últimos 20 años de forma significativa, como por ejemplo en el tumor de Wilms, cuya supervivencia ha pasado del 33 al 92% promedio en la última década. En el caso de los tumores del SNC y tumores óseos se ha mejorado el pronóstico de sobrevida, situándose en el 68 y 65%, respectivamente (Fernández-Plaza et al., 2004).

En relación a la *sobrevida de cáncer en Chile de pacientes niños con Leucemias*, los reportes de los años 60, muestran que un niño con leucemia solo tenía un 5% de posibilidades de sobrevida a 5 años posteriores a su primer diagnóstico; mientras que en la década siguiente, la tasa de sobrevida, para el mismo período, se elevó a 50% para LLA. Sin embargo, rara vez un niño con LMA sobrevivía a un periodo de 5 años. Las tasas de sobrevida de Leucemia en Estados Unidos, Europa y Chile, entre los años 1990 y 2000, se muestran en la Tabla 2 (MINSAL, 2010; Rubnitz & Inaba, 2012).

Tabla 2. Porcentajes de sobrevida de leucemias extraídos de la base de datos del Programa de Cáncer del Niño PINDA, MINSAL 2010. *EEUU*: Estados Unidos

TIPO DE LEUCEMIA	EEUU	EUROPA	CHILE menores de 15 años
Leucemia Linfoblástica Aguda	66-80%	65-80%	73%
Leucemia Mieloide Aguda	35-50%	32-50%	50%
Leucemia Mieloide Crónica	75%	75%	75%

En tanto que la tasa de sobrevida relativa de los linfomas en un período de 5 años, ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas, dependiendo del tipo específico de linfoma. Por ejemplo, en los años ‘60 un niño con linfoma de Hodgkin tenía un 50% de posibilidades de sobrevida a los 5 años posteriores al diagnóstico, mientras que niños con otros tipos de linfoma presentaban un 0% de sobrevida.

Las tasas de sobrevida de Linfoma en el período 1990-2000, en EEUU, Europa y Chile, se muestran en la Tabla 3 (MINSAL, 2010).

Tabla 3. Porcentajes de sobrevida de linfomas extraídos de la base de datos del Programa de Cáncer del Niño PINDA, MINSAL 2010. *EEUU*: Estados Unidos

TIPO DE LINFOMA	EEUU	EUROPA	CHILE
L. Hodgkin	91%-97%	95-100%	98%
L. Linfoblástico	86%	70-90%	86%
L Burkitt	86%	75-91%	80%

En relación a la tasa de sobrevida relativa de los **tumores sólidos** a los 5 años del diagnóstico, ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas, dependiendo del tipo específico de tumor y de la etapa en la que se encontraba la enfermedad al momento del diagnóstico, por ejemplo, en la década del 1960, sólo los niños con retinoblastoma presentaban tasas de curación cercanas al 50%. Las tasas de sobrevida de algunos tipos de Tumores Sólidos en EEUU, Europa y Chile en el período 1990-2000 se reportan en la Tabla 4 (MINSAL, 2010).

Tabla 4. Porcentajes de sobrevida de tumores sólidos extraídos de la base de datos del Programa de Cáncer del Niño PINDA, MINSAL 2010. *EEUU*: Estados Unidos.

TIPO DE TUMOR	EEUU	EUROPA	CHILE
Sarcoma de Ewing	60-65%	50-60%	50%
Osteosarcoma	58-65%	55-70%	55%
Sarcoma de partes blandas	67%	60 -70%	70%
Tumor de Wilms	80-92%	50-89%	85%
Tumores Germinales	95%	80-95%	90%
Neuroblastoma	55-60%	55-60%	57%

TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL.

En el contexto mundial el desarrollo farmacéutico y de la biomedicina conjuntamente con la biotecnología permitió, en general, el control de patologías infecto-contagiosas, cambiando el interés hacia las enfermedades como las malformaciones congénitas, enfermedades crónicas y complejas no transmisibles como por ejemplo el cáncer infantil (Brunotto & Zarate, 2013; MINSAL, 2010).

Desde la incorporación de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas, en la década de 1940, el pronóstico de los pacientes pediátricos diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa. Los protocolos de tratamiento en la mayoría de los tumores pediátricos se basan en la administración simultánea de múltiples citostáticos con distintos mecanismos de acción a la máxima dosis tolerada, lo que se conoce como quimioterapia combinada. Aun así, la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable, por lo que las terapias de soporte, como: la administración de factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el rescate con progenitores hematopoyéticos, constituyen un pilar fundamental en el manejo de estos pacientes. Con la quimioterapia combinada se administran, de forma simultánea y secuencial, asociaciones de agentes citotóxicos con diferentes mecanismos de acción en intervalos de tiempo adecuados. La combinación de distintas drogas ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de su enfermedad y prolonga la duración de la misma. El objetivo de la administración secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en un 50% de los tumores recién diagnosticados. En general es imposible predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello, la asociación de varios fármacos aumenta las probabilidades de respuesta tumoral, retrasando la aparición de resistencias adquiridas a quimioterápicos (Fernández-Plaza et al., 2004; Peter, 2010).

Tabla 5. Estrategias terapéuticas en el tratamiento de los principales tumores infantiles. *SNC*: Sistema nervioso Central (Fernández-Plaza et al., 2004)

Diagnóstico	Quimioterapia	Trat. intratecal	Cirugía	Radioterapia
LLA	Sí	Sí	No	Sí (SNC)
LMA	Sí	Sí	No	No
Linfoma No Hodgkin	Sí		No	Sí
Linfoma Hodgkin	Sí		Sí	Sí
Neuroblastoma	Sí		Sí	No
Tumor de Wilms	Sí		Sí	No
Osteosarcoma	Sí		Sí	No
Sarcoma de Ewing	Sí		Sí	Sí
Tumores SNC	Si / No		Sí	Sí

Quimioterapia adyuvante

En pacientes con alto riesgo de recaída la quimioterapia es administrada de forma sistémica, a posterior del control local del tumor primario mediante tratamientos de cirugía y/o radioterapia. La finalidad de este tratamiento es limitar o eliminar la división celular que puede observarse a nivel microscópico en los tejidos afectados de un paciente (Fernández-Plaza et al., 2012 y 2004; Childs et al., 2012; Kaste et al., 2009).

Quimioterapia neoadyuvante

Este tipo de tratamiento se administra como terapia inicial en tumores localmente avanzados. Promueve la reducción del tamaño del tumor y facilita el tratamiento quirúrgico/ radioterápico posterior; además permite valorar la respuesta histológica del tumor al tratamiento inicial y proporciona tratamiento precoz de la metástasis (Fernández-Plaza et al., 2004; Ciftci et al., 2015).

Quimioterapia de rescate

Esta terapia se aplica en caso de recidiva de la enfermedad y debe emplearse como una segunda línea de tratamiento. Se compone de fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción a los primeramente aplicados al paciente. El objetivo es obtener una remisión completa de la enfermedad (Fernández-Plaza et al., 2004; Martín et al., 2014).

Radioterapia

Constituye un procedimiento terapéutico de gran eficacia para el tratamiento del cáncer para cualquier grupo de edad. Sin embargo, su aplicación en la infancia requiere una especial atención, debido a sus potenciales efectos sobre el crecimiento y desarrollo del niño, y el riesgo de generar segundos tumores a largo plazo.

Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, la localización, el tipo y la radio sensibilidad del tumor. La dosis de radiación se administra de forma fraccionada en distintas sesiones. La radioterapia también se usa con fines paliativos en los tumores infantiles. Además se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor, cuando el paciente no responde a analgésicos, narcóticos u otros procedimientos. Las pautas de tratamiento son variables en función de la expectativa de vida del paciente, contemplando desde una sola sesión hasta varias semanas de tratamientos (Fernández-Plaza et al., 2004 y 2012).

Tratamiento quirúrgico

Es imprescindible en el tratamiento de tumores infantiles, aunque la mayoría precisan un tratamiento multimodal. Por un lado, el diagnóstico de las distintas neoplasias obliga en la mayoría de los casos realizar una **biopsia** para determinar el diagnóstico histopatológico del tumor y estudios genéticos, bioquímicos o

inmunológicos y aplicarlos a tratamientos más específicos y eficaces. A diferencia de los tumores en adultos, que se rigen por el sistema general T (extensión local), N (ganglios regionales), M (enfermedad metastásica), cada tumor pediátrico tiene un sistema de estadiaje diferente y los esquemas de tratamiento actuales se basan en el estadio de tumor para determinar factores como la extensión de la radioterapia o la intensidad de la quimioterapia, entre otros. Las indicaciones quirúrgicas como tratamiento varían de unos tumores a otros. (Fernández-Plaza et al., 2004; Gains et al., 2015).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

La infusión de progenitores hematopoyéticos del propio paciente en casos de mielo supresión secundaria a la administración de altas dosis de quimioterapia, se conoce como autotrasplante o trasplante autólogo. Este procedimiento se emplea durante el tratamiento de algunos tumores de alto riesgo en la infancia (neuroblastoma, meduloblastoma, sarcoma de Ewing y nefroblastoma). La infusión de progenitores de un donante sano, habitualmente un hermano con identidad HLA (del inglés *human leukocyte antigen*), se conoce como trasplante alogénico. Este procedimiento es de primera elección en algunas enfermedades no malignas (aplasia medular, enfermedades congénitas, como anemia de Fanconi o inmunodeficiencias, y hemoglobinopatías, como drepanocitosis o talasemias graves), así también en algunas enfermedades malignas hematológicas (leucemia mieloblástica, síndromes mielodisplásicos y leucemia linfoblástica en segunda remisión completa tras recaída temprana medular). Inicialmente, los progenitores hematopoyéticos se obtenían de la médula ósea, en un procedimiento quirúrgico consistente en la punción directa de la misma. En la década de los noventa se extendió el uso de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre periférica. Este tipo de progenitores consiguen una recuperación hematopoyética más rápida que los obtenidos de médula ósea, aunque con mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica. Por último, en los últimos años se está extendiendo, especialmente en las unidades de pediatría, el uso de progenitores obtenidos desde sangre de cordón umbilical. Estos, parecen tener una recuperación más lenta de la funcionalidad hematopoyética, pero

con menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda. (Fernández-Plaza et al., 2004; Shem-Tov et al., 2014; Bhatt & Vose, 2014)

TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL EN CHILE

El acceso de las personas a los servicios de salud en Chile está determinado por el tipo de seguro al cual están afiliados: Público FONASA (Fondo Nacional de Salud), y privados, ISAPRE (Instituciones de Salud Previsional). FONASA clasifica a sus beneficiarios en tramos según ingreso (A/B/C/D), lo que determina su forma de acceder a la atención de salud. El año 2010, del total de los afiliados a FONASA, el 34,9% se inscribe en grupo A (personas carentes de ingresos), personas para las cuales no está disponible la modalidad de libre elección. (Tabla 6) (Reportes Estadísticos Comunales, 2012).

Tabla 6. Población en FONASA distribuida por tramos en la comuna de Concepción y la región, en relación al país. Fuente: Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud (MINSAL)

<i>Población según Tramo</i>	<i>Comuna</i>		<i>Región</i>		<i>País</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Grupo A	49296	29,04	619059	38,77	4367808	34,88
Grupo B	56480	33,27	501813	31,43	3958375	31,61
Grupo C	29613	17,45	237926	14,90	2040215	16,29
Grupo D	34349	20,24	237854	14,90	2157663	17,23
Total	169738	100	1596652	100	12524.061	100

El GES (Garantías Explícitas en Salud) es un mecanismo fijado por Ley para garantizar la prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades específicas que representan el mayor impacto de salud en la ciudadanía. En este sistema se incluyen todos los cánceres en pacientes menores de 15 años como problema de salud Nº 14 y tienen garantía de acceso toda persona beneficiaria menor de 15 años (Superintendencia de Salud Chile, 2014) que presente sospecha de malignidad y en

ese caso tendrá acceso a confirmación diagnóstica. A posterior de su confirmación diagnóstica tendrá acceso a tratamiento y seguimiento. En los casos de Leucemias y Linfomas se incluye trasplante de médula ósea bajo indicación médica.

Igualmente, tendrá la misma prioridad a acceso de diagnóstico y tratamiento aquellos niños que presentaron sospecha de cáncer antes de los 15 años, aun cuando la confirmación se produzca después de esta edad. Por otra parte los beneficiarios menores de 25 años que tuvieron recidiva y que hayan tenido sospecha antes de los 15 años, tendrán acceso a confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento (Súper Intendencia de Salud Chile, 2014).

PROGRAMA NACIONAL DE DROGAS ANTINEOPLÁSICAS INFANTIL (PINDA).

En Chile, este protocolo establece las pautas terapéuticas a seguir para cada tipo de cáncer. A continuación se menciona un resumen de los protocolos relacionados a diferentes tipos de cáncer (Fig. 3):

- a. *Leucemias*: aplicación de quimioterapia dentro de las 24 horas desde la confirmación diagnóstica;
- b. *Tumores sólidos y linfomas*: comprende un esquema de quimioterapia dentro de 24 horas, con posterior aplicación de radioterapia dentro de 10 días, excepto contraindicación por cicatrización, en que se iniciará entre los 25 y 40 días después de cirugía;
- c. *Leucemias y linfomas*: indicación de trasplante de médula ósea dentro de 30 días del diagnóstico confirmado.

Se han acreditado 12 centros de diagnóstico en Chile: 6 están ubicados en Santiago (capital) y otros 6 se localizan en las provincias. Uno de estos centros es el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción. Estos centros están capacitados para realizar diagnóstico y tratamiento médico quirúrgico de todos los pacientes, salvo escasas excepciones (Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile 2012).

TRAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (Pui C, 2004; Guía clínica MINSAL, 2010).

- Prevención de lisis tumoral: hiper-hidratación endovenosa con bicarbonato 40 a 60 meq/l, sin potasio, y alopurinol por vía oral.
- Manejo de otras emergencias: Síndrome mediastínico, hiperleucocitosis, hemorragias, síndrome anémico.
- Monitoreo metabólico y renal.
- Instalar catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio, según el caso.

Tratamiento específico.

La inducción se realiza con 3 ó 4 drogas: corticoides, antraciclinas, vincristina y asparaginasa.

Terapia post remisión (consolidación e intensificación).

Citarabina, metotrexato en dosis altas con rescate con leucovorina y reinducción con drogas similares a la inducción. Esta terapia se extiende por 6 meses.

Profilaxis de sistema nervioso central.

Se realiza en todos los pacientes con metotrexato intratecal, corticoides, con o sin citarabina. La radioterapia de cráneo se realiza en un grupo muy seleccionado de alto riesgo.

Profilaxis de infección por pneumocistisjrovecii.

Se indica cotrimoxazol oral 3 veces/semana durante todo el tratamiento.

Terapia de mantención.

Se utiliza metotrexato y 6 mercaptopurina oral hasta completar 2 años de tratamiento, con o sin pulsos de vincristina y prednisona. En casos de recaída utilizar protocolos intensificados diseñados para esta situación.

Trasplante de médula ósea.

Se indica en pacientes con factores muy adversos y mala respuesta al tratamiento ó recaídas. La indicación de cada caso debe evaluarse en Comisión de Trasplante de Médula Ósea.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (Pui, 2004; Guía clínica MINSAL, 2010)

En casos de hiperleucocitosis granulocítica ($>50.000 \times \text{mm}^3$) o gran visceromegalia el tratamiento inicial debe ser una citorreducción farmacológica lenta (citarabina-tioguanina en dosis bajas o hidroxiurea), hidratación endovenosa y evitar las transfusiones de glóbulos rojos y los diuréticos para evitar aumentar la viscosidad sanguínea. Se sugiere leucoféresis en caso de leucocitosis granulocíticas más extremas o signos de leucostasis (cefalea, desorientación, disnea, desaturación, hemorragias intracraneales).

- Manejo emergencias: hemorragias, síndrome anémico.
- Instalar catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio.

Tratamiento específico.

- Inducción: citarabina en dosis convencionales, asociado a daunorrubicina o idarrubicina, con o sin etopósido.
- Después de la remisión, se realiza consolidación e intensificación con dosis alta de citarabina, antraciclinas, etopósido.

Trasplante de médula ósea

Se recomienda en el grupo de pacientes considerados de alto riesgo y/o con mala respuesta al tratamiento o en recaídas. La indicación de cada caso debe evaluarse en Comisión de Trasplante.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA (Pui 2004; Guía clínica MINSAL, 2010).

El tratamiento de elección para la LPA es iniciar la inducción con el ATRA (ácido transretinoico) en dosis de 25 mg/m²/día VO dividido en dos tomas cada 12 horas a iniciarse precozmente frente a la sospecha morfológica. Si se comprueba que es RARA (-) no es útil el ATRA y debe recibir tratamiento estándar de LMA.

El síndrome de ATRA debe ser tratado precozmente frente a la presencia de disnea, desaturación, fiebre, ganancia de peso > 500 gr/24 hrs, con dexametasona 10 mg² veces/día EV y la suspensión del ATRA, hasta que los síntomas se resuelvan. También puede usarse acetazolamida 25 mg/k/día. El ATRA puede ser usado en consolidación y mantención.

En la inducción los pacientes con LPA RARA (+), debieran tratarse con antraciclina asociado con ATRA, luego consolidación ciclos con ATRA y antraciclinas, citarabina y tioguanina y mantención con ATRA asociado con 6 mercaptopurina, metotrexato oral y ATRA. La quimioterapia, influye sobre el ciclo de vida normal de una célula eucariota. Este ciclo se divide en las siguientes etapas: Interfase que comprende las etapas G1 (separación de 1), S (síntesis de ADN), G2 (brecha 2); y Fase M que comprende la cariocinesis y citocinesis (mitosis). El punto después del cual debe producirse la división celular se conoce como el punto de restricción (R) y está situado en la última parte de G1. La progresión a través del ciclo celular es promovido por la acción de ciclinas dependientes de quinasas (CDK, del inglés cyclin-dependent kinase) sobre las proteínas ciclinas con las cuales forman un complejo que estimula la proliferación celular. (Chang et al., 2003; Brenner et al., 2014). Muchos medicamentos quimioterapéuticos sólo ejercen su acción en células que se están reproduciendo activamente (no en células que se encuentran en la fase de reposo, G0). Algunos medicamentos atacan específicamente las células en una fase particular de su ciclo (por ejemplo en la fase M o S). Se puede planear la

frecuencia de administración de las dosis con base en la duración de las fases celulares. Los medicamentos quimioterapéuticos no pueden detectar la diferencia entre las células en reproducción de los tejidos normales y las células del cáncer. Esto significa que las células normales son dañadas y esto causa efectos secundarios. A pesar de la enorme cantidad de investigación que sigue siendo incompleta, es evidente que las vías de transducción de señales interactúan para regular la progresión del ciclo celular y la apoptosis. Una comprensión de cómo estas diferentes cascadas controlan la expresión de genes reguladores del ciclo celular por mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales puede revelar nuevas estrategias para prevenir su activación aberrante en las células transformadas. Es la esperanza que una mayor caracterización de las vías que regulan la progresión del ciclo celular y la apoptosis, facilite el desarrollo de inhibidores quimioterapéuticos que suprimirán hiperactividad de estas cascadas y por lo tanto resultaran más eficaces para el tratamiento del cáncer (Chang et al., 2003;).

ALGORITMO DE ETAPIFICACION: LINFOMA



ALGORITMO ETAPIFICACION TUMOR SOLIDO



Figura 3. Algoritmo de tipificación de linfoma y tumor sólido para la decisión de tratamiento. Fuente: MINSAL 2010)

DESARROLLO DENTARIO

La organogénesis depende de una serie ordenada de eventos de inducción que implica la coordinación de las vías moleculares que regulan la generación y modelado de tipos celulares específicos (Bei, 2009). Este proceso requiere de la diferenciación celular y morfogénesis, ambos controlados genéticamente. Cada organismo tiene un único patrón corporal que está determinado por un conjunto de genes denominados homeobox. Un homeobox es una secuencia de ADN que forma parte de genes implicados en la regulación del desarrollo de los animales. Los genes que tiene un homeobox se denominan Genes Homeóticos y forman la familia de genes homeóticos HOM/ HOX. Los genes homeobox codifican proteínas que son factores de transcripción de genes involucrados en la conformación de los segmentos corporales en un embrión. A nivel de la cavidad oral la mayoría de los estudios muestran que existe un control genético de la odontogénesis que permite determinar la posición, el número, tamaño y forma de los dientes (Suryadeva & Khan, 2015).

El homeobox odontogénico regula la expresión de genes homeobox que proporcionan un código de posición para la morfogénesis de los dientes, por ejemplo los dominios de expresión de los genes MSX1, MSX2 coinciden con las regiones donde se forman los incisivos, en tanto que los dominios de los genes Dlx1, Dlx2 se expresan en donde se desarrollarán los molares (Tucker & Sharpe, 2004).

Los órganos dentarios se forman a partir de la lámina dental ectodérmica y el tejido conjuntivo mesodérmico adjunto. Es muy probable que participen células de un tercer origen ya que se considera que las papilas dentarias surgen de células del ecto-mesénquima que se deriva de la cresta neural. El germen dentario se transforma y posteriormente se mineraliza en una serie de estadios evolutivos característicos (Nanci, 2007; Bashkar, 2000).

En el proceso de desarrollo dentario se distinguen dos grandes fases: la morfogénesis o morfo-diferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronarios y radicular y la histogénesis o cito-diferenciación que lleva a la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: esmalte, dentina y pulpa en los patrones previamente formados. El desarrollo de los dientes se produce siguiendo un orden estricto, a través de una interrelación complicada entre los diversos componentes histológicos (Fig. 4). Las células que han alcanzado cierto estadio de

diferenciación o función ponen en marcha el desarrollo de otras células mediante los mecanismos llamados de inducción (Lumsden, 1988; Suryadeva & Khan, 2015).

El desarrollo de los primeros dientes (temporales) comienza en la cuarta semana de vida intrauterina, en tanto el desarrollo de las raíces de los terceros molares se completa alrededor de los 20 años, por lo cual los elementos dentarios representan un largo período de tiempo en la vida de las personas.

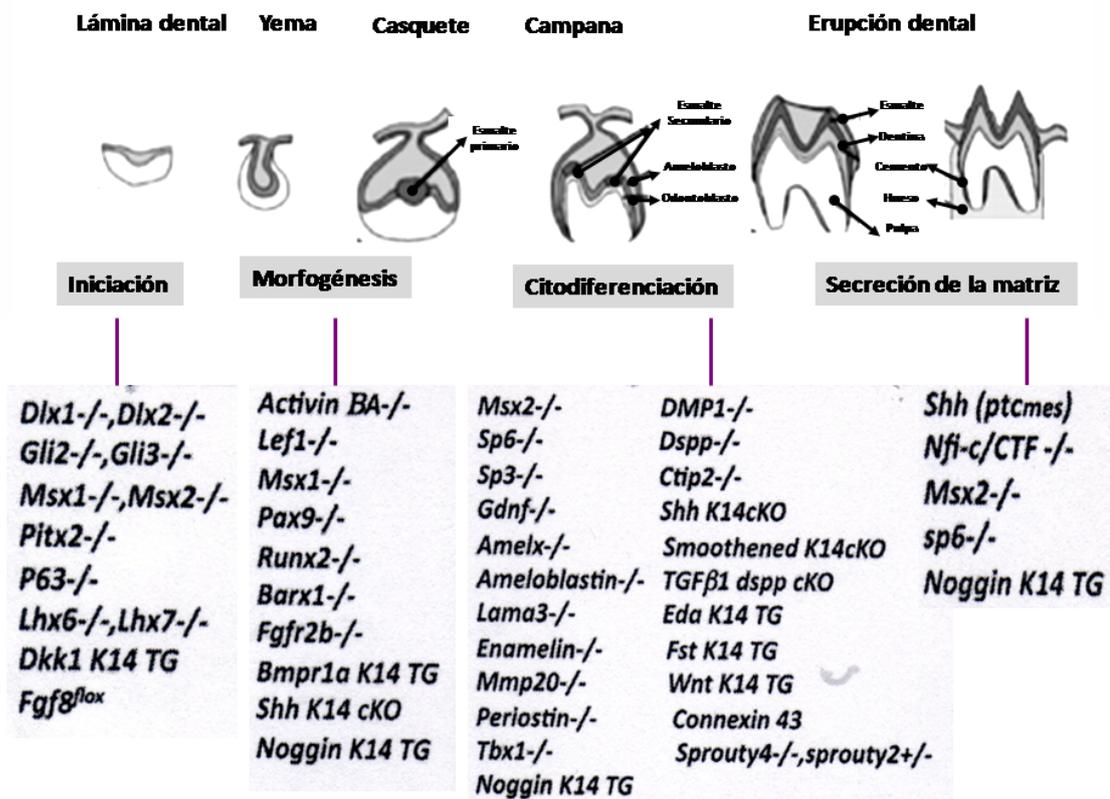


Figura 4. Esquema de las etapas del desarrollo dental y los genes que participan en la formación de cada una de estas etapas

A nivel celular-molecular, el desarrollo de los dientes se produce como resultado de una serie de interacciones que inducen eventos celulares entre el ectodermo y el mesénquima subyacente. Este proceso está genéticamente regulado pero es sensible a las modificaciones ambientales. Las aberraciones en las funciones de las células formadoras de los tejidos dentarios conducen a malformaciones morfológicas permanentes.

En el desarrollo embrionario buco-máxilo-facial participa un grupo de células pertenecientes a la cresta neural; éstas proliferan y migran para constituir poblaciones celulares denominadas ecto-mesenquimáticas, las cuales participan induciendo la formación de muchos tejidos de la cara y de las estructuras dentales.

En la formación del diente se pueden establecer tres etapas características (Fig. 5):

- a- Una etapa proliferativa de las células epiteliales orales y las células mesenquimales adyacentes, conocido como estadio de *yema o brote*.
- b- A posterior y de modo gradual la yema epitelial adquiere una forma cóncava, e incrementando la densidad celular del ecto-mesénquima. Esta proliferación epitelial se asemeja a un casquete y recibe el nombre de órgano dental u órgano del esmalte. La masa esférica de células ecto-mesenquimales condensadas, es denominada papila dental, y el ecto-mesénquima que limita la papila dental y que encapsula el órgano dentario se le llama folículo o saco dental. El órgano dental da lugar al esmalte, la papila dental a la dentina y la pulpa, y el folículo dental al cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar adyacente. Las células situadas en el centro del órgano dental se mantienen unidas mediante uniones desmosomales.
- c- Etapa de *campana*, en esta etapa el epitelio dental interno se pliega haciendo posible reconocer la forma del futuro patrón de la corona dentaria; las células del epitelio dental interno se elongan y diferencian en ameloblastos, que serán las células formadoras del esmalte (Suryadeva & Khan, 2015).

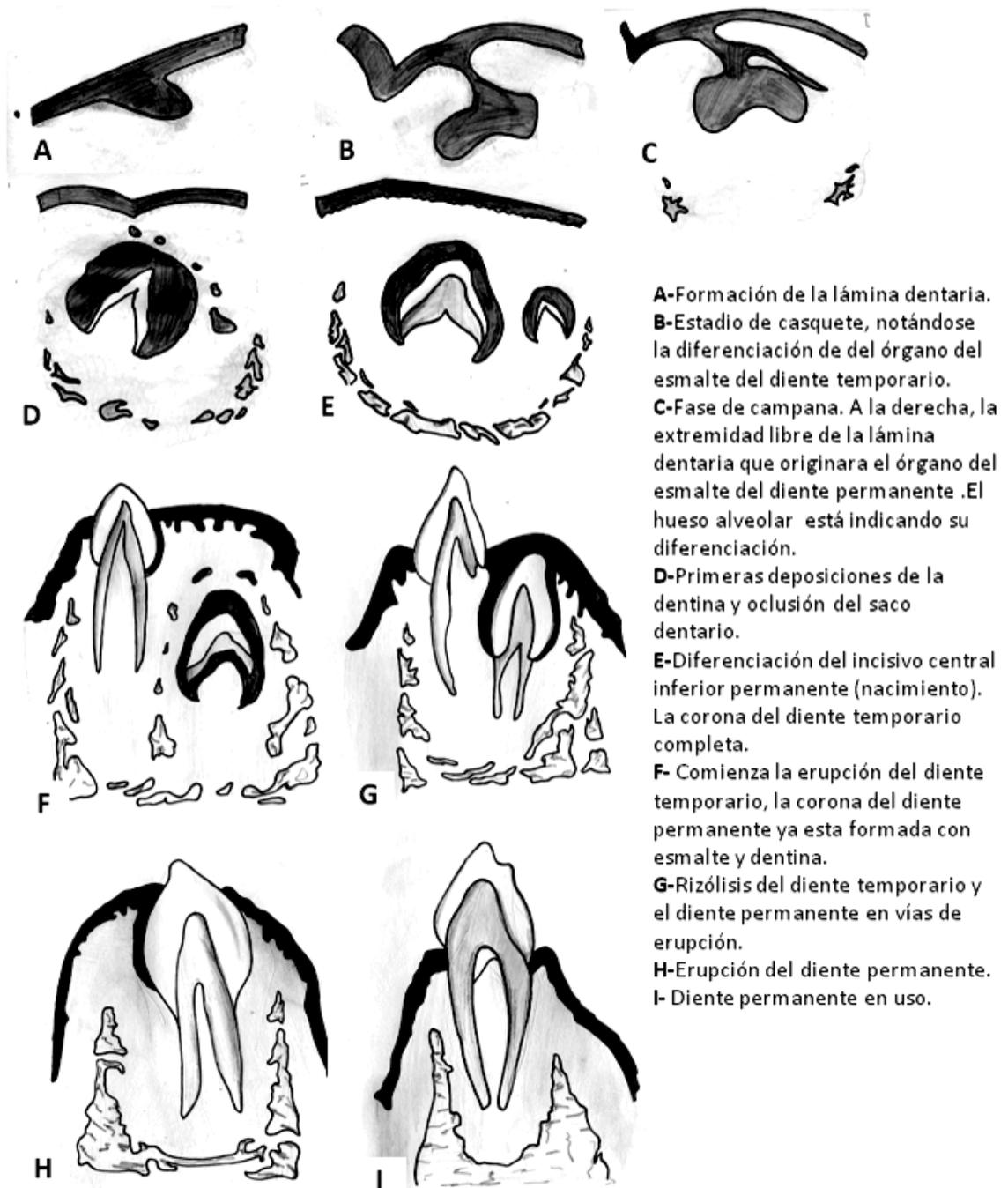


Figura 5. Esquema de las etapas del desarrollo dental. Fuente: Brunotto M, Zarate AM, Kohan R y otros, *Biología Celular en Odontología*. Ed Facultad Odontología UNC, pág. 1-134. 2014.

PATRÓN DENTAL

La localización de los dientes, la distribución según el tipo de diente y las estructuras cuspídeas y radiculares dependen de parámetros de interacción entre diversos genes. Actualmente se cree que la formación y localización específica de cada diente reflejaría una concentración particular de diversos factores de señalización (*signaling* en inglés) en un sistema dinámico, más que la manifestación de un programa genético predeterminado. Estos factores de señalización, como factores de crecimiento (EGF, BMP o FGF), ácido retinóico y Sonic hedgehog (Shh) conducen a que las células expuestas a ellos respondan mediante la expresión de factores de transcripción, que llevarán a la activación y diferenciación de los diferentes grupos celulares (Weiss et al., 1998; Thomas et al., 1988; Lan et al., 2014) (Fig. 6).

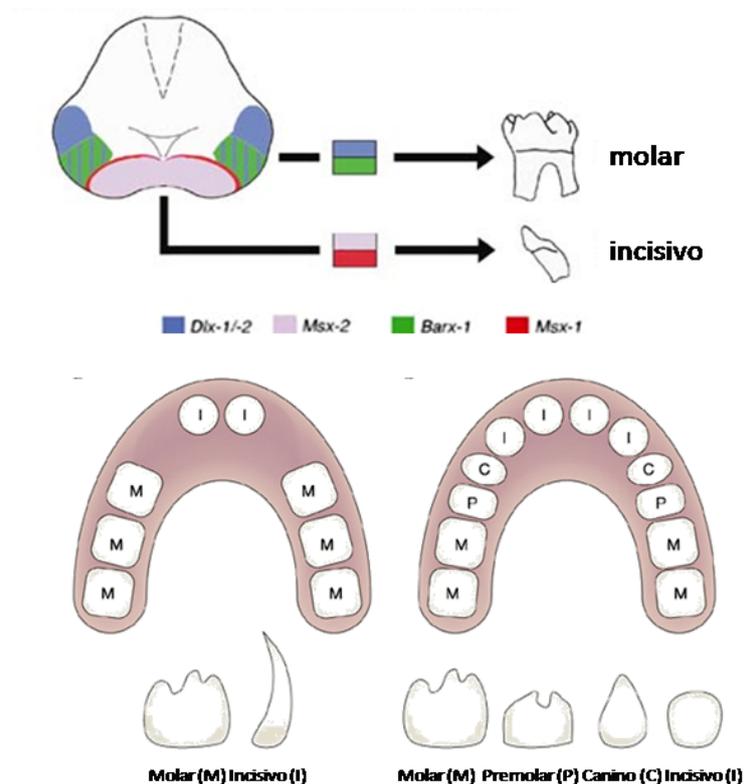


Figura 6. Código Homeobox Odontogénico. Figura extraída y modificada de Tucker, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sharpe> P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=152113522004 y Schwabe et al., 2004.

MATRIZ DENTINARIA

La dentinogénesis consiste de una serie de eventos muy controlados que ocurren en la periferia de los odontoblastos, entre estos eventos tendría lugar la formación de fibras de colágeno que actúan como apoyo para la deposición de cristales de apatita. Los odontoblastos también sintetizan un grupo de proteínas de la matriz que probablemente se secretan en el frente de mineralización. Aunque muchas de estas proteínas son similares a las del hueso, difiriendo de las de tejidos blandos, la dentina contiene dos proteínas únicas, la fosfoproteína dentinaria (DPP) y la sialo proteína dentinaria (DSP). La DSP se secretaría por odontoblastos y pre-ameloblastos, y tendría implicación en alguna fase de la inducción recíproca epitelio-mesénquima que acompaña esta fase del proceso de desarrollo celular dentario. Otra función conjunta de ambas proteínas sería la participación activa en la conversión de pre-dentina a dentina. Estas proteínas se localizarían en el cromosoma 4q21, relacionado con la dentinogénesis imperfecta tipo II (Butler, 1998; Ritchie et al., 1998; Mac Dougall, 1998; Bègue-Kirn et al., 1998; Devaraju et al., 2014).

PROTEÍNAS DEL ESMALTE

Los cristales de hidroxiapatita del esmalte maduro son inusualmente largos, uniformes y dispuestos de forma regular, lo que implicaría que su desarrollo es un proceso altamente controlado. La matriz orgánica del esmalte en desarrollo tiene un papel importante en la modulación de la deposición del mineral y el crecimiento durante la morfogénesis dentaria, si bien las funciones precisas de las diferentes proteínas de la matriz siguen sin estar claras. Entre las proteínas extracelulares de la matriz de esmalte en desarrollo encontramos: amelogeninas, enamelinas, ameloblastinas, tuftelinas, DSP, enzimas proteolíticas (Robinson, et al. 1998; Ganss& Abbarin, 2014).

CONCEPTOS Y VALORACIÓN DE LA EDAD

La estimación de la edad de los individuos es un hecho importante a nivel civil y en casos criminales, principalmente cuando no existen documentos identificatorios de las personas. A nivel de la odontología forense las técnicas que se han desarrollado se basan en las estructuras dentales y su correspondiente correlación con la edad cronológica (Azevedo et al., 2015).

A nivel biológico, el crecimiento del niño compromete un número importante de variables como factores genéticos hereditarios y epigenéticos, geográficos, socioeconómicos, entre otros. Esta complejidad en el desarrollo infantil hace que estimar la edad fisiológica o de desarrollo basado tan sólo en la edad cronológica conduciría a errores que inducirían a subestimar las alteraciones que puedan darse en este desarrollo y que comprometerían su salud a futuro (Fanning, 1961).

Si bien en el ciclo vital del individuo existen cambios con etapas variables, con fundamento en un modelo básico de crecimiento y desarrollo, cada niño tiene un ritmo de crecimiento individual, que no se corresponde, necesariamente con su edad cronológica. A nivel de cavidad oral, podemos afirmar que no es posible que exista siempre una sincronía entre erupción dentaria y formación dentaria, ya que varía en los distintos dientes, con un dimorfismo sexual, a ritmos y tiempos distintos; y es un hecho científico que los tiempos de erupción varían en distintas zonas geográficas (Levesque et al., 1981; Nyström et al., 2000; Wedl et al., 2004).

El concepto de edad fisiológica fue definido primeramente por Clampton usando signos puberales en niños, como una medida de la madurez de su desarrollo (Clampton, 1908). Actualmente se estima esta edad como una suma de indicadores como lo son los estadios óseos y la madurez dentaria entre otros (Franchi et al., 2000; Bañón, 2001-2002). Dentro de las edades fisiológicas, se encuentra la maduración dental, que generalmente se expresa como *edad dentaria*. Esta edad actúa como un índice de maduración biológica mediante la evaluación del grado de formación de los gérmenes dentarios. La maduración dental es un estadio espacial en el proceso de desarrollo del cuerpo humano virtualmente independiente, que no se ve afectado, en la misma medida que el desarrollo esquelético, por condiciones externas como la mala nutrición, el estrés u otros. Esto es un indicador de que la odontogénesis está bajo un fuerte control genético (Nyström et al., 2000; Wedlet al.,

2004). Estimar el desarrollo dental es uno de los indicadores acreditados de edad cronológica y uno de los métodos más usados y validados en medicina legal y forense tanto en Europa como en Estados Unidos (Hunt et al., 1955; Nolla, 1960; Moorrees et al., 1963; Demirjian et al., 1973; Merwin & Harris, 1998; Willems et al., 2002; Uysal et al., 2004; Bosmans et al., 2005 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assessment+of+Dental+Age+of+Children+Aged+3.5+to+16.9+Years+Using+Demirjian%E2%80%99s+Method%3A+A+Meta-Analysis+Based+on+26+Studies>).

La validación de un método depende de la clasificación utilizada. Uno de los métodos utilizado es el descrito por Demirjian, el cual ha sido validado en varias poblaciones y es el que presenta una mayor correlación entre la edad dental y la edad real (Arceguet et al., 1990; Davis&Hagg, 1994; Nykänen et al., 1998; Liversidge et al., 1999; Frucht et al., 2000; Olze et al., 2004; Yan et al., 2013).

Para el relevamiento de los datos sobre edad dentaria se utiliza la radiografía panorámica, que permite obtener el mayor beneficio diagnóstico con la menor dosis de radiación. Su radiación es menor que la correspondiente a cuatro radiografías periapicales o intrabucales. La equivalencia de una panorámica estándar corresponde a recibir la dosis de 1,5 día de la radiación natural de fondo o BERT (Background Equivalent Radiation Time) aquella que se recibe normalmente y que es producto de la radiación terrestre y cósmica (Underhill et al., 1988). En la última década se ha desarrollado una técnica especial para menores de 12 años que permite disminuir aún más el tiempo de exposición a los rayos X en un 20%. (Hayakawa et al., 2001). En las radiografías digitales es posible reducir el tiempo de exposición aproximadamente 50% y se ha comprobado que se repiten menos tomas con este sistema comparado con el sistema convencional (Espelid et al., 2003).

MÉTODO DE DEMIRJIAN

Demirjian y sus colaboradores (Demirjian et al., 1973; Demirjian & Goldstein, 1976) diseñaron un método para el análisis de la maduración dentaria así como el cálculo de la edad dentaria en 1973. Utilizaron para su estudio un total de 2.928 radiografías panorámicas, correspondientes a 1.446 niños y 1.482 niñas con edades comprendidas entre los 2 y los 20 años. Seleccionan radiografías de niños

sanos sin alteraciones del desarrollo. Otro criterio de inclusión es que los niños sean de origen franco-canadiense (padres y abuelos). Los autores justifican el uso de radiografías panorámicas, frente a radiografías periapicales utilizadas en estudios previos de maduración, ya que son más sencillas de realizar que las intra-orales en niños de menor edad, la radiación es menor y la imagen de la región mandibular sufre menos distorsiones. Afirman que, aunque se produce entre un 3% y un 10% de elongación en la región mandibular, no supone un inconveniente ya que el sistema propuesto para determinar el estadio de cada diente se basa en criterios de forma, por lo que las distancias o longitudes absolutas no son tenidas en cuenta.

Las radiografías son analizadas por cuatro examinadores calibrados, que determinan el estadio de maduración de cada uno de los siete dientes mandibulares izquierdos, siguiendo siempre el mismo orden de distal a mesial. Definen en la metodología que el análisis debe realizarse a ojo desnudo.

A partir del análisis de todas las radiografías panorámicas los autores construyeron tablas de maduración y percentiles de maduración dentaria en los que se relacionaba cada estadio de cada diente con una edad de aparición concreta, lo que permitió elaborar un sistema a partir del cual se analizaban los siete dientes permanentes mandibulares izquierdos, dándole una puntuación específica a cada diente en función del estadio en que se encontrase, sumando las puntuaciones totales se trasladaban a la tabla de maduración específica para cada sexo y se obtenía la edad dentaria del paciente en cuestión. En un estudio posterior actualizan y modifican las tablas de maduración en base a nuevos datos y una muestra más amplia (Demirjian & Goldstein 1976).

RELACIÓN DEL DESARROLLO DENTARIO Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Como se mencionó anteriormente el tratamiento de algunos cánceres en niños se ha verificado como uno de los más exitosos de la medicina moderna (Pui et al., 2001; 2004). La irradiación y la quimioterapia son las terapias comunes antineoplásicas y cada una por si sola puede causar efectos en el desarrollo normal del individuo (Kaste et al., 1995; Pajari & Lanning 1995; Pérez et al., 2015). Dentro de los efectos sistémicos que produce la terapia oncológica se incluye la afectación de la cavidad oral. Estos efectos orales agudos secundarios o crónicos han sido

ampliamente descritos en la literatura científica (Maguire et al., 1987; Kaste et al., 1995; Goho, 1993; Purdell-Lewis et al., 1988; MINSAL, 2010).

Dentro de estas investigaciones se han descrito alteraciones del desarrollo dentario en niños, a consecuencia del tratamiento quimio-radioterapéutico. Las alteraciones observadas van desde defectos en el esmalte hasta la detención total del desarrollo dentario y/o radicular (Pajari & Lanning, 1995; Pietrokowski & Menczel, 1966); pudiendo determinarse particularmente anomalías dentarias como microdoncia 38%, caries excesiva 29%, alteración radicular 17%, hipodoncia 17%, hipoplasia del esmalte 17% (Kaste, et al., 1998; Miletich et al., 2009).

El tratamiento del cáncer puede modificar la edad dentaria a través de múltiples factores. Esta complejidad implicada en el desarrollo biológico y que inciden en la edad dentaria permite la aplicación de modelos teóricos para evaluar las posibles causas que pueden modificar la edad dentaria en niños sometidos a tratamiento oncológico. Estos modelos se evalúan, tanto, desde una perspectiva estadística como desde los fundamentos biomédicos subyacentes causantes de los eventos (Clayton, 2001; Thornton-Wells et al., 2004; Brunotto et al. 2009).

Por los antecedentes antes mencionados se plantea como *Hipótesis de Trabajo* que el tratamiento oncológico tiene una causa-efecto sobre la edad dentaria de pacientes niños con diferentes tipos de cáncer.

III. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el proceso de causa-efecto de la maduración dentaria que produce el tratamiento oncológico en pacientes niños con diferentes tipos de cánceres aplicando modelos gráficos causales.

Objetivos específicos

1. Evaluar las características clínicas médicas y odontológicas de los pacientes niños bajo tratamiento oncológico.
2. Establecer la maduración dentaria según la clasificación de Demirjian, de cada diente localizado en el cuadrante inferior de cada sujeto de la muestra.
3. Determinar el grado de concordancia con la edad cronológica a través de modelos de regresión y coeficientes de correlación.
4. Modelar las relaciones causales y confundentes para predecir la probabilidad de presentar una edad dentaria diferente a la cronológica de pacientes niños bajo tratamiento oncológico.

IV. MÉTODOS

Diseño metodológico.

Se realizó un estudio transversal en una población de niños (n=50) de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3-15 años, y que fueron atendidos en el consultorio de la Infancia de Oncología del Hospital Regional de Grant Benavente Guillermo, Concepción, Chile.

En este estudio se incluyeron niños con diagnóstico de cáncer según criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (ICD-O), que fueron tratados con radioterapia y/o quimioterapia cuando estaban entre las edades de 1 mes a 13 años, correspondiente al período de formación de los dientes permanentes y que al momento del examen tenía cumplidos al menos 3 años.

Los datos antropométricos (talla y peso) fueron recabados de las historias médicas de cada paciente. A partir de estas variables se calculó el Índice de Masa Corporal ($IMC=Kg/altura^2$). Se utilizaron las curvas patrón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Anexo 4).

El estudio se llevó a cabo durante 6 meses durante un período de un año después de que el tratamiento terminara, según los delineamientos del calendario del Programa Nacional de Medicamentos antineoplásicos (protocolo PINDA), programa que comprende dos esquemas de tratamiento como anteriormente se mencionó: a) de quimioterapia-radioterapia (Q&R) o b) de quimioterapia (Q).

Los niños que presentaban alteraciones del crecimiento en general, anomalías genéticas relacionadas con síndromes ectodérmicos y/u otras patologías sistémicas, como el raquitismo no se incluyeron en este estudio.

Las edades cronológicas de los niños se establecieron sobre la base del momento del nacimiento hasta el día en que se realizó la ortopantomografía.

Evaluación de la maduración dental.

La edad dental se determinó utilizando ortopantomografías digitales tomadas por un especialista utilizando la técnica estándar para la ortopantomografía en un modelo Soredex unidad Cranex Tome Ceph (Orion Corporation, Helsinki, Finlandia, PLANMECA MODELO PM 2002). Cada imagen de radiográfica se analizó

utilizando el mismo negatoscopio en condiciones de iluminación adecuadas. El desarrollo observado en los siete dientes de la arcada inferior izquierda, a excepción de la tercera molar, se registró siguiendo el método Demirjian.

Registro Clínico Odontológico-Radiográfico.

Los datos odontológicos se registraron en una Ficha Clínica Única (FCU), considerando las siguientes variables: CPO (cariados, perdidos, obturados/permanentes), ceo (cariados-extraídos-obturados/temporarios), número total de dientes, Higiene Oral (HO). Esta última variable fue evaluada según el Índice de Greene y Vermillion simplificado (1964) mediante la exploración clínica de rutina con luz artificial después de limpiar los dientes con un cepillo de dientes y secarlos.

Este índice de HO comprende el examen de seis superficies dentales (los primeros cuatros molares y el incisivo central izquierdo superior e inferior) que representan los segmentos anteriores y posteriores de la boca. Sólo las superficies dentales cubiertas con placa y/o cálculo se contabilizan para establecer la siguiente puntuación a nivel clínico:

0	Sin presencia de residuos o manchas.
1	Desechos blandos que cubren no más de 1/3 parte de la superficie dental o hay presencia de pigmentación extrínseca sin otros residuos, sin importar la superficie cubierta.
2	Desechos blandos que cubren más de 1/3 parte, pero menos de los 2/3 de la superficie dental expuesta.
3	Residuos blandos que cubren más de los 2/3 de la superficie dental expuesta.

Basados en la clasificación arriba mencionada, en esta investigación, se consideraron las categorías de Buena/Mala de HO: a- *Buena* cuando no se observó placa bacteriana ni tártaro en el incisivo central y primeros molares superiores en sus superficies vestibulares y el incisivo central inferior y primeros molares inferiores por sus superficies linguales; b-*Mala* cuando alguna de 2 o más condiciones no se cumplieron.

Por otra parte se evaluó el estado de inflamación gingival mediante el índice de salud gingival propuesto por Løe y Silnees (1963).

Durante todo el estudio se siguieron las directrices de las Declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio de la Asociación Médica Mundial, este mismo fue aprobado el comité de bioética del Hospital Regional Guillermo Grant Benavente y el comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Concepción Chile. Los pacientes oncológicos pertenecientes al Hospital Regional son atendidos por un odontopediatra dentro del mismo hospital, para el diagnóstico de caries y eventual tratamiento; la odontopediatra a cargo solicita exámenes de diagnóstico como radiografías, procesos que, por la demanda general, son muy lentos en la obtención. Los pacientes incluidos en este estudio obtuvieron esta prueba diagnóstica de forma particular y expedita para acceder así al diagnóstico. Con este estudio el paciente se benefició ya que, además de evaluar el estado de madurez dentaria, se entregó información adicional útil, como diagnóstico de caries, piezas incluidas no diagnosticadas, supernumerarios y patologías no observadas clínicamente, evaluación del desarrollo del seno maxilar y de los huesos maxilares y su relación con las piezas dentarias, entre otros. Asimismo, todos los padres y/o tutores fueron informados en forma verbal y escrita del estudio y sus características, se firmó un consentimiento informado previo al examen y además se solicitó el asentimiento verbal de los menores de edad para el examen clínico y radiológico.

ANÁLISIS DE EDAD DENTARIA

El grado de maduración dentaria, para cada pieza permanente del cuadrante inferior izquierdo, se evaluó según los estadios descritos por Demirjian (Demirjian et al., 1973) y a doble ciego (Tabla 7 y Fig.7). Cada radiografía se revisó en un mismo monitor de computador en una pieza semi-oscura, por un solo examinador, a iguales condiciones y se registró el estadio determinado en la FCU. Sobre la radiografía panorámica se valoran todos los dientes de la arcada inferior izquierda menos el tercer molar. La valoración se basa en un sistema de puntuación. Si faltaba alguno de los dientes que había que valorar, se incluyó en la valoración el diente del lado contrario, y se comparó una vez determinado el estadio según el esquema.

Tabla 7. Los estadios propuestos por Demirjian, 1973.

<i>Estadio</i>	<i>Unirradiculares</i>	<i>Multiradicales</i>
A	1. Puede verse el inicio de la calcificación en forma de cono, sin fusión en los puntos de calcificación.	1. Puede verse el inicio de la calcificación en forma de cono. No hay fusión entre los centros de calcificación.
B	1. Se observa fusión entre los centros de calcificación, delimitando el borde incisal.	1. Se observa fusión entre los centros de calcificación, delimitando la superficie oclusal.
C	1. Se ha completado la formación de esmalte incisal y se aprecia la extensión a cervical. 2. Puede verse el inicio de depósito dentinario. 3. El contorno de la cámara pulpar Tiene forma curvada a incisal.	1. Se ha completado la formación de esmalte oclusal y se aprecia la extensión a cervical. 2. Puede verse el inicio de depósito dentinario. 3. El contorno de la cámara pulpar es curvado a oclusal.
D	1. Puede observarse la formación de la corona hasta la unión amelocementaria. 2. El borde superior de la cámara se observa cóncavo a cervical y con forma de paraguas. 3. Una especula marca el comienzo de la formación de la raíz.	1. Puede observarse la formación de la corona hasta la unión amelocementaria. 2. El borde superior de la cámara se observa cóncavo a cervical y con forma trapezoidal 3. Una especula marca el comienzo de la formación de la raíz.
E	1. Las paredes de la cámara pulpar se muestran rectas y el cuerno es más marcado que en estadio anterior. 2. La longitud de la raíz es menor que la corona.	1. Es visible la formación inicial de la bifurcación radicular. Se aprecia una estructura calcificada semilunar 2. La longitud de la raíz es menor que la corona.
F	1. Las paredes de la cámara pulpar forman un triangulo isósceles con la forma final en forma de escudo. 2. La longitud de la raíz es igual o mayor que la corona.	1. Las raíces están bien definidas y terminan en forma de embudo. 2. La longitud de la raíz es igual o mayor que la corona.
G	1. Las paredes del conducto radicular son paralelas y el ápice está todavía abierto.	1. Las paredes del conducto radicular son paralelas y el ápice distal está todavía abierto.
H	1. El ápice del diente está totalmente cerrado. 2. La membrana periodontal tiene una anchura uniforme alrededor de toda la raíz.	1. El ápice del diente está totalmente cerrado. 2. La membrana periodontal tiene una anchura uniforme alrededor de toda la raíz

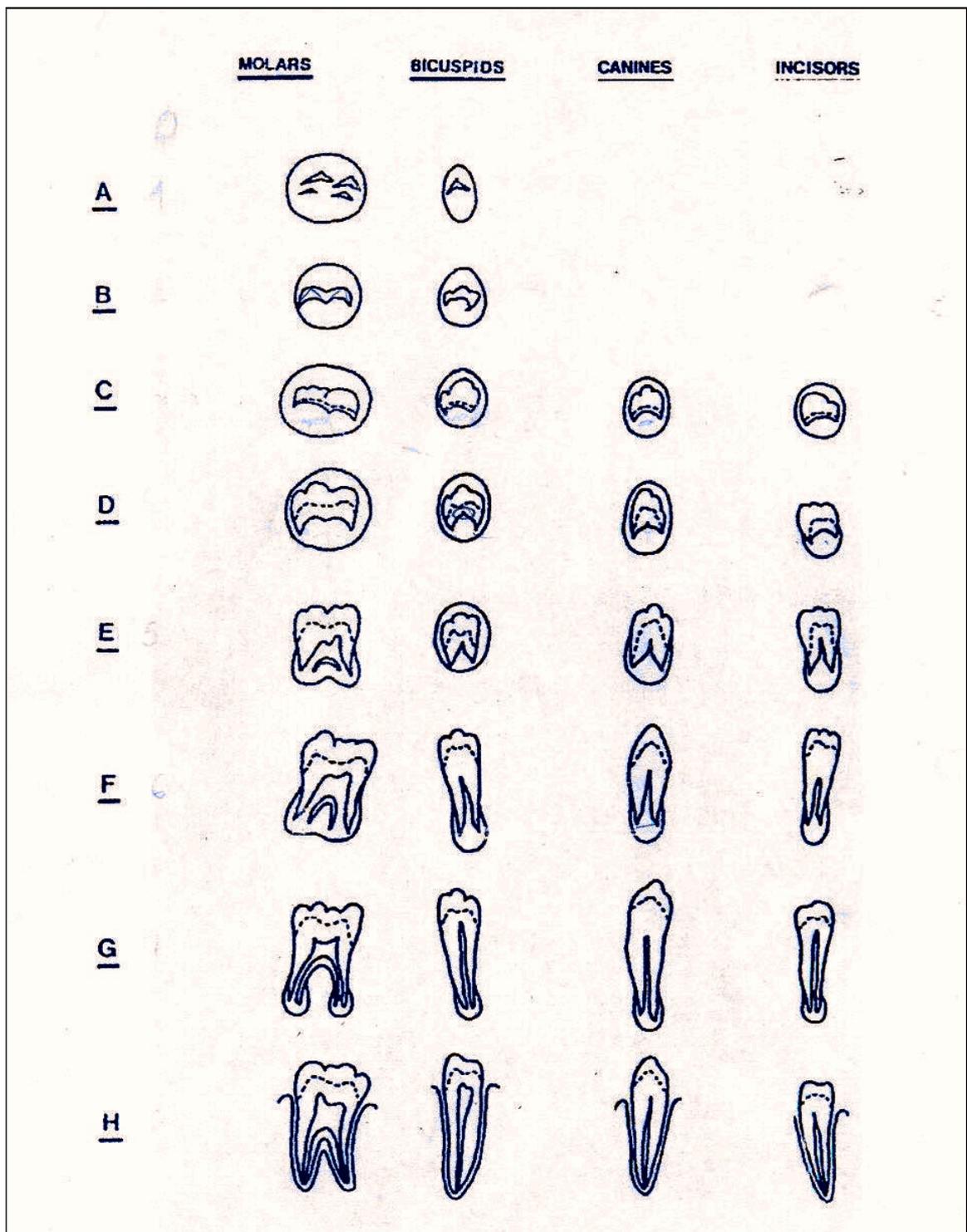


Figura 7: Estadios de desarrollo según Demirjian. Tomada de Demirjian et al., 1973.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron descriptos estadísticamente por su media / mediana / valores percentiles y desvío estándar para las variables edad cronológica y dental. En tanto que las variables categóricas fueron resumidas estadísticamente por sus frecuencias absolutas y relativas en porcentaje.

La comparación de proporciones de las variables categóricas fue realizada mediante prueba exacta de Fisher o Chi Cuadrado; en tanto para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon (no paramétrica). Se consideró para todas las pruebas un nivel de significación del 5%.

Para estudiar la asociación entre la edad dental y cronológica para cada género, tratamiento y la masa corporal (IMC), se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se aplicó el siguiente modelo de regresión lineal.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon$$

Donde,

Y_i = i-ésima observación de la edad dentaria (variable dependiente).

$x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{ki}$ = i-ésimo valor de la variable regresora edad cronológica.

β_0 = ordenada a la origen.

β_1 = coeficientes estimados para la edad cronológica.

ε_i = término de error aleatorio con distribución normal con $\mu = 0$ y σ^2 constante.

El análisis de datos se realizó con el programa R 2.15.1 software libre (www.r-project.org). Se probaron y corroboraron los supuestos de distribución de los errores (normal con $\mu = 0$ y σ^2 constante) para el modelo de regresión lineal.

Se adjudicó a cada diente una puntuación, según su estadio de desarrollo (Anexo 2). La suma de los puntos dio el valor de madurez. Un valor menor de la suma de puntos, determinó la edad dental y viceversa (Anexo 3). La escala de puntuación del grado de mineralización depende del tipo de diente y del género del paciente.

V. RESULTADOS

Del total de niños incluidos en este estudio 23 (46%) fueron de sexo femenino mientras que 27 (54%) fueron del sexo masculino. La población estudiada corresponde a beneficiarios del sistema de salud del sector público.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MÉDICAS DE LOS PACIENTES NIÑOS BAJO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Del total de niños, un 46% padecía LLA en tanto el resto (54%) presentó otro tipo de cáncer, siendo la Histiocitosis, el Linfoma de Hodking, y el Glioma Óptico los más prevalentes (8% de pacientes en cada uno de los tipos de cánceres mencionados) (Fig.8).

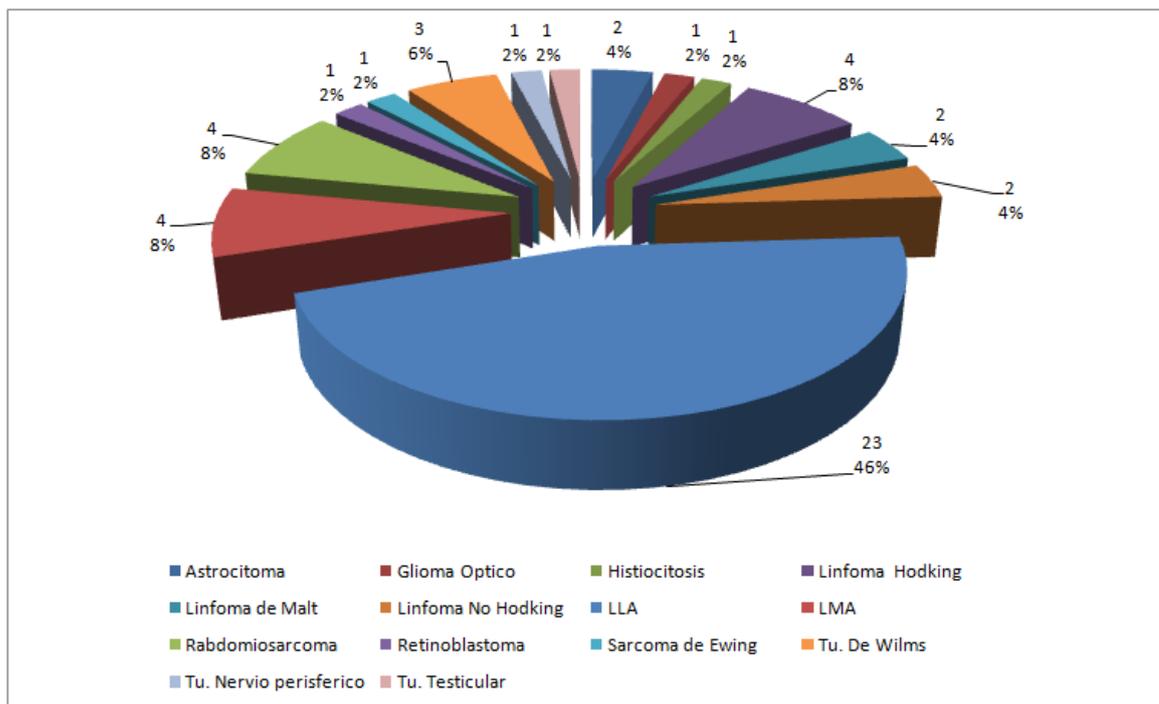


Figura 8. Frecuencias absolutas y relativas en porcentaje de niños con distintos tipos de cánceres.

En la Figura 9 se muestra la frecuencia absoluta de los diferentes tipos de cánceres en relación al sexo de los pacientes.

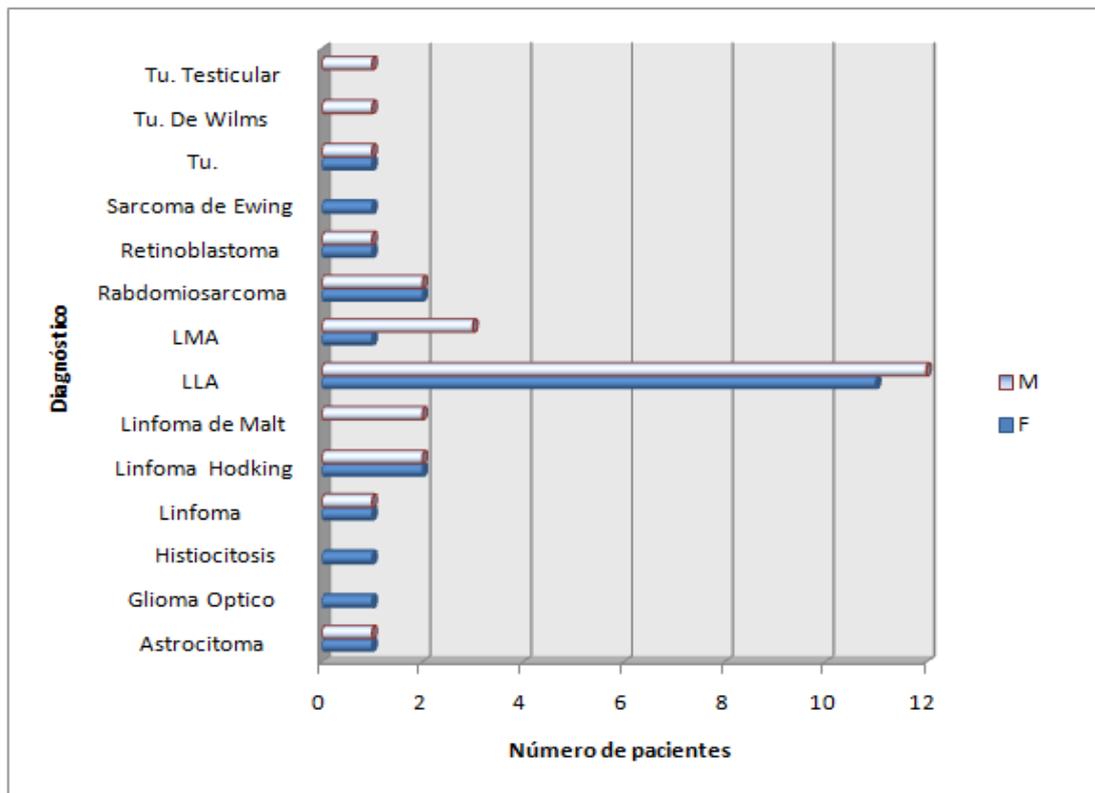


Figura 9. Número de pacientes con diferentes tipos de cánceres diagnosticados según sexo.

Considerando el tipo de terapia recibida en cada tipo de cáncer se observó un asociación significativa (Prueba Fisher, $p=0,0224$) entre el tipo de terapia y el tipo de cáncer, siendo mayor el porcentaje de niños que recibe quimioterapia y radioterapia cuando presenta algún tipo de cáncer diferente a LLA (Fig. 10).

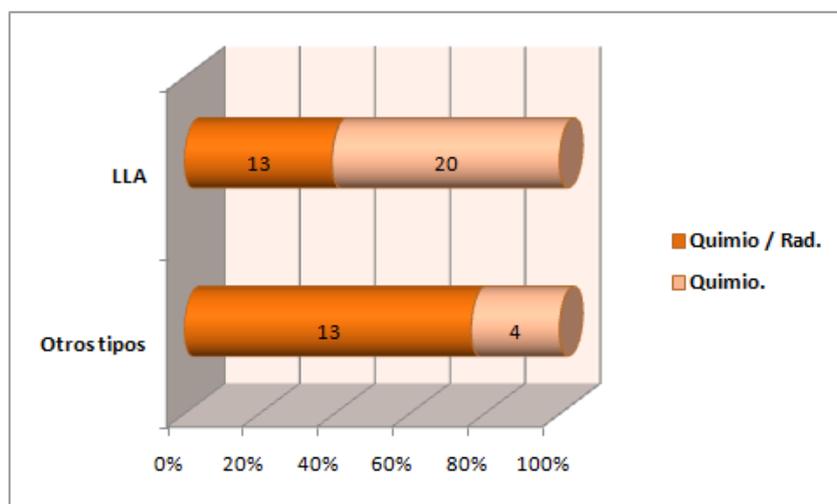


Figura 10. Frecuencia absoluta y relativa (%) de niños que reciben tratamientos de quimioterapia y radioterapia combinados o solo quimioterapia con diferentes tipos de cánceres

En relación a las medidas antropométricas se observó que el peso medio (percentil 50) fue de 40 kg en los varones y entre 30-35 kg en las niñas, no observándose diferencias significativas entre los niños que padecían otro cáncer y los que padecían LLA ($p=0,9028$ niños; $p=0,4231$ niñas). Igualmente, la altura no varió significativamente entre los niños que padecían diferentes tipos de cánceres y LLA ($p=0,4201$ varones; $p=0,8815$ niñas). (Tabla 8)

Tabla 8. Medidas antropométricas por sexo para LLA y otros tipos de cáncer

Género	Diag.	Medida	Media	E.E.	Mín.	Máx.	P(25)	P(50)	P(75)
Masculino	Otro cáncer	Peso(kg)	40,13	5,00	15,00	70,00	21,00	43,00	52,00
		Altura (m)	1,40	0,13	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00
	LLA	Peso(kg)	40,50	4,38	21,00	70,00	30,00	34,00	45,00
		Altura (m)	1,25	0,13	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00
Femenino	Otro cáncer	Peso(kg)	33,83	4,63	14,00	67,00	22,00	30,00	36,00
		Altura (m)	1,33	0,14	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00
	LLA	Peso(kg)	40,09	5,15	16,00	65,00	25,00	35,00	61,00
		Altura (m)	1,36	0,15	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00

Al considerar el tipo de protocolo de tratamiento PINDA, los valores de centralización de las distintas variables antropométricas medidas no mostraron diferencias significativas entre los mismos. Sin embargo, es notorio la amplitud de variación en el peso de los niños (Tabla 9).

Tabla 9. Valores resúmenes de medidas antropométricas en niños con diagnóstico de LLA u otro tipo de cáncer. IMC: índice de masa corporal. Valores $p < 0.05$ indican significación estadística. DE: desvío estándar.

Diag.	Medida	Quimioterapia			Quimioterapia y Radioterapia			Prueba de Wilcoxon <i>p</i> (2 colas)
		Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana	
Otro Cáncer	Peso (kg)	37,00	16,94	36,00	37,64	19,41	34,50	0,9999
	Altura (m)	1,38	0,51	1,00	1,36	0,50	1,00	0,8848
	IMC	19,66	3,91	19,37	19,39	5,59	19,64	0,6275
LLA	Peso (kg)	41,25	16,34	36,50	34,00	11,00	34,00	0,5222
	Altura (m)	1,35	0,49	1,00	1,00	0,00	1,00	0,2295
	IMC	20,33	3,44	20,03	19,72	2,82	18,34	0,5227

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES NIÑOS BAJO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

Se observó que aproximadamente del 78% de los niños con cáncer, que fueron tratados indistintamente con Q&R o Q, presentaron una mala HO (prueba χ^2 , p -valor = 0,000) (Fig.11).



Figura 11: Buena o mala higiene oral (HO) según tipo de cáncer y tratamiento PINDA. LLA: leucemia linfoblástica aguda, Q: quimioterapia; Q&R: quimio y radioterapia.

Un porcentaje significativamente menor de niños (13/50-26%; prueba χ^2 , $p=0,0237$) presentó anomalías dentarias, entre las cuales se pueden mencionar: acortamiento 8/13 (61,5%), microdoncia 1/13 (7,69%), supernumerarios 2/13 (15,4%) y taurodontismo 2/13 (15,4%). No se observaron condiciones patológicas gingivales en los niños.

Los valores medios de CPO y ceo de los niños con LLA sometidos a diferentes tipos de tratamiento PINDA mostraron diferencias significativas. Contrariamente, estos valores fueron similares en los niños que padecían otro tipo de cáncer bajo los dos tipos de tratamiento PINDA (Tabla 10).

Tabla 10. Valores resúmenes de los Índices CPO y ceo en niños con diagnóstico de LLA u otro tipo de cáncer. CPO: cariado-perdido-obturado dientes permanentes; ceo: cariadados-extraídos/obturados dientes temporarios. *Indica significación estadística, se comparan valores medios de los índices en niños sometidos a los diferentes tratamientos del protocolo PINDA.

Diag.	Índice	Quimioterapia			Quimioterapia y Radioterapia			Prueba de Wilcoxon
		Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana	$p(2\text{ colas})$
Otro cáncer	CPO	3,40	2,84	2,50	3,78	4,60	2,00	0,8352
	ceo	5,43	4,58	4,00	4,38	3,25	5,50	0,8163
LLA	CPO	1,29	1,99	0,00	5,50	2,12	5,50	0,0407*
	ceo	5,17	4,49	4,00	3,00	0,01	3,00	0,0407*

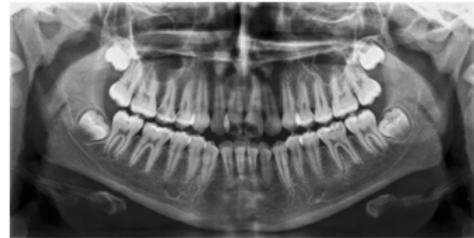
MADURACIÓN DENTARIA - CLASIFICACIÓN DE DEMIRJIAN

Se obtuvieron todas las edades dentarias correspondientes a los niños. En la Figura 12 se muestran diferentes ortopantomografías de niños de ambos géneros, según tipo de cáncer y tratamiento PINDA, en donde se puede observar que en los pacientes con LLA, ninguna de las niñas fue tratada con Quimioterapia & Radioterapia.

LLA



Paciente 4 Varón /Q



Paciente 48 Varón /Q+R



Paciente 10 Mujer /Q

OTRO CÁNCER



Paciente 11 Varón /Q



Paciente 50 Varón Q+R



Paciente 5 Mujer Q



Paciente 25 Mujer Q+R

Figura 12. Diferentes radiografías panorámicas de pacientes de ambos géneros, con diferentes modalidades de tratamiento PINDA. LLA: leucemia linfoblástica aguda, Q: quimioterapia; Q&R: quimio y radioterapia.

En la Fig. 13 se muestran los valores medios (mediana) de las edades dentales obtenidas por el método de Dermijian según género, tipo de cáncer y tipo de tratamiento. La edad media (mediana) cronológica en años de los niños fue de 11 (rango intercuartílico 5,9-13 años) y 9 años (rango intercuartílico 6,5-14,20 años) para los varones y mujeres respectivamente. En tanto el valor medio (mediana) de la edad dental en años de los niños fue de 10,70 años para los varones (rango intercuartílico 6,10–12,50 años) y 9,7 años (rango intercuartílico 6,80–14,60 años).

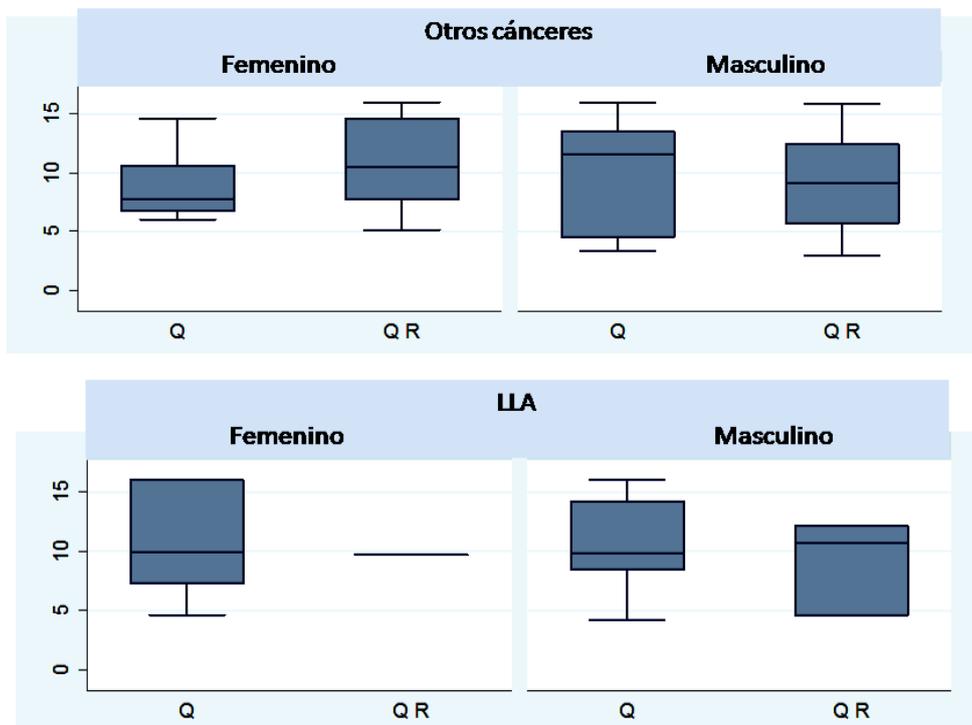


Figura 13. Gráfica de cajas de la edad dental según tipo de cáncer, tipo de tratamiento y género. Q: quimioterapia; QR: quimioterapia / radioterapia; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

En las Fig. 14 y 15 se muestran los valores de edad cronológica y dental para cada niño o niña incluido en este estudio.

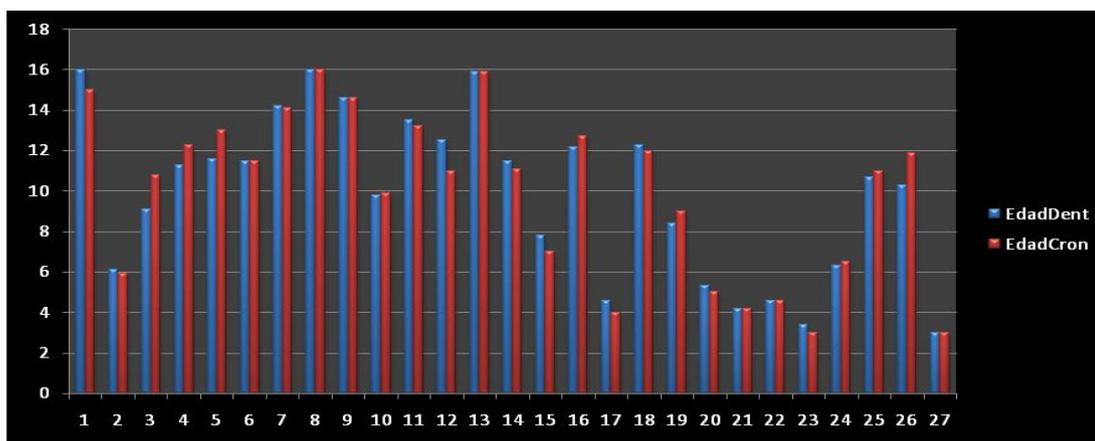


Figura 14. Gráfica de barras cuya altura representa el valor de la edad cronológica o dental para cada paciente de género.

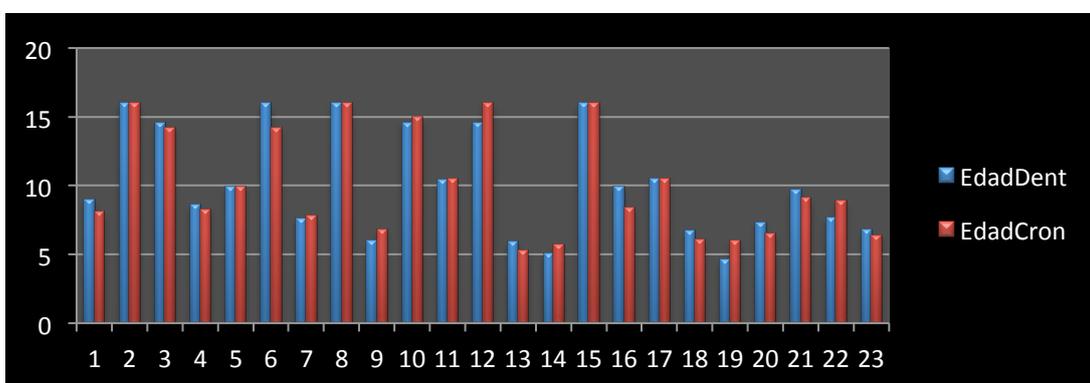


Figura 15. Gráfica de barras cuya altura representa el valor de la edad cronológica o dental para cada paciente de género.

No se observaron diferencias significativas entre la edad dental de niños tratados con quimioterapia sola o combinada con radioterapia (Tabla 11).

Tabla 11. Edad dentaria para pacientes con LLA (leucemia linfoblástica aguda) y otros cánceres por tratamiento oncológico.

Diagnóstico	Edad Dental (Mediana-en años)		Prueba de Wilcoxon p(2 colas)
	Q	Q+R	
Otros cánceres	10,50	10,00	0,9999
LLA	9,85	10,70	0,7486

RELACION ENTRE EDAD CRONOLÓGICA Y EDAD DENTARIA

La diferencia entre la edad cronológica y dental fue mayor a 0,5 de año. En cada género se observó que 10 de los varones (37.03%) y en 12 de las niñas (52.17%); sólo en 6 (12%) la diferencia llegó hasta 1 año (Fig. 16).

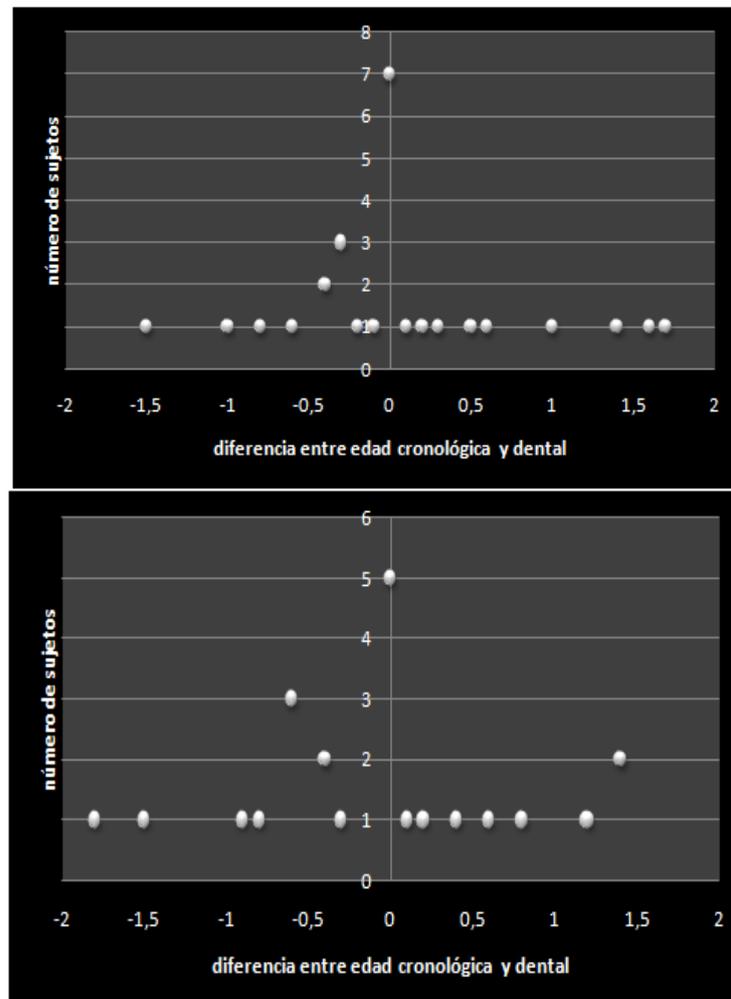
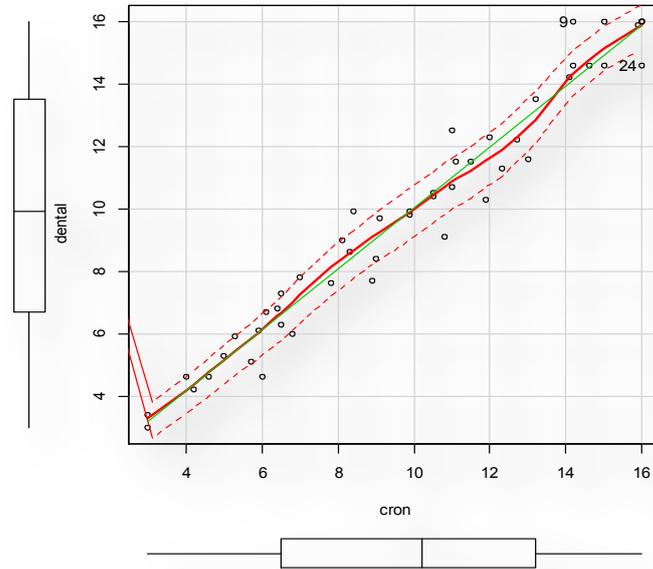


Figura 16. Frecuencia absoluta según género en relación a las diferencias entre edad cronológica y dental. *Superior*: género masculino; *Inferior*: género femenino.

La relación entre la edad dentaria y cronológica se evaluó, tanto, en el grupo entero como en cada género, tipo de cáncer, tipo de tratamiento y IMC. La relación entre la edad dentaria y cronológica fue altamente significativa, es decir que en general, la edad dentaria y la cronológica son similares (Fig.17).

A)



B)

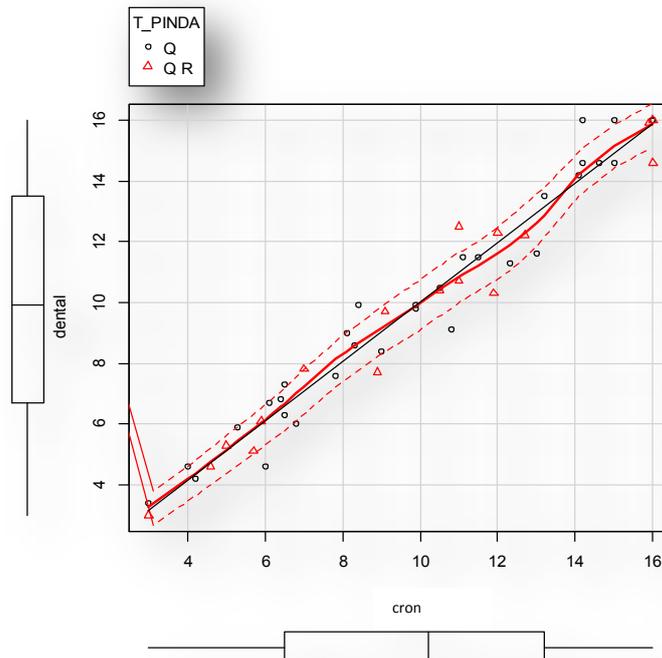


Figura 17. Gráfico bidimensional y Modelo Regresión Lineal edad cronológica= $\alpha + \beta$ edad dental **A)** sin particionar (**Edad cronológica=0.16+0.98 edad dental; p=0.0001**); **B)** particionado por Tipo de Tratamiento PINDA (**Edad cronológica=0.22+0.97 edad dental; p=0,0001 -quimioterapia y edad cronológica=0,01+1,01 edad dental; p=0,0001 -radioterapia y quimioterapia-**); Q: quimioterapia; Q&R: quimio y radioterapia. T_PINDA: tratamiento PINDA.

Sin embargo, cuando se estratificó por IMC y tipo de tratamiento, no en todos los grupos se observó una relación lineal. En el subgrupo Quimioterapia + Radioterapia/IMC \geq 23 la edad cronológica y dentaria no tienen una relación lineal (Fig.18); mientras que en los otros subgrupos si se observó una relación lineal entre ambas edades. Esto fue corroborado mediante el coeficiente de correlación de Pearson (Tabla 12).

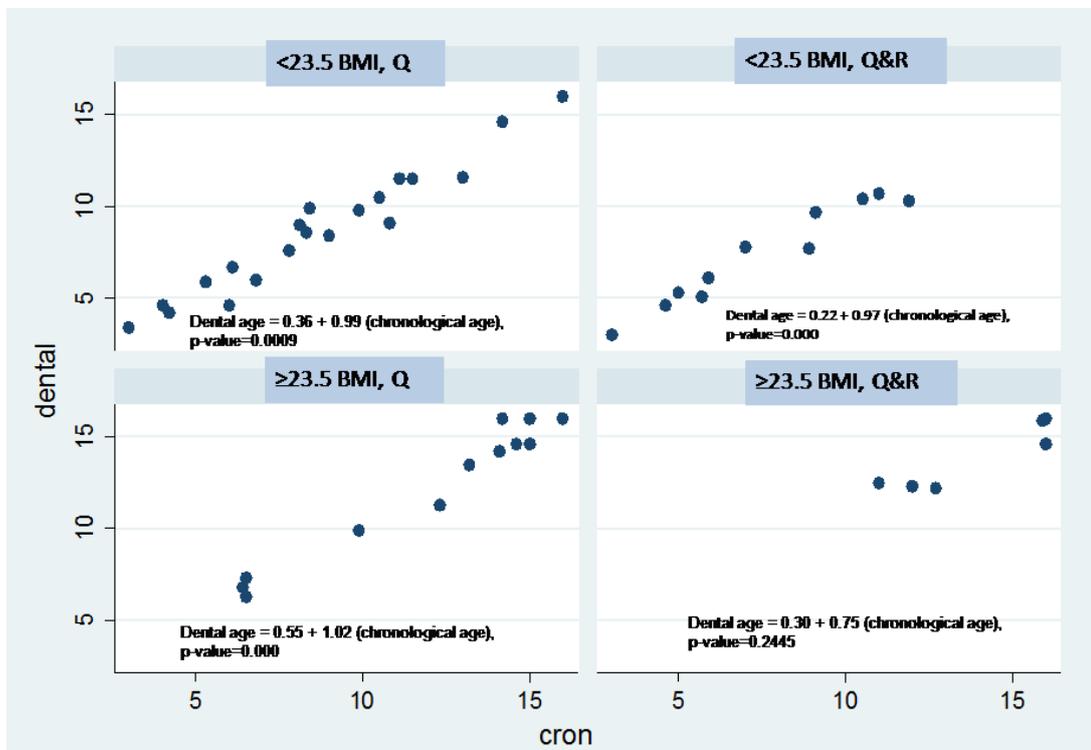


Figura 18. Gráfico bidimensional y modelo predictivo de edad cronológica y dental según índice de masa corporal (BMI. Del inglés *body mass index*) y tipo de terapia PINDA (Q: quimioterapia; R: radioterapia). Cron o chronological age: edad cronológica (años); dental/dental age: edad dental (años).

Tabla 12. Valores del coeficiente de Pearson para la relación edad dental vs cronológica particionada por tipo de protocolo PINDA y IMC

Estratos o Subgrupos	Edad dental vs. Cronológica	
	Coeficiente Pearson	p-valor
Quimioterapia+Radioterapia: < 23.5 IMC	0,92	0,000
Quimioterapia+Radioterapia: ≥ 23.5 IMC	0,67	0,090
Quimioterapia: < 23.5 IMC	0,98	0.000
Quimioterapia: ≥ 23.5 IMC	0,97	0,000

VI. DISCUSIÓN

A medida que se modifica la estructura demográfica y mejoran las condiciones socioeconómicas y educacionales de los países se produce una serie de cambios en sus perfiles epidemiológicos, proceso denominado "transición epidemiológica" (TE). La TE también evoluciona en fases, coincidentes con las fases de la transición demográfica (TD). En aquellas naciones que experimentan fases tempranas de TD (cuya población es predominantemente joven) los habitantes enferman y mueren principalmente de patologías transmisibles; por el contrario, en aquellas naciones que experimentan fases avanzadas de TD (cuya población es más envejecida y ha estado expuesta por un mayor período a una serie de factores de riesgo) los habitantes enferman y mueren principalmente a causa de enfermedades crónicas no-transmisibles como el cáncer (Albala & Vio 1995; Szot, 2003, Cerda et al., 2008).

El acceso de las personas a los servicios de salud en Chile está determinado por el tipo de seguro al cual están afiliados. En el año 2009 el 78,9 % de la población pertenecía al seguro público, FONASA (Fondo Nacional de Salud), y 13,04% a seguros privados (ISAPRE). De acuerdo a datos CASEN (Caracterización Socioeconómica Nacional), el sistema público ha tenido un incremento sostenido de sus beneficiarios desde el año 2003. La encuesta CASEN 2009 permite constatar que existen importantes diferencias regionales en la afiliación a un determinado sistema, verificándose la mayor tasa de afiliación a ISAPRE en Región Metropolitana (20% versus 13% del promedio nacional). (Reportes Estadísticos Comunes, 2012). Los pacientes atendidos en el Hospital Regional de Concepción pertenecen a pacientes del sector público de todos los tramos de FONASA.

Un alto porcentaje de los niños incluidos en este estudio fueron diagnosticados con LLA. Los últimos informes epidemiológicos sobre esta patología muestran que la misma se presenta tanto en los adultos como en niños, teniendo una mayor ocurrencia entre los 2 a 5 años de edad (Lauritano & Petruzzi, 2012).

El cáncer se caracteriza por ser dependiente de la edad, es decir, el riesgo crece a medida que ésta aumenta. Sin embargo, existen algunos tipos de cáncer en los cuales su magnitud afecta a grupos más jóvenes. Debe tenerse en cuenta que la magnitud de la casuística en las personas de menos edad, especialmente los menores de 30 años, es muy pequeña. Esto explica que pequeños cambios en el número de casos de un tipo tumoral provoquen cambios importantes en su

posicionamiento cuando se ordenan por magnitud de su número de casos (Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile 2012).

En el estudio se seleccionó una muestra de 50 participantes considerando la incidencia y los criterios de inclusión, la misma fue seleccionada en un período de un año. Otros autores han utilizado números muestrales similares para poblaciones incluso más grandes que la chilena; en estos trabajos los números variaron desde 36 hasta 73 pacientes (Nemeth et al., 2013; Oğuzet al., 2004; van der Pas-vanVoskuilen et al., 2010; Martín et al., 2008).

El *cáncer infantil* constituye un grupo heterogéneo de enfermedades oncológicas con etiología, diagnóstico y pronóstico muy variable. Aunque se trata de una patología infrecuente, en los países desarrollados el cáncer sigue constituyendo la segunda causa de muerte, para todos los grupos etarios poblacionales, después de los accidentes. Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha experimentado un importante progreso en el conocimiento y tratamiento del cáncer infantil, las cifras de supervivencia relativa rondan el 75%. Pese a todo, estos supervivientes son un grupo expuesto a riesgo de padecer una serie de alteraciones a medio o largo plazo tanto físicas como psicológicas, a consecuencia del cáncer y su tratamiento. Por todo ello, el estudio de su calidad de vida se ha convertido en un área emergente y de especial relevancia tanto científica como aplicada (Castellano et al., 2009).

Si bien no se pueden mencionar con contundencia una o varias causas que generen la leucemia mieloide aguda, se han mencionado factores genéticos, epigenéticos y medio ambientales; entre estos se pueden mencionar la edad de la madre, el peso al nacer, abortos anteriores al nacimiento del niño con la patología, consumo de alcohol, medioambiente con pesticidas, benzenos y algunos factores genéticos como ser portador de polimorfismos genéticos de genes asociados al metabolismo de carcinógenos (glutathione S-transferase –GST, NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), entre otros) (Pumala et al., 2013).

A nivel de *tejidos duros* en cavidad bucal, la población estudiada no presentó un porcentaje elevado de alteraciones de tamaño, forma o número. Sin embargo algunos autores han descrito trastornos morfológicos dentales, como agenesia, microdoncia, raíces cortas y defectos del desarrollo en el esmalte y la dentina, se observaron con mayor frecuencia en niños con LLA en comparación con los controles sanos (Rosenberg et al., 1987; Javed et al., 2012).

Antes de 1990 los datos sobre la presencia de *caries* en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia eran limitados y contradictorios. Algunos estudios informan la incidencia de aumento de caries o cambios en la actividad de caries (Kung et al., 2015). Los pacientes que han recibido radioterapia de cabeza y cuello, a posterior sufren xerostomía causada por daño a las glándulas salivales como consecuencia de la radiación. Este hecho hace que este tipo de pacientes presenten una mayor predisposición al desarrollo de caries (Rosenberg et al., 1990).

Un estudio longitudinal sobre el estado de salud bucal de supervivientes de cáncer infantil demostró que, estos pacientes, presentaban una mala salud bucal en relación a los controles y que la higiene oral sería un factor crítico para esta condición (Nemeth et al., 2013).

En relación al *estado de salud oral* en niños con LLA el estado gingival y experiencia de caries dental autores como Hegde et al., 2011 evaluaron la capacidad antioxidante total de la saliva no-estimulada. Estos investigadores estiman que existe un deterioro del estado de salud oral, el estado gingival y una mayor experiencia de caries dental en niños leucémicos; probablemente por una reducción en la velocidad de flujo salival, alteración del pH salival y a modificaciones de los niveles de antioxidantes salivales totales en niños leucémicos en comparación con un grupo control. En concordancia con este estudio, observamos en general un alto porcentaje significativo de niños que presentaron mala HO. Contrariamente un estudio (Nasim et al., 2007) menciona que los niños con LLA presentaron mejor estado de HO. Estos autores explicaron este hallazgo por el régimen de seguimiento del estado de salud bucal al que los niños estaban incluidos durante los protocolos de tratamiento del cáncer. En nuestra población estos protocolos no están establecidos, no se especifican pautas de tratamiento hospitalario como deberían ser los cuidados dentales específicos para los niños que se encuentran en control post tratamiento de cáncer. Los pacientes incluidos en esta investigación no estaban necesariamente siendo atendidos o controlados por un dentista para recibir tratamiento o protocolos preventivos.

En nuestro estudio los parámetros gingivales, a pesar de la mala higiene oral, eran buenos. Esto se contrapone a estudios en relación al *estado periodontal* en que se ha observado una mayor gingivitis en niños con LLA, en comparación con los niños de grupo de control, a pesar de presentar mejor higiene oral (Nasim et al., 2007). En adición, varios autores han encontrado que las condiciones

inflamatorias periodontales como gingivitis y también la mucositis oral fueron significativamente mayores en los niños con LLA en comparación con los controles sanos (Javed et al., 2012). Es conocido que la mucositis oral es una condición caracterizada por lesiones ulcerativas en la mucosa oral de pacientes bajo radioterapia o quimioterapia. La prevención y el control de estas lesiones, en general, es de suma importancia para el pronóstico del cáncer, ya que las mismas, dada su sintomatología hace que el paciente pueda discontinuar de modo permanente o temporario el tratamiento oncológico (Campos et al., 2014).

La *caries dental* es una enfermedad común entre pacientes tratados por cáncer. Una revisión bibliográfica de 19 estudios estimó que la prevalencia ponderada de la *caries dental* fue de 37,3% en pacientes que recibieron únicamente quimioterapia, 24% en pacientes post-radioterapia y de 21,4% post-quimio y radioterapia en conjunto (Hong et al., 2010). Nuestro estudio muestra índices de CPO y ceo bajos, tanto para LLA como para otros cánceres. Los valores medios de CPO que observamos fueron 1,29 para controles de LLA con tratamiento de quimioterapia y de 3,4 para otros cáncer, incluso cuando los pacientes estaban sometidos a ambas terapias no alcanzaban valores superiores a 5,5. Estos valores son más bajos que los citados en la literatura científica para los pacientes que han recibido terapia antineoplásica y que, en general, describen promedios de CPO de hasta de 9,19; aún en pacientes que se encontraban en control post tratamiento de quimioterapia los valores medios observados variaban entre 4,5 y 17,01 (Epstein et al., 2012; Avsar et al., 2007; Cubukcu & Sevindir, 2008; Duke & Campbell, 2005; Pow et al., 2003; Schwarz et al., 1999; Sonis et al., 1995; Pajari et al., 1995).

Por el contrario en piezas temporales de los pacientes de este estudio, encontramos índices de caries más altos (5,43 en otros cáncer y de 5,17 en LLA) en contraposición a la literatura que muestra valores de ceo en general más bajos (3,23) para los pacientes que han recibido terapia antineoplásica, independientemente del tipo de tratamiento (Cubukcu & Sevindir, 2008).

Los valores de CPO o ceo variaron significativamente en los niños que padecían LLA, no así en los que presentaban otros tipos de cánceres diferente a LLA. No se han reportado en la literatura científica variaciones de CPO/ceo en niños con diferentes esquemas de terapia oncológica, sin embargo autores como Javed et al., 2012 relacionaron el incremento de caries en niños con LLA con una

tasa de flujo salival reducida, lo que los hace más susceptibles a la caries dental en comparación con niños sanos.

Se han planteado numerosos *métodos para el estudio de la maduración dentaria*; y su consecuente aplicación en establecer la edad dentaria de niños que no padecen ninguna patología. La mayoría de los métodos se fundamentan en análisis radiográficos (Maber et al., 2006; Bolaños et al., 2000; Bolaños et al., 2003; Bosmans et al., 2005; Cameriere et al., 2004; Cameriere et al., 2008; Liversidge et al 2003; Azrak et al., 2007; Cardoso, 2007). Sin embargo el método de desarrollado por Demirjian presenta algunas ventajas en cuanto a la técnica en relación a los otros (Demirjian et al., 1973; Demirjian & Goldstein 1976; Dhanjal et al 2006; Maber et al 2006). Las ventajas que se pueden mencionar del método de Demirjian son: **a)** se basa en el análisis de radiografías panorámicas, permitiendo la recolección de un mayor número de datos con menor dosis de radiación, así como una estandarización más fiable de la proyección que en radiografías intra-orales; **b)** se aplica el análisis de los cambios morfológicos del diente y no proporciones o distancias, por lo que el tipo de ortopantomógrafo, las variaciones en la geometría de la proyección o la magnificación no influyen en el resultado; **c)** permite una buena reproducibilidad; **d)** es uno de los métodos más ampliamente utilizados tanto en clínica como en investigación, lo que permite la comparación con un mayor número de estudios; **e)** en cuanto al análisis de la edad dentaria diversos estudios han comparado este método con otros similares y han encontrando que Demirjian era el método más exacto y preciso.

La evaluación de la *maduración dentaria según Demirjian en distintas poblaciones* europeas de niños normales mostró que la maduración dentaria fue más avanzada en niños finlandeses, noruegos, ingleses, alemanes, belgas, holandeses, polacos, españoles, serbios, macedonios en comparación con la muestra originaria franco-canadiense de Demirjian. (Cruz-Landeira et al., 2010; Leurs et al., 2005; Rózyło-Kalinowska et al., 2008; Rózyło-Kalinowska et al., 2010; Chaillet & Demirjian, 2004; Willems et al., 2001; Mitchell et al., 2009; Liversidge et al., 2001; Liversidge et al., 1999; Nykänen et al 1998; Nyström et al., 2007; Ambarkova et al., 2014; Djukic et al., 2012; Feijoo et al., 2012; Urzel & Bruzek, 2013).

Estudios en poblaciones asiáticas como la población india e iraní determinaron que los estándares originales propuestos por Demirjian para el cálculo de la edad dentaria son válidos para su muestra. (Hedge & Sood, 2002; Abesi et al.,

2013). El resto de los autores que analizan la edad dentaria encuentran diferencias significativas entre la edad cronológica de su muestra y la edad dentaria estimada según Demirjian, como por ejemplo en poblaciones de China, Korea, Malasia, (Chen et al., 2010; Davis & Hagg 1994; Lee et al., 2008; Mani et al., 2008), apuntando la mayoría (excepto Lee et al., 2008) a que sus poblaciones presentan una maduración dentaria más avanzada en comparación a la población franco-canadiense estudiada por Demirjian. Otros estudios en poblaciones iraníes y turcas no fueron concluyentes y estiman que las diferencias dependen de la característica de la población bajo estudio (Bagherpouret al., 2010; Tunc & Koyuturk, 2008; Celik et al., 2014; Altunsoy et al., 2014). Por otra parte, un estudio iraní mostró diferencias entre poblaciones del país, que según los autores se deberían a aspectos del clima, la temperatura y la altitud (Cantekin et al., 2014).

Estudios en poblaciones australianas y neozelandesas (Flood et al., 2013; Farah et al., 1999) encuentran una alta correlación entre los datos aportados por Demirjian y su población. A pesar de ello los autores afirman que existen diferencias poblacionales que justificarían la individualización de los datos (McKenna et al 2002; Peiris et al 2009). Los niños australianos presentaron una maduración más tardía con respecto a franco-canadienses por debajo de los 15 años. Otros autores encuentran en su análisis que los niños presentan una maduración más temprana que las niñas, siendo significativa la diferencia en los estadios E y F. (Meinl et al., 2007; Flood et al., 2013).

Los estudios en poblaciones africanas y americanas, principalmente latinoamericanas, son muy escasos. Recientemente, en una población nigeriana, se observaron diferencias de la edad dentaria calculada por Dermijian (Ifesanya & Adeyemi, 2012) y la que presentaba esa población. En tanto, en una población saudí, aplicando el método Demirjian, se observó que utilizando estándares canadienses franceses existen diferencias significativas y que en general el método de Dermijian sobre-estima la edad (Al-Emram, 2008; Baghdadi, 2013).

Como más arriba se mencionó, existen pocos estudios que analicen la maduración o la edad dentaria aplicando los estándares de Demirjian en poblaciones de origen americano. Estudios en la población canadiense de origen no francesa (Loevy & Goldberg, 1999) y población brasileña (Eid et al., 2002, Germano et al., 2010) coinciden en que ambas poblaciones presentan una maduración dentaria más avanzada con respecto a la población franco-canadiense

estudiada por Demirjian. Contrariamente un estudio (Cruz-Landeira et al., 2010) que comparó las poblaciones de Venezuela y España mostró que el método de Demirjian infra-estima la edad cronológica real de la población venezolana amerindia estudiada. Sin embargo, otro estudio en Venezuela encuentra que Demirjian es un método aceptable para dicha población. (Medina & Blanco, 2014).

En relación a la población chilena y, en especial, a la originaria de la ciudad de Concepción, en una investigación llevada a cabo por nuestro equipo, corroboramos que existe una alta correlación entre la edad cronológica y la estimada por Demirjian, por lo cual verificamos que este método es aplicable a la población chilena. Además, se comprobó que el grado de correlación entre edad cronológica y edad dentaria para el género femenino y masculino es también confiable cuando se estima por este método (aunque ligeramente superior en niñas) (Pérez et al., 2010).

El *método de Demirjian se ha utilizado también en pacientes con patologías de base*. Un estudio en niños finlandeses apoya el concepto de que el retraso en la edad dental y de la edad ósea es una característica importante en los niños VIH (virus inmunodeficiencia humana)-positivos. Por lo que es importante tener en cuenta la edad dental y la edad ósea como variables para el diagnóstico de retraso del crecimiento en niños VIH-positivos (Kumar et al., 2014). En personas con neurofibromatosis 1, se observó que la edad dentaria no se modificó en los pacientes que padecían esta patología (Jääsaari et al., 2012). Aunque en personas con síndromes como Crouzon, y Apert se observó un retraso significativo en la maduración dental (Reitsma et al., 2014), como también en pacientes que presentaban bajo peso (Kumar et al., 2013).

En relación al cáncer infantil y el desarrollo dentario, este último proceso se ve impactado por el aumento en las tasas de supervivencia posterior a los tratamientos oncológicos. En nuestro estudio la asociación entre la edad cronológica y dental fue altamente significativa, aunque no se observó una relación lineal entre la edad cronológica y edad dental cuando fueron considerados el IMC y el tipo de tratamiento oncológico como estratos.

Se ha pensado que la aplicación de radioterapia y quimioterapia causa daño a los tejidos de la mucosa oral, hueso alveolar y los dientes en sí mismo. La cavidad oral es una fuente potencial de complicaciones de corto y largo plazo en la terapia oncológica; se ha analizado por ejemplo la caries dental, gingivitis, pero existen

pocos estudios científicos sobre el desarrollo de la dentición y la demora en su erupción, que también se pueden ver modificados por el tratamiento oncológico. Se conoce que si el niño tiene pocos años de vida durante el tratamiento antineoplásico mayor es el deterioro en el desarrollo facial y dental. Esto apoya la idea de que la reducción de la altura facial inferior encontrado en niños con trasplante de células hematopoyéticas es principalmente un resultado del desarrollo dental deficiente y que la corta edad es un factor de riesgo para los trastornos más graves (Vesterbacka et al., 2012). Además, otros investigadores han observado que la maduración del esqueleto se asocia con etapas de la calcificación dentaria (Sukhia & Fida, 2010). Como antes se mencionó demostramos que el rango entre la edad cronológica y dental es similar en niños normales, y que el grado de correlación para cada sexo también es significativa (Pérez et al., 2010); además en un estudio actual se observó una asociación altamente significativa entre la edad cronológica y dental, medida por el método de Demirjian, sin considerar los distintos tipos de cánceres o estratificando por distintos tipos de cáncer y distintas líneas de tratamiento oncológico (Pérez et al., 2015). En otros estudios en que se ha analizado el desarrollo dental mediante radiografías panorámicas de 42 niños entre 5 y 12 años, tratados por LLA comparados con 46 niños sanos, se encontró una diferencia significativa entre la edad cronológica y dental de los pacientes sometidos a la terapia antineoplásica concluyendo que la esta terapia puede interferir en la madurez dental de los pacientes tratados por cáncer infantil, principalmente por interferir en la formación dental y desarrollo de las raíces (Vasconcelos et al., 2009).

Otros autores relacionaron la edad ósea y dental en pacientes tratados por LLA, en donde observaron que, de 73 pacientes, la edad ósea fue normal en 61 (83,6%), alterada en 10 (16,4%), y que la edad dental fue normal en 41 (56,9%), retrasada en 8 (11,1%), y avanzado en 23 (31,9%) (Martin et al., 2008).

En este estudio observamos un bajo porcentaje (13; 26%) de niños con alteraciones morfológicas de los dientes. Un número de factores conocidos, tales como trauma, enfermedades, y tratamiento de oncología (quimioterapia y radioterapia), puede afectar el desarrollo de los dientes antes de completar la formación y calcificación (Vasconcelos et al., 2009). Varios reportes científicos han demostrado que la quimioterapia y/o radioterapia pueden afectar el desarrollo craneofacial y dental cuando los niños tratados tienen menos de 5 años de edad y los niños tienen alto riesgo de anomalías dentales de desarrollo cuando son expuestos a

dosis acumulativas de agentes alquilantes o radioterapia si la dosis es > 20 Gy (Kaste et al., 2009). En concordancia con nuestras observaciones, otros investigadores han demostrado que pacientes oncológicos sometidos a este tipo de tratamiento pueden presentar anomalías dentarias como agenesia y/o microdoncia en segundos premolares y molares, y que dependen de las dosis de quimioterapia y edad en la que se somete al paciente (Nishimura et al., 2013). Además, Childs et al. han observado un fracaso en la erupción de los dientes permanentes y caries dental en niños con rhabdomyosarcoma parameningeo y sometidos a tratamiento de radioterapia de protones (Childs et al., 2012).

Wise describió la erupción del diente como un evento localizado y controlado por genes específicos; asimismo los tejidos que rodean el diente no erupcionado pueden regular la expresión génica, ya sea estimulando o disminuyendo la cascada de señales que permiten el proceso de desarrollo y erupción dental, y que está relacionado a momentos críticos de la osteoclastogénesis y la osteogénesis (Wise, 2009). Factores tales como la etnia, el sexo y la edad pueden influir en el proceso de maduración y erupción de los dientes. Nuestros resultados demostraron que la edad dental no estaba correlacionada con la edad cronológica en el grupo de niños tratados con radio y quimioterapia cuando se consideraron características antropométricas como el IMC como variables confundentes. Investigaciones basadas en diseños longitudinales compararon la tasa de aumento en el IMC en niños que sobrevivieron a LLA, y que alcanzaron la talla final sometidos a distintos esquemas terapéuticos antineoplásicos, con un grupo que no padeció cáncer. Estos investigadores observaron que los niños que fueron tratados con radioterapia presentaban un mayor tasa de ganancia de IMC comparada con los que solo fueron tratados con quimioterapia (Garmey et al., 2008).

Sin embargo, sólo unos pocos estudios han sido realizados para examinar los efectos de la situación nutricional en el momento de la maduración de los dientes permanentes. Must et al. (2012) mostraron que la erupción del diente se produce antes en los niños obesos que los niños no obesos durante el período de dentición mixta y que es independiente del sexo, edad y etnia.

Es conocido que el diente es un órgano complejo y que su desarrollo es un proceso controlado por una red de eventos celulares y moleculares (genéticos) que se suceden contemplando tiempo y espacio. Estos eventos producen la diferenciación de células pluripotenciales a células dentales. Las alteraciones de los genes que

participan en este evento afectan el desarrollo del diente y de otros órganos ectodermales (Wise et al., 2009). Actualmente se conoce que la nutrición es uno de los eventos epigenéticos que pueden interferir en la expresión de genes normales o mutados. Estas modificaciones genéticas son heredables y potencialmente reversibles y no requieren de cambios (mutaciones) en la secuencia de ADN. El principal control epigenético en los mamíferos es la metilación del ADN, modificación de las histonas y el silenciamiento del ARN. La potencial reversibilidad de estos cambios epigenéticos sugiere que los mismos podrían ser modulados por la nutrición o componentes bioactivos de los alimentos que se consumen a diario (Supic et al., 2013). Mack et al. (2013) estudiaron un grupo de niños con sobrepeso u obesos sometidos a tratamiento ortodóncico, y aplicando modelos de regresión lineal y regresión logística, observaron que para la edad dental, el coeficiente para los percentiles de IMC fue de 0,005 años por cada 1 unidad de incremento de la edad; es decir que se debería considerar el IMC para evaluar el estado de crecimiento de niños o adolescentes ya que según la condición nutricional puede afectar el desarrollo dental. Por lo tanto, estudios adicionales, en una muestra más grande, son necesarios para investigar la influencia del IMC sobre la erupción y/o maduración de los dientes en los niños con cáncer y bajo tratamiento oncológico.

VII. CONCLUSIONES

A partir de nuestro estudio podemos concluir que:

1. Los resultados mostraron que el índice CEO y ceo fue bajo en niños, bajo quimioterapia o en la combinación de este último tratamiento con radioterapia.
2. Además, estos niños, presentan una deficiente higiene oral en gran porcentaje; aunque buenos índices de salud gingival en niños sobrevivientes al cáncer a largo plazo.
3. En niños con cáncer, bajo tratamiento de quimio o radioterapia confirmamos que, en general, la edad dental es un indicador de edad cronológica.
4. Sin embargo en niños con cáncer y bajo terapia oncológica otras variables como el IMC pueden influir en la edad dental.
5. En el contexto de este estudio se pudo observar que la edad dental es un indicador de la edad cronológica, pero que otras variables, como el índice de masa corporal, podrían ser factores de confusión en los niños con cáncer.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abesi F, Haghanifar S, Sajadi P, Valizadeh A, Khafri S (2013). Assessment of dental maturity of children aged 7-15 years using demirjian method in a selected Iranian population. *J Dent (Shiraz)* 14(4): 165-169
- Al-Emran S (2008). Dental age assessment of 8.5 to 17 Year-old Saudi children using Demirjian's method. *J Contemp Dent Pract* 9(3):64-71
- Albala C, Vio F (1995). Epidemiological transition in latin America: the case of Chile. *Public Health* 109: 431-442
- Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2006). *Introducción a la Biología Celular*. Ed Panamericana. Buenos Aires.
- Altunsoy M, Nur B, Akkemik O, Ok E, Evcil M (2014). Applicability of the Demirjian method for dental age estimation in western Turkish children. *Acta Odontol Scand* 14: 1-5
- Ambarkova V, Galić I, Vodanović M, Biočina-Lukenda D, Brkić H (2014). Dental age estimation using Demirjian and Willems methods: cross sectional study on children from the Former Yugoslav Republic of Macedonia. *Forensic Sci Int* 234:187.e1-187.e7
- Arceguet E, Sivestro C, Hidalgo P (1990). Estudio del desarrollo de la dentición permanente. *Rev Fac Odontol Univ Nac Córdoba* 18(1 y 2): 9-22
- Avsar A, Elli M, Darka O, Pinarli G (2007) Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:781–789
- Azevedo Ade C, Alves NZ, Michel-Crosato E, Rocha M, Cameriere R, Biazevic MG (2015). Dental age estimation in a Brazilian adult population using Cameriere's method. *Braz Oral Res* 29(1)
- Azrak B, Victor A, Willershausen B, Pistorius A, Hörr C, Gleissner C (2007). Usefulness of combining clinical and radiological dental findings for a more accurate noninvasive age estimation. *J Forensic Sci* 52(1):146-150
- Baghdadi Z (2013). Dental maturity in saudi children using the demirjian method: a comparative study and new prediction models. *ISRN Dent*2013:390314
- Bagherpour A, Imanimoghaddam M, Bagherpour MR, Einolghozati M (2010). Dental age assessment among Iranian children aged 6-13 years using the Demirjian method. *Forensic Sci Int.* 197 (1-3): 121.e1-121. e4

- Bañon RM (2001-2002). La determinación de la edad en individuos jóvenes indocumentados. Problemática médico forense. Actividades formativas. 351-373.
- Bashkar S. Histología y embriología bucal de Orban. 11a ed. México: Editorial Prado; 2000 pp: all
- Bègue-Kirn C, Ruch JV, Ridall AL, Butler WT (1998). Comparative analysis of mouse DSP and DPP expression in odontoblasts, preameloblasts, and experimentally induced odontoblast-like cells. *Eur J Oral Sci* 106 (1):254-259
- Bei M (2009). Molecular Genetics of Tooth Development. *Curr Opin Genet Dev* 19(5): 504–510
- Bhatt VR, Vose JM (2014). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 28 (6): 1073-1095
- Bolaños MV, Manrique MC, Bolanos MJ, Briones MT (2000). Approaches to chronological age assessment based on dental calcification. *Forensic Sci Int* 110(2): 97-106
- Bolaños MV, Moussa H, Manrique MC, Bolaños MJ (2003). Radiographic evaluation of third molar development in Spanish children and young people. *Forensic Sci Int* 133(3): 212-219
- Bosmans N, Ann P, Aly M, Willems G (2005). The application of Kvaal's dental age calculation technique on panoramic dental radiographs. *Forensic Sci Int* 153(2-3): 208-212
- Brenner AK, Reikvam H, Lavecchia A, Bruserud O (2014). Therapeutic Targeting the Cell Division Cycle 25 (CDC25) Phosphatases in Human Acute Myeloid Leukemia The Possibility to Target Several Kinases through Inhibition of the Various CDC25 Isoforms. *Molecules* 19 (11): 18414-18447.
- Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K (2005). Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Investigation* 1: 60–75.
- Butler WT (1998). Dentin matrix proteins. *Eur J Oral Sci* 106 (1): 204-210.
- Brunotto M, Zarate AM, Barra JL, Malberti A (2009). Graph models for phenotype and genotype association between oral mucosa and submandibular gland tumorigenesis in rat. *J Oral Pathol Med* 38(5): 463-469

- Brunotto M, Zarate AM, Kohan R y otros. *Biología Celular en Odontología*. Ed Facultad Odontología UNC; 2014: 1-134
- Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M (2004). Precision and reliability of pulp/tooth area ratio (RA) of second molar as indicator of adult age. *J Forensic Sci* 49 (6): 1319-1323
- Cameriere R, Ferrante L, Liversidge HM, Prieto JL, Brkic H (2008). Accuracy of age estimation in children using radiograph of developing teeth. *Forensic Sci Int* 176(2-3): 173-177
- Campbell M (2005). Desarrollo de la Oncología Pediátrica en Chile. *Rev PedElec* 2(2): 1-4
- Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ (2014). Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2(3):337-340
- Cantekin K, Ercan Sekerci A, Peduk K, Delikan E, Ozakar İlday N, Demirbuga S, Miloglu O (2014). Dental age assessment for different climatic regions. *Am J Forensic Med Pathol* 35(3): 197-200
- Cardoso HF (2007). Accuracy of developing tooth length as an estimate of age in human skeletal remains: the deciduous dentition. *Forensic Sci Int* 172(1):17-22
- Castellano C, Blasco T, Oller A, Pérez Campdepadrós M, Sánchez de Toledo J, Capdevila L (2009). Calidad de vida en adolescentes supervivientes de cáncer infanto-juvenil. *Medicina Clínica (Barc)* 133 (20): 783 – 786
- Celik S, Zeren C, Celikel A, Yengil E, Altan A (2014). Applicability of the Demirjian method for dental assessment of southern Turkish children. *J Forensic Leg Med* 25: 1-5
- Cerda J, Romero M, Wietstruck M (2008). Mortalidad por cáncer infantil en Chile. Modelo de transición epidemiológica en la infancia *Rev Chil Pediatr* 79 (5): 481-487
- Chaillet N, Demirjian A (2004). Dental maturity in South France: A comparison between Demirjian's method and polynomial functions. *J Forensic Sci* 49(5): 1059-1066
- Chang F, Lee J, Navolanic P, Steelman L, Shelton J, Blalock W, Franklin R, McCubrey J (2003). Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle

- progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 17: 590–603
- Chen J, Guo J, Zhou J, Liu R, Chen T, Zou S (2010). Assessment of dental maturity of western Chinese children using Demirjian's method. *Forensic Science International* 197: 119.e1–119.e4
- Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM (2012). Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(2): 635-642
- Ciftci E, Demirsoy U, Anik Y, Gorur G, Corapcioglu F, Demir H (2015). Staging and evaluation of neoadjuvant chemotherapy response with 18F-FDG PET/CT in NUT-midline carcinoma in a child: A case report and review of the literature. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 34 (1): 53-55
- Clampton C W. Physiologic age, a fundamental principle (1908). *Amer Phys Educ Rev* 13:3-6
- Clayton D, McKeigue PM (2001). Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 358: 1356–1360
- Cruz-Landeira A, Linares-Argote J, Martínez-Rodríguez M, Rodríguez-Calvo MS, Otero XL, Concheiro L (2010). Dental age estimation in Spanish and Venezuelan children. Comparison of Demirjian and Chaillet's scores. *Int J Legal Med* 124 (2): 105-112
- Cubukcu CE, Sevinir B (2008) Dental health indices of long-term childhood cancer survivors who had oral supervision during treatment: a case-control study. *Pediatr Hematol Oncol* 25:638– 646
- Davis PJ, Hagg U (1994). The accuracy and precision of the “Demirjian system” when used for age determination in Chinese children. *Swed Dent J* 18(3):113-116
- Demirjian A, Goldstein H, Tanner M (1973). A new system of dental age assessment. *Human Biol* 45 (2): 211-227
- Demirjian A, Goldstein H (1976). New systems for dental maturity based on seven and four teeth. *Ann Hum Biol* 3(5): 411-421
- Devaraju D, Devi BY, Vasudevan V, Manjunath V.(2014) Dentinogenesis imperfecta type I: A case report with literature review on nomenclature system. *J Oral Maxillofac Pathol* 18(Suppl 1):S131-S134
- Dhanjal KS, Bhardwaj MK, Liversidge HM (2006). Reproducibility of radiographic

- stage assessment of third molars. *Forensic Sci Int* 159 (1): S74-S77
- Djukic K, Zelic K, Milenkovic P, Nedeljkovic N, Djuric M (2013). Dental age assessment validity of radiographic methods on Serbian children population. *Forensic Sci Int.* 231 (1-3): 398.e1-398.e5
- Duke RL, Campbell BH, Indresano AT, Eaton DJ, Marbella AM, Myers KB, Layde PM (2005) Dental status and quality of life in long-term head and neck cancer survivors. *Laryngoscope* 115:678–683
- Eid RM, Simi R, Friggi MN, Fisberg M (2002). Assessment of dental maturity of Brazilian children aged 6 to 14 years using Demirjian's method. *Int J Paediatr Dent* 12(6): 423-428
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E(2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship.*CA Cancer J Clin*; 62(6):400-422
- Espelid I, Mejåre I, Weerheijm K (2003). EAPD guidelines for use of radiographs in children. *Eur J Paed Dent* 1:40-48
- Fanning E (1961). A longitudinal study of tooth formation and root restoration. *New Zealand Den J* 57: 202-217
- Farah CS, Booth DR, Knott SC (1999). Dental maturity of children in Perth, Western Australia, and its application in forensic age estimation. *J Clin Forensic Med* 6(1): 14-18
- Feijoo G, Barberia E, De Nova J, Prieto J (2012). Dental age estimation in Spanish children *Forensic Science International* 223: 371.e1–371.e5
- Fernández-Plaza S, Reques Llorente B (2012). Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral* XVI (7): 540-551
- Fernández-Plaza S, Sevilla J, Madero L (2004). Tratamiento del cáncer en pediatría: estado actual y expectativas futuras *Pediatr Integral* VIII (6): 501-510
- Flood S, Franklin D, Turlach B, McGeachie J (2013). A comparison of Demirjian's four dental development methods for forensic age estimation in South Australian sub-adults. *J Forensic Leg Med* 20(7): 875-883
- Franchi L, Baccett T, McNamara A Jr (2000). Mandibular Frowth as related to cervical vertebral maturation and body height. *Am J Orthod Dentofacial. Otrthop* 118: 3353-3340.

- Frucht S, Schnegelsberg C, Schulte-Mönting J, Rose E, Jonas I (2000). Dental age in southwest Germany. A radiographic study. *J Orofac Orthop* 61: 318-329
- Ganss B, Abbarin N (2014). Maturation and beyond: proteins in the developmental continuum from enamel epithelium to junctional epithelium. *Front Physiol.* 25(5):371
- Gains JE, Walker C, Sullivan TM, Waddington WA, Fersht NL, Sullivan KP, Armstrong E, D'Souza DP, Aldridge MD, Bomanji JB, Gaze MN (2015). Radiation exposure to comforters and carers during paediatric molecular radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 62 (2): 235-239
- Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, Yasui Y, Robison LL, Oeffinger KC (2008). Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 26(28):4639-4645.
- Germano M, Almeida M, Alcides F, Brandão J, Bruno C (2010). Demirjian's system for estimating the dental age of northeastern Brazilian children *Forensic Science International* 200: 177.e1–177.e4
- Goho C (1993): Chemoradiation therapy: Effect on dental development. *Pediatr Dent* 15:6–12
- Greaves MF, Alexander F (1993). An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia* 7: 349– 360
- Greene JC, Vermillion JP (1964). The simplified oral hygiene. *Index. JADA* 68: 7–14
- Halperson E, Moss D, Tickotsky N, Weintraub M, Moskovitz M (2014). Dental Pulp Therapy for Primary Teeth in Children Undergoing Cancer Therapy *Pediatr Blood Cancer* 61:2297–2301
- Hayakawa Y, Kobayashi N, Kuroyanagi K, Nishizawa K (2001). Paediatric absorbed doses from rotational panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 30 (5): 285-289
- Hegde A, Joshi S, Rai K, Shetty S (2011). Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemia (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent* 35 (3): 319-323

- Hedge RJ, Sood PB (2002). Dental Maturity as an indicator of chronological age: radiographic evaluation of dental age in 6 to 13 years children of Belgaum using Demirjian methods. *J Indian Soc Pedo Prev Dent* 20 (4): 132-138
- Holland-Frei. *Cancer Medicine*. 6th edition. Edit By Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Hamilton (ON): BC Decker; 2003, pp totals.
- Hong C, Napeñas J, Hodgson B, Stokman M, Mathers-Stauffer V, Elting L, Spijkervet F, Brennan M (2010). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 18:1007–1021
- Hunt E, Gleiser I (1955). The estimation of age and sex of preadolescent children from bone and teeth. *Am J Phys Anthropol* 13(3):479-487
- Ifesanya J, Adeyemi A (2012). Accuracy of age estimation using Demirjian method among Nigerian children. *Afr J Med Med Sci* 41 (3): 297-300
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 381(9881):1943-1955
- Jääsaari P, Visnapuu V, Nyström M, Peltonen S, Peltonen J, Happonen RP (2012). Dental age in patients with neurofibromatosis 1. *Eur J Oral Sci* 120(6): 549-552
- Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K (2012). Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 83(3):303-309
- Kaatsch P (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 36 (4): 277 - 285
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC (1998). Dental abnormalities in children treated for neuroblastomasue c.. *Santana medical and pediatric oncology* 30: 22–27
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC (1995). Dental abnormalities in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 25: 96–101
- Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et al (2009). Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental Abnormalities. A Report From the Childhood Survivor Study *Cancer* 115:5817–5827

- Kumar V, Venkataraghavan K, Krishnan R, Patil K, Munoli K, Karthik S (2013). The relationship between dental age, bone age and chronological age in underweight children J Pharm Bioallied Sci 5 (1): 73-79
- Kumar V, Patil K, Munoli K (2014). Comparative evaluation of dental age, bone age, and chronological age in the human immunodeficiency virus positive children. J Pharm Bioallied Sci 6 (1): 90-96
- Kung AY, Zhang S, Zheng LW, Wong GH, Chu CH (2015). Oral health status of chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. Open Dent J9:21-30
- Lan Y, Jia S, Jiang R.(2014). Molecular patterning of the mammalian dentition. Semin Cell Dev Biol25-26:61-70
- Lauritano D, Petruzzi M (2012). Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivor's leukaemic children: a prospective controlled study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 17(6):977-980
- Lee SE, Lee SH, Lee JY, Park HK, Kim YK (2008). Age estimation of Korean children based on dental maturity. Forensic Sci Int 178 (2-3): 125-131
- Leurs IH, Wattel E, Aartman IH, Ety E, Prahl-Andersen B (2005). Dental age in Dutch children. Eur J Orthod 27 (3): 309-314
- Levesque G Y, Demirjian A, Tanguay R (1981). Sexual Dismorphism in the development, emergence, and agenesis of the mandibular third molar. J Dent Res 60(10):1735-1741
- Liversidge H, Speechly T, Hector MP (1999). Dental maturation in British children: are Demirjian's standards applicable? Int J Paediatr Dent 9(4):263-269
- Liversidge HM, Speechly T (2001). Growth of permanent mandibular teeth of British children aged 4 to 9 years. Ann Hum Biol 28(3): 256-262
- Liversidge H, Lyons F, Hector MP (2003). The accuracy of three methods of age estimation using radiographic measurements of developing teeth. Forensic Sci Int.;131(1):22-29
- Liversidge H, Smith HM. Liversidge H, Smith H, Maber M (2010). Bias and Accuracy of Age Estimation Using Developing Teeth in 946 Children Am J Phys Anthropol 143(4): 545-554
- Löe H, Silness J(1963).Periodontal disease in pregnancy. I.Prevalence and severity. Acta Odont Escand;21:533-551

- Lovejoy OC (1985). Dental wear in the Libben population: Its functional pattern and role in the determination of adult skeletal age at death. *Am J of Phys Anthropology* 68: 47-56
- Loevy HT, Goldberg AF (1999). Shifts in tooth maturation patterns in non-French Canadian boys. *Int J Paediatr Dent* 9(2):105-110
- Lumsden, AG (1988). Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development* 103: 155-169
- Maber M, Liversidge HM, Hector MP (2006). Accuracy of age estimation of radiographic methods using developing teeth. *Forensic Sci Int* 159 Suppl 1: 68-73
- Mack KB, Phillips C, Jain N, Koroluk LD (2013). Relationship between body mass index percentile and skeletal maturation and dental development in orthodontic patients-*Am J Orthod Dentofacial Orthop* Feb;143(2):228-223
- MacDougall M (1998). Refined mapping of the human dentin sialophosphoprotein (DSPP) gene within the critical dentinogenesis imperfecta type II and dentin dysplasia type II loci. *Eur J Oral Sci* 106 (1): 227- 233
- Maguire A, Craft AW, Evans RGB (1987). Amineddine H, Kernahan J Macleod RI The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer* 60: 2570–2575
- Mani SA, Naing L, John J, Samsudin AR (2008). Comparison of two methods of dental age estimation in 7-15-year-old Malays. *Int J Paediatr Dent* 18(5): 380-388
- Martin A, Schneiderman J, Helenowski IB, Morgan E, Dilley K, Danner-Koptik K, Hatahet M, Shimada H, Cohn SL, Kletzel M, Hijjiya N (2014). Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 61(8): 1350-1356
- Martin M, Li Ch, , Rowland C, Howard S, Kaste S (2008). Correlation of bone age, dental age, and chronological age in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia *Int J Paediatr Dent* 18: 217–223
- McKenna CJ, James H, Taylor JA, Townsend GC (2002). Tooth development standards for South Australia. *Aust Dent J* 47(3):223-227

- Medina A, Blanco L (2014). Accuracy of dental age estimation in Venezuelan children: comparison of Demirjian and Willems methods. *Acta Odontol Latinoam* 27 (1): 34-41
- Meinl A, Tangl S, Huber C, Maurer B, Watzek G (2007). The chronology of third molar mineralization in the Austrian population--a contribution to forensic age estimation. *Forensic Sci Int* 169(2-3):161-167
- Merwin DR, Harris EF (1998). Sibling similarities in the tempo of human tooth mineralization. *Arch Oral Biol* 43:205-210
- Miletich I, Yu WY, Zhang R, Yang K, Caixeta de Andrade S, Fontes do A. Pereira S, Ohazama A, Mock OB, Buchner G, Sealby J, Zoe Webster Z, Zhao M, Bei M, and Sharpe PT (2009). Developmental stalling and organ-autonomous regulation of morphogenesis. *PNAS* 108(48): 19270–19275
- MINSAL 2010. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc433e944a9e04001011f0113b9.pdf>. (Último acceso el 16 de diciembre de 2014).
- MINSAL: www.minsal.cl Cáncer infantil en Chile, PINDA, MINSAL 2010 Chile 159-269 (último acceso el 16 de diciembre de 2014).
- Mitchell JC, Roberts GJ, Donaldson AN, Lucas VS (2009). Dental age assessment (DAA): reference data for British caucasians at the 16 year threshold. *Forensic Sci Int* 89 (1-3): 19-23
- Moorrees C, Fanning E, Hunt E (1963). Age variation of formation for ten permanent teeth. *J Dent Res* 42(6): 1490- 1502
- Must A, Phillips SM, Tybor DJ, Lividini K, Hayes C (2012). The association between childhood obesity and tooth eruption. *Obesity (Silver Spring)* 20(10):2070-2074
- Nanci A. Ten Cate's (2007) *Oral histology: development, structure and function*. 7a ed. St. Louis, Missouri: Mosby. pp. 79-111.
- Nasim VS, Shetty YR, Hegde AM (2007). Dental health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent* 31(3): 210-213
- Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M (2013). Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol* 30 (3): 208-215

- Nishimura SS, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. (2013). Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)* 22(3):353-360.
- Nolla CM (1960). The development of the permanent teeth. *J Dent Child* 27: 254-263
- Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW (1991). Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the north of England. *Int J Paediatr Dent* 1:131–135.
- Nykänen R, Espeland L, Kvaal SI, Krogstad O (1998). Validity of the Demirjian method for dental age estimation when applied to Norwegian children. *Acta Odontol Scand* 56:238-244
- Nyström M, Peckb L, Kleemola-KujalaE, Evälahti M, Kataja M (2000). Age estimation in small children: reference values based on counts of deciduous teeth in Finns. *Forensic Sci Int* 110: 179-188
- Nyström ME, Ranta HM, Peltola JS, Kataja JM. Timing of developmental stages in permanent mandibular teeth of Finns from birth to age 25 (2007). *Acta Odontol Scand* 65 (1): 36-43
- Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G (2004). Long-term effects of chemotherapy on orodontal structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 112(1): 8-11
- Olze A, Schmeling A, Taniguchi M, Maeda H, van Niekerk P, Wernecke KD, Geserick G (2004). Forensic age estimation in living subjects: the ethnic factor in wisdom tooth mineralization. *Int J Legal Med* 118: 70-73
- Pajari U, Lanning M (1995). Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 24: 310-314
- Pajari U, Larmas M, Lanning M (1988). Caries incidence and prevalence in children receiving antineoplastic therapy. *Caries Res* 22:318– 320
- Pajari U, Ollila P, Lanning M (1995). Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. *ASDC J Dent Child* 62:349–352
- Pearson HA (2002). History of pediatric hematology oncology. *Pediatr Res* 52 (6): 979-992
- Peiris TS, Roberts GJ, Prabhu N (2009). Dental Age Assessment: a comparison of 4-

- to 24-year-olds in the United Kingdom and an Australian population. *Int J Paediatr Dent* 19(5): 367-376
- Peter K (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 36:277–285.
- Pérez A, Aguirre M, Barboza P, Fierro C (2010). Study of Chilean Children's Dental Maturation. *J Forensic Sci* 55: (3) 735–737
- Pérez A, Fierro C, Brunotto M (2015). Dental and chronological age in children under oncological treatment. *J Forensic Sci*; 60(2):453-456
- Pietrokowski J, Menczel J (1966). Tooth dwarfism and root underdevelopment following irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 22:95–99
- Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Kwong DL, Wong MC (2003) Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. *Oral Dis* 9:196–202
- Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile 2012, disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>(último acceso el 16 de diciembre de 2014).
- Pui CH, Campana D, Evans WE (2001). Childhood acute lymphoblastic leukaemia current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2:597-607
- Pui CH, Sandlund JT, Pei D, *et al* (2004). Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of total therapy study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 104:2690–2696
- Puumala S, Ross J, Aplenc R, Spector L (2013). Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 (5): 728–733
- Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H (1988). Long term results of chemotherapy on the developing dentition: Caries risk and developmental aspects. *Community Dent Oral Epidemiol* 16: 68–71
- Reitsma J, Balk-Leurs I, Ongkosuwito E, Wattel E, Prah Andersen B (2014). Dental maturation in children with the syndrome of crouzon and apert. *Cleft Palate Craniofac J* 51 (6): 639-644
- RENCI: Registro Nacional Poblacional de Cáncer Infantil (RENCI) disponible en: <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-de-cancer/registro-de-cancer-infantil-renci/>(último acceso el 16 de diciembre de 2014).

- Reportes Estadísticos Comunes, (2012) disponible en:
http://reportescomunales.bcn.cl/2012/index.php/Concepci%C3%B3n#Poblaci.C3.B3n_seg.C3.BA_n_sistema_de_salud_CASEN_2003-2009 (último acceso el 16 de diciembre de 2014).
- Ries, L., Smith, M., Gurney, J., Linet, M., Tamra, T., Young, J (1999). Eds.; National Cancer Institute, SEER Program: Bethesda, MD;pp 17–34
- Ritchie HH, Ritchie DG, Wang LH (1998). Six decades of dentinogenesis research. Historical and prospective views on phosphoporyn and dentin sialoprotein. *Eur J Oral Sci* 106 (1): 211-220
- Ritz-Timme S, Cattaneo C, Collins MJ, Waite ER, Schütz HW, Kaatsch HJ, Borrman HI (2000). Age estimation: the state of the art in relation to the specific demands of forensic practise. *Int J Legal Med* 113 (3): 129-136
- Robinson C, Brookes SJ, Shore RC, Kirkham J (1998). The developing enamel matrix: nature and function. *Eur J Oral Sci* 106 (1):282-291
- Rosenberg S, Kolodney H, Wong H, Murphy L (1987). Altered Dental Root Development in Log-Term Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 59: 1640-1648
- Rosenberg SW (1990). Oral complications of cancer therapies. Chronic dental complications. *NCI Monogr* 9:173–178
- Różyło-Kalinowska I, Kiworkowa-Raczkowska E, Kalinowski P (2008). Dental age in Central Poland. *Forensic Sci Int* 174 (2-3): 207-216
- Różyło-Kalinowska I, Kolasa-Rączka A, Kalinowski P (2011). Relationship between dental age according to Demirjian and cervical vertebrae maturity in Polish children. *Eur J Orthod* 33(1):75-83
- Rubnitz JE, Inaba H (2012). Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 159(3):2259-276
- Ryott M, Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Lindholm J, Elmberger G, Auer G, et al (2009). EGFR protein overexpression and gene copy number increases in oral tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 45(9): 1700- 1708
- Schwabe GC, Opitz C, Tinschert S, Mundlos S, Sharpe PT. (2004).Molecular mechanisms of tooth development and malformations. *Oral Biosci Med S*:77-91
- Schwarz E, Chiu GK, Leung WK (1999). Oral health status of southern Chinese following head and neck irradiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *J*

- Shem-Tov N, Labopin M, Moukhtari L, Ciceri F, Esteve J, Giebel S, Gorin NC, Schmid C, Shimoni A, Nagler A, Mohty M (2014). Chemotherapy Dose Adjustment for Obese Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Survey on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Oncologist* 2014: 0187
- Smith M, Ries L, Gurney J, Ross J. Leukemia. In: Ries L, Smith M, Gurney J, et al., editors(1999). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Pub. No. 99-4649 ed. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, pp.17–34
- Sonis AL, Waber DP, Sallan S, Tarbell NJ (1995). The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31(B): 250–252
- Sukhia RH, Fida M (2010). Correlation among chronologic age, skeletal maturity, and dental age. *World J Orthod* 11(4): 78-84
- Super Intendencia de Salud Chile, (2014) disponible en <http://www.supersalud.gob.cl/servicios/576/w3-propertyvalue-3286.html> (último acceso el 16 de diciembre de 2014).
- Supic G, Jagodic M, Magic Z (2013). Epigenetics: A New Link Between Nutrition and Cancer. *Nutrition and Cancer* 65 (6): 781–792
- Suryadeva S, Khan MB(2015). Role of homeobox genes in tooth morphogenesis: a review. *J Clin Diagn Res* 9 (2):ZE09-12
- Szot J(2003). La transición demográfico-epidemiológica en Chile, 1960-2001. *Rev Esp Salud Pública* 77: 605-613
- Thomas BL, Tucker AS, Ferguson C, Qiu M, Rubenstein JL, Sharpe PT (1998). Molecular control of odontogenic patterning: positional dependent initiation and morphogenesis. *Eur J Oral Sci* 106 (1): 44-47
- Thornton-Wells TA, Moore JH, Haines JL (2004). Genetics, statistics and human disease: analytical retooling for complexity. *Trends Genet* 20:640–647
- Todd R, Donoff RB and Wong DTW (1997). The Molecular Biology of Oral Carcinogenesis: Toward a Tumour Progression Model (Special Contribution). *J. Oral Maxillofac. Surg* 56: 613-623

- Toner M, O'Regan EM (2009). Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Young: A Spectrum or a Distinct Group? Part 2. *Head and Neck Pathol* 3:249–251
- Tortajada J, Ortega J y López-Ibor B (2004). La etiología y prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 61 (1):1-4
- Tucker A, Sharpe P (2004). The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet* 5(7):499-508
- Tunc ES, Koyuturk AE (2008). Dental age assessment using Demirjian's method on northern Turkish children. *Forensic Sci Int* 175(1): 23-26
- Underhill TE, Chilvarquer I, Kimura K, Langlais RP, McDavid WD, Preece JW, Barnwell G (1988). Radiobiologic risk estimation from dental radiology. Part I. Absorbed doses to critical organs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66(1):111-112
- Urzel V, Bruzek J (2013). Dental age assessment in children: a comparison of four methods in a recent French population. *J Forensic Sci* 58(5): 1341-1347
- Uysal T, Sari Z, Ramoglu SI, Basciftci FA (2004). Relationships between dental and esquelletal maturity in Turkish subjects. *Angle Orthod.* 74:657-664
- van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Bresters D, van Wijk AJ, Gortzak RA, Raber-Durlacher JE (2010). Tooth development disturbances following haematopoietic stem cell transplantation. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 117(6):331-335
- Vasconcelos N, Caran E, Lee M, Lopes N, Weiler R (2009). Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy *Forensic Science International* 184: 10–14
- Vesterbacka M, Ringdén O, Remberger M, Huggare J and Dahllöf G (2012). Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Orthodontics & Craniofacial Research* 15: 21–29
- Wedl JS, Schoder V, Blake FAS, Schmelzle R, Fiedrich RE (2004). Eruption times of permanent teeth in teenage boys and girls in Izmir (Turkey). *J Clin Forensic Med* 11:299-302
- Weiss K, Stock D, Zhao Z, Buchanan A, Ruddle F, Shashikant C (1998). Perspectives on genetic aspects of dental patterning. *Eur J Oral Sci* 106 (1) : 55-63

- Wise GE (2009). Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res* 12(2): 67–73
- Williams HK (2000). Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Mol Pathol* 53(4):165-172
- Willems G, Van Olmen A, Spiessens B, Carels C (2001). Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. *J Forensic Sci* 46(4):893-895
- Willems G, Moulin-Romsee C, Solheim T (2002). Non-destructive dental-age calculation methods in adults: intra- and inter-observer effects. *Forensic Sci Int* 126(3):221-226
- WHO: www.who.int/countries/chl/en/ (último acceso el 16 de diciembre de 2014).
- Yan J, Lou X, Xie L, Yu D, Shen G, Wang Y (2013). Assessment of dental age of children aged 3.5 to 16.9 years using Demirjian's method: a meta-analysis based on 26 studies. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assessment+of+Dental+Age+of+Children+Aged+3.5+to+16.9+Years+Using+Demirjian%E2%80%99s+Method%3A+A+Meta-Analysis+Based+on+26+Studies> *Plos One* 8(12):e84672

IX. ANEXOS

ANEXO 1

PUNTAJES POR ESTADÍO DEMIRJIAN 1973

Masculino									
Diente	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M2	0,0	2,1	3,5	5,9	10,1	12,5	13,2	13,6	15,4
M1				0,0	8,0	9,6	12,3	17,0	19,3
PM2	0,0	1,7	3,1	5,4	9,7	12,0	12,8	13,2	14,4
PM1			0,0	3,5	7,0	11,0	12,3	12,7	13,5
C				0,0	3,5	7,9	10,0	11,0	11,9
I2					3,2	5,2	7,8	11,7	13,7
I1					0,0	1,9	4,1	8,2	11,8

Femenino									
Diente	0	A	B	C	D	E	F	G	H
M2	0,0	2,7	3,9	6,9	11,1	13,5	14,2	14,5	15,6
M1				0,0	4,5	6,2	13,5	14,0	16,2
PM2	0,0	1,8	3,4	6,5	10,6	12,7	13,5	13,8	14,6
PM1			0,0	3,7	7,5	11,8	13,1	13,4	14,1
C				0,0	3,2	5,6	10,3	11,6	12,4
I2				0,0	3,2	5,6	8,0	12,2	14,2
I1					0,0	2,4	5,1	9,3	12,9

ANEXO 2

PUNTAJE O SCORES DE LA EDAD DENTARIA. DEMIRJIAN 1973

MASCULINO

Edad	Puntaje	Edad	Puntaje	Edad	Puntaje	Edad	Puntaje
3.0	12.4	7.0	46.7	11.0	92.0	15.0	97.6
.1	12.9	.1	48.3	.1	92.2	.1	97.7
.2	13.5	.2	50.0	.2	92.5	.2	97.8
.3	14.0	.3	52.0	.3	92.7	.3	97.8
.4	14.5	.4	54.3	.4	92.9	.4	97.9
.5	15.0	.5	56.8	.5	93.1	.5	98.0
.6	15.6	.6	59.6	.6	93.3	.6	98.1
.7	16.2	.7	62.5	.7	93.5	.7	98.2
.8	17.0	.8	66.6	.8	93.7	.8	98.2
.9	17.6	.9	69.0	.9	93.9	.9	98.3
4.0	18.2	8.0	71.6	12.0	94.0	16.0	98.4
.1	18.9	.1	73.5	.1	94.2		
.2	19.7	.2	75.5	.2	94.4		
.3	20.4	.3	76.4	.3	94.5		
.4	21.0	.4	77.7	.4	94.6		
.5	21.7	.5	79.0	.5	94.8		
.6	22.4	.6	80.2	.6	95.0		
.7	23.1	.7	81.2	.7	95.1		
.8	23.8	.8	82.0	.8	95.2		
.9	24.6	.9	82.8	.9	95.4		
5.0	25.4	9.0	83.6	13.0	95.6		
.1	26.2	.1	84.3	.1	95.7		
.2	27.0	.2	85.0	.2	95.8		
.3	27.8	.3	85.6	.3	95.9		
.4	28.6	.4	86.2	.4	96.0		
.5	29.5	.5	86.7	.5	96.1		
.6	30.3	.6	87.2	.6	96.2		
.7	31.1	.7	87.7	.7	96.3		
.8	31.8	.8	88.2	.8	96.4		
.9	32.6	.9	88.6	.9	96.5		
6.0	33.6	10.0	89.0	14.0	96.6		
.1	34.7	.1	89.3	.1	96.7		
.2	35.8	.2	89.7	.2	96.8		
.3	36.9	.3	90.0	.3	96.9		
.4	38.0	.4	90.3	.4	97.0		
.5	39.2	.5	90.6	.5	97.1		
.6	40.6	.6	91.0	.6	97.2		
.7	42.0	.7	91.3	.7	97.3		
.8	43.6	.8	91.6	.8	97.4		
.9	45.1	.9	91.8	.9	97.5		

FEMENINO

Edad	Puntaje	Edad	Puntaje	Edad	Puntaje	Edad	Puntaje
3.0	13.7	7.0	51.0	11.0	94.5	15.0	99.2
.1	14.4	.1	52.9	.1	94.7	.1	99.3
.2	15.1	.2	55.5	.2	94.9	.2	99.4
.3	15.8	.3	57.8	.3	95.1	.3	99.4
.4	16.6	.4	61.0	.4	95.3	.4	99.5
.5	17.3	.5	65.0	.5	95.4	.5	99.6
.6	18.0	.6	68.0	.6	95.6	.6	99.6
.7	18.8	.7	71.8	.7	95.8	.7	99.7
.8	19.5	.8	75.0	.8	96.0	.8	99.8
.9	20.3	.9	77.0	.9	96.2	.9	99.9
4.0	21.0	8.0	78.8	12.0	96.3	16.0	100.0
.1	21.8	.1	80.2	.1	96.4		
.2	22.5	.2	81.2	.2	96.5		
.3	23.2	.3	82.2	.3	96.6		
.4	24.0	.4	83.1	.4	96.7		
.5	24.8	.5	84.0	.5	96.8		
.6	25.6	.6	84.8	.6	96.9		
.7	26.4	.7	85.3	.7	97.0		
.8	27.2	.8	86.1	.8	97.1		
.9	28.0	.9	86.7	.9	97.2		
5.0	28.9	9.0	87.2	13.0	97.3		
.1	29.7	.1	87.8	.1	97.4		
.2	30.5	.2	88.3	.2	97.5		
.3	31.3	.3	88.8	.3	97.6		
.4	32.1	.4	89.3	.4	97.7		
.5	33.0	.5	89.8	.5	97.8		
.6	34.0	.6	90.2	.6	98.0		
.7	35.0	.7	90.7	.7	98.1		
.8	36.0	.8	91.1	.8	98.2		
.9	37.0	.9	91.4	.9	98.3		
6.0	38.0	10.0	91.8	14.0	98.3		
.1	39.1	.1	92.1	.1	98.4		
.2	40.2	.2	92.3	.2	98.5		
.3	41.3	.3	92.6	.3	98.6		
.4	42.5	.4	92.9	.4	98.7		
.5	43.9	.5	93.2	.5	98.8		
.6	45.2	.6	93.5	.6	98.9		
.7	46.7	.7	93.7	.7	99.0		
.8	48.0	.8	94.0	.8	99.1		
.9	49.5	.9	94.2	.9	99.1		

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se invita a cada paciente a ser participante de esta investigación en donde se va a evaluar el grado de desarrollo de los dientes por medio de una radiografía.

Para tomar la radiografía el niño deberá asistir en una cita programada previamente en una clínica dental particular de excelencia en la ciudad de Concepción. Este trámite solo tomará 10 minutos. Para asistir a la toma de la radiografía se le entregará el pasaje de locomoción urbana a el participante y su acompañante.

El proceso para tomar la radiografía es indoloro y la radiación que se produce por el equipo de rayos X es baja, equivalente a 1,5 día de exposición natural. Ninguna exposición está exenta de riesgos, de ahí la importancia y la necesidad de protección frente a las radiaciones con un delantal plomado que será facilitado y que evita la dispersión a otras partes del cuerpo

La radiografía que se obtiene servirá, entre otras cosas, para evaluar el estado de madurez dentaria. Además entrega información adicional útil, como diagnóstico de caries, evaluación seno maxilar, evaluación de los huesos maxilares y su relación con los dientes, entre otros.

Además, como otro beneficio, se ha establecido con una odontopediatra de la unidad de Fisurados, que gracias a que estos pacientes tendrán la radiografía de examen, podrán optar de forma automática a la atención odontológica correspondiente para cada caso, agilizando así el proceso diagnóstico de esta unidad.

La confidencialidad de los archivos en los que se identifique al participante será resguardada, asignándole un N° a cada radiografía y a los datos del participante, eliminando nombres y direcciones.

El participante podrá quedarse con la radiografía una vez que esta sea ingresada a la base de datos sin ningún costo económico.

El participante es libre de negarse a participar y tendrá la libertad de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de beneficios a los cuales en otras circunstancias tendría derecho.

D.Dña.

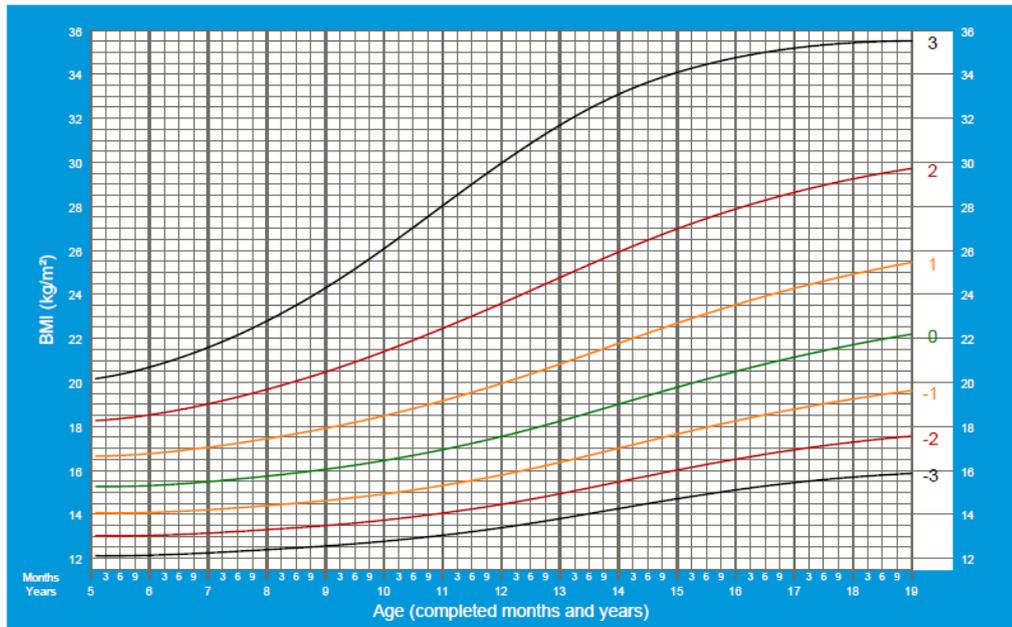
.....
en condición de padre/madre del
paciente.....con domicilio
habitual.....y de
estado civil....., RUT.....
acepto participar en esta investigación.

ANEXO 4

CURVAS PATRON DE INDICE DE MASA CORPORAL DE LA OMS

BMI-for-age BOYS

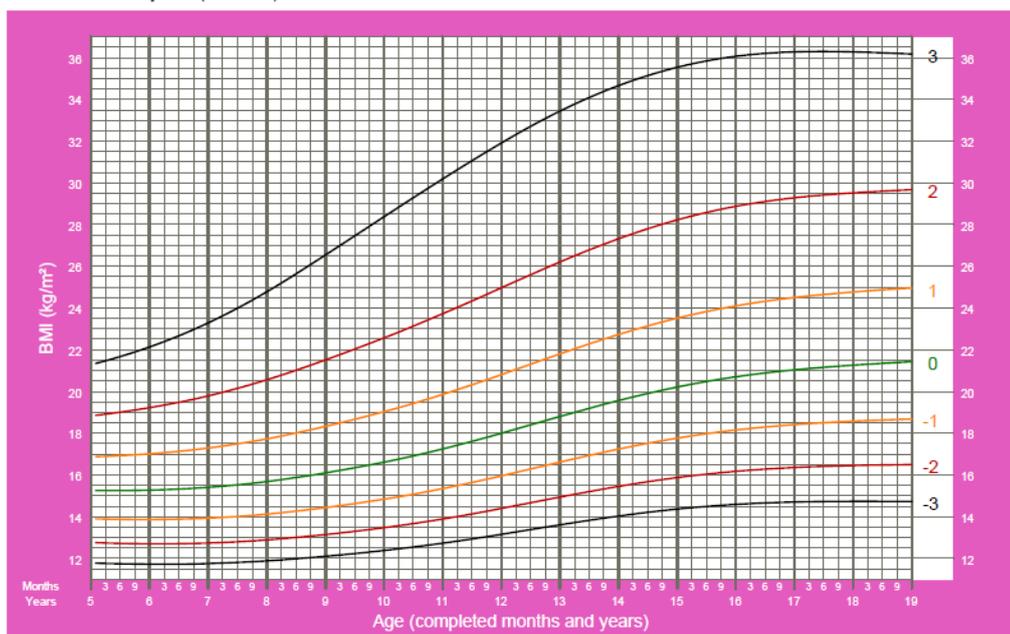
5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

FINANCIAMIENTO.

Este proyecto ha sido financiado por la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción, Chile DIUC N° 210.104.006-1.0

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE ASPECTOS PARCIALES DE ESTA TESIS

ARTÍCULOS ORIGINALES

Antonieta Pérez Flores; Claudia M. Fierro; and Mabel Brunotto. Dental and Chronological Age in Children Under Oncological Treatment. *J Forensic Sci*,2015 Mar;60(2):453-6.

The image shows a screenshot of a web browser displaying a PubMed abstract. The browser's address bar shows the URL www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572724. The page header includes the PubMed logo and navigation options like 'Search' and 'Help'. The main content area displays the following information:

- Abstract**: J Forensic Sci. 2015 Mar;60(2):453-6. doi: 10.1111/1556-4029.12678. Epub 2015 Jan 8.
- Dental and chronological age in children under oncological treatment.**
- Authors**: Flores AP¹, Monti CF, Brunotto M.
- Abstract text**: The current oncology treatment has improved the survival of children with several types of cancer, and the effect of radiotherapy and/or chemotherapy treatment on dental maturation in comparison with chronological age is not widely known. The aim of this work was to evaluate and compare the impact of radiotherapy and/or chemotherapy treatment during dental maturation with chronological age in Chilean children diagnosed with cancer. Study Design was cross-sectional study on children diagnosed with different types of cancer and treated with radiotherapy and/or chemotherapy when they were ages of 0.1 to 13 years. Demirjian tables for both girls and boys are used to determine the dental age. The association between chronological and dental age was highly significant. Nevertheless, a linear relation between chronological and dental age was not observed when the data were stratified by BMI and type of treatment. This study confirmed that dental age is an indicator of chronological age but that other variables, such as body mass index, in children with cancer could be confounder variables. Thus, further studies are necessary to investigate the influence of BMI on tooth eruption/maturation in children under oncological treatment.
- Keywords**: chemotherapy; children; dental maturity; forensic science; oncological treatment; radiotherapy
- PMID**: 25572724 [PubMed - in process]
- Related citations in PubMed**: Assessment of dental maturity of children aged 3.5 to 13.5 years using the Der [J Oral Sci. 2011], Childhood obesity and skeletal-dental maturity [Eur J Paediatr Dent. 2012], Assessment of dental maturity of children aged 7-15 years using demirjian [J Dent (Shiraz). 2013], Dental age assessment in 7-14-year-old Chinese children: comparison of E [Forensic Sci Int. 2014], [Review] The assessment and interpretation of Demirjian, Goldstein and T1 [Ann Hum Biol. 2012]

PRESENTACIONES A CONGRESOS

Pérez MA, Fierro C, Bravo L, Torres F, Brunotto M. Oral Health in Children Under Oncological Treatment. IADR/PER Congress - Dubrovnik, Croatia - IADR/AADR. Septiembre 2014.

Pérez MA, Fierro Monti C, Fernández E, Brunotto M. Efecto del tratamiento oncológico sobre la edad dentaria en pacientes oncopediátricos chilenos. 34° Reunión de la Sociedad Española de Odontopediatría. Huelva-España. 2012.

