



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

RELACIÓN ENTRE LOS MEDICAMENTOS USADOS EN LA  
INDUCCIÓN AL PARTO Y LAS ENFERMEDADES TEMPRANAS  
DEL NIÑO CON LA HIPOMINERALIZACIÓN INCISIVO MOLAR.  
ENSAYO EXPERIMENTAL EN RATAS.

**Dña. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri**

**2024**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

RELACIÓN ENTRE LOS MEDICAMENTOS USADOS EN LA  
INDUCCIÓN AL PARTO Y LAS ENFERMEDADES TEMPRANAS  
DEL NIÑO CON LA HIPOMINERALIZACIÓN INCISIVO MOLAR.  
ENSAYO EXPERIMENTAL EN RATAS.

Autor: D<sup>a</sup>. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri

Director/es: Dra. Olga Cortés Lillo

Dra. Sonia Guzmán Pina





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri  
doctorando del Programa de Doctorado en

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud  
de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como  
autor/a de la tesis presentada  
para la obtención del título de Doctor y titulada:

Relación entre los medicamentos usados en la inducción al parto y las  
enfermedades tempranas del niño con la hipomineralización incisivo molar. Ensayo  
experimental en ratas.

y dirigida por,

D./Dña. Olga Cortés Lillo

D./Dña. Sonia Guzmán Pina

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas a derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 de reglamento), declarar que cuenta con:*

- i La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- ii En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 12 de marzo de 2024



Fdo.: Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D<sup>a</sup>. Olga Cortés Lillo, Doctora de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Relación entre los medicamentos usados en la inducción al parto y las enfermedades tempranas del niño con la Hipomineralización Incisivo Molar. Ensayo experimental en ratas ", realizada por D<sup>a</sup>. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 12 de marzo de 2024

Firmante: OLGA CORTES LILLO. Fecha-hora: 13/03/2024 20:14:24. Emisor del certificado: CN=AC FNMU Usuarios,OU=Ceres,O=FNMU-RCM, C=ES.



Código seguro de verificación: RUxFMh2q-H1rlIKF3-2/XGeSA5-ObpRD5my

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

Mod: T-20





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D<sup>a</sup>. Sonia Guzmán Pina, Doctora de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Relación entre los medicamentos usados en la inducción al parto y las enfermedades tempranas del niño con la Hipomineralización Incisivo Molar. Ensayo experimental en ratas", realizada por D<sup>a</sup>. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 17 de enero de 2024

Firmante: SONIA GUZMAN PINA. Fecha-hora: 13/01/2024 12:22:20. Emisor del certificado: CN=AC FNMIT Usuarios, OU=Cares, O=FNMIT-RCM, C=ES

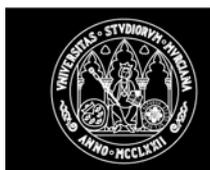


Código seguro de verificación: RUxFMu7e-OqlrMLhy-6lviselB-MVv7glju

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>





D. Aníbal Nieto Díaz, Catedrático de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología y Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 35 del "Reglamento por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado de la Universidad Murcia" el expediente completo de la tesis doctoral titulada " Relación entre los medicamentos usados en la inducción al parto y las enfermedades tempranas del niño con la Hipomineralización Incisivo Molar. Ensayo experimental en ratas. ", realizada por D<sup>a</sup> Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri, bajo la inmediata dirección y supervisión de D<sup>a</sup>. Olga Cortés Lillo y D<sup>a</sup>. Sonia Guzmán Pina , esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 10 de abril de 2024, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 10 de abril de 2024

Firmado con certificado electrónico reconocido.  
La información sobre el firmante, la fecha de firma y  
el código de verificación del documento se encuentra  
disponible en los márgenes izquierdo e inferior

**Doctoranda: D<sup>a</sup>. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri**  
*(Notificar asimismo, al Tutor y al Director, art. 35.3 Rglto. Doctorado)*

T-40

Código seguro de verificación: RUxFMgCo-MqQLKQ0l-1tv9qbnd-1k+7yI8D

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>





---

## AGRADECIMIENTOS

---

*A vosotros, mis tres hijos, Ángel Manuel, Lucas y Salvador, que os he robado tanto tiempo de vuestra infancia para realizar esta tesis y vosotros, sin embargo, me habéis respondido con palabras de ánimo, cariño y sonrisas. Sois mi motivación para poner mi granito de arena en conseguir un mundo mejor. Os devolveré ese tiempo con creces.*

*A mis directoras de tesis, la Dra. Olga Cortés Lillo y la Dra. Sonia Guzmán Pina, por ayudarme y enseñarme tanto, por celebrar con entusiasmo los éxitos, por motivarme y ser mi faro en los momentos bajos, por no dejarme parar cuando las cosas se volvían difíciles, por ser compañeras de viaje, de comidas, de risas, de confidencias y, sobre todo, amigas.*

*A la Dra. Sandra Valverde Mateo por su ayuda técnica tanto en el animalario como fuera de él, siempre dispuesta a ayudar a la hora que sea y día que fuera, sin ti no podría haberlo hecho. Muchísimas gracias por todo.*

*Al Dr. Julián Jesús Areense Gonzalo por su ayuda en la parte estadística, por todas las explicaciones que me has dado con buena predisposición siempre y por ser tan buen profesor.*

*Al personal de Obstetricia del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena:*

*A su jefa de servicio, Dra. Paloma Ortega Quiñonero por darme ánimos, ofrecerme su ayuda y darme facilidades para realizar este estudio en el hospital.*

*A la supervisora de paritorios, Ana Belén Moreo por dejarme su despacho para acceder a los historiales médicos.*

*A la jefa de paritorios, Mónica Lorente por ayudarme a entender las historias médicas de nacimiento del hospital.*

*A Pedro Cánovas Méndez, por estar siempre ahí cuando te he necesitado.*

*A mi madre, por estar a mi lado, abrazarme y darme ánimos cuando lo he necesitado, por ser mi paño de lágrimas cuando he estado triste, por sostenerme en los momentos de rabia e impotencia, por transmitirme seguridad y fuerza, por cuidarme cuando he estado enferma, por tu amor incondicional.*

*A Óscar, mi marido, por respetar y dejarme mi espacio con la tesis, por acompañarme y escucharme cuando ensayaba las presentaciones y asentir, aunque no entendiera lo que le estaba contando, por darme ánimos en los momentos bajos y estar a mi lado en mis momentos de baja inspiración.*

*A todos mis amigos por apoyarme siempre y por no proponerme planes cuando me tenía que quedar en casa con el ordenador.*

*A mis compañeros Pedro Javier Sánchez Aznar y Alberto Elías Olivo por animarme y ofrecerme su ayuda en todo cuanto ha estado en sus manos.*

*Y, sobre todo quiero agradecer a mis pacientes odontopediátricos, por ser mi inspiración para realizar este estudio y por ofrecerme vosotros y vuestras madres voluntariamente a realizar este estudio, sin vosotros no hubiera sido posible.*

*Ama sólo un día y el mundo habrá cambiado.*

**Robert Browning**



---

# ÍNDICE

---

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Bases teóricas	2
1.1.1. Desarrollo dentario	2
1.1.2. Amelogénesis	3
1.1.3. Características del esmalte	4
1.1.4. Anomalías de la estructura del esmalte	5
1.2. Hipomineralización incisivo molar	7
1.2.1. Características clínicas	10
1.2.2. Características estructurales	11
1.2.3. Prevalencia	11
1.2.4. Etiología	14
1.2.4.1. Factores genéticos	14
1.2.4.2. Factores ambientales	15
1.2.5. Diagnóstico diferencial	18
1.3. Hipomineralización en molares temporales	19
1.4. Medicación en el parto	20
1.4.1. Fases del parto y dinámica	21
1.4.2. Inducción al parto en el mundo	22
1.4.3. Medicamentos en la inducción al parto	24
1.4.4. Otros medicamentos utilizados en el parto	26
1.4.5. Medicación y variables neonatales y perinatales	27
1.5. Desarrollo dental en ratas	28
2. OBJETIVOS	31
2.1. Objetivos generales	33
2.2. Objetivos específicos	33
2.2.1. Estudio retrospectivo	33
2.2.2. Estudio experimental	33
3. MATERIAL Y MÉTODO	35

3.1.	ESTUDIO RETROSPECTIVO _____	37
3.1.1.	Diseño del estudio _____	37
3.1.2.	Selección de la muestra _____	37
3.1.3.	Consideraciones éticas _____	39
3.1.4.	Calibración previa al estudio _____	39
3.1.5.	Protocolo de exploración clínica _____	40
3.1.6.	Material utilizado _____	41
3.1.7.	Variables registradas en la ficha de exploración clínica y datos de la historia clínica hospitalaria en el momento del parto _____	42
3.1.8.	Análisis estadístico _____	43
3.2.	ESTUDIO EXPERIMENTAL _____	45
3.2.1.	Diseño del estudio y selección de la muestra _____	45
3.2.2.	Ajuste de medicación _____	46
3.2.3.	Consideraciones éticas _____	46
3.2.4.	Procedimiento durante las exploraciones _____	47
3.2.5.	Protocolo de supervisión animal _____	49
3.2.6.	Material utilizado _____	50
3.2.7.	Análisis estadístico _____	51
4.	RESULTADOS _____	53
4.1.	ESTUDIO RETROSPECTIVO _____	55
4.1.1.	Medicación intraparto _____	55
4.1.2.	Enfermedades y medicamentos del primer año de vida _____	58
4.1.3.	Lactancia materna y semanas de gestación _____	58
4.2.	ESTUDIO EXPERIMENTAL _____	59
4.2.1.	Análisis visual _____	59
4.2.2.	Resultados EDX _____	60
4.2.3.	Microscopio Electrónico de Barrido (SEM) _____	62
5.	DISCUSIÓN _____	65
5.1.	MIH, medicaciones administradas en el parto y enfermedades padecidas en los primeros años de vida _____	68
5.2.	MIH, análisis químico/mineral _____	73

6. CONCLUSIONES	77
6.1. Estudio retrospectivo	79
6.2. Estudio experimental	79
7. BIBLIOGRAFÍA	81
8. ANEXOS	99
8.1. Anexo 1. Consentimiento informado para menores participantes en el estudio	101
8.2. Anexo 2. Hoja informativa para el candidato a participante en el estudio	104
8.3. Anexo 3. Asentimiento del menor participante en el estudio	107
8.4. Anexo 4. Consentimiento informado para madres participantes en el estudio	108
8.5. Anexo 5. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Servicio Murciano de Salud	111
8.6. Anexo 6. Informe favorable de la Comisión Ética de Investigación de la Universidad de Murcia para el estudio retrospectivo	113
8.7. Anexo 7. Código de diagnóstico	114
8.8. Anexo 8. Cuestionario sobre antecedentes médicos, embarazo y parto	115
8.9. Anexo 9. Cuaderno de datos recogidos en el hospital	116
8.10. Anexo 10. Informe del comité ético de experimentación animal	117
8.11. Anexo 11. Informe del Comité de Bioseguridad en Experimentación de la Universidad de Murcia	118
8.12. Anexo 12. Informe del Comité Ético de Experimentación Animal. Órgano Habilitado para la Evaluación de Proyectos	119
9. ABREVIATURAS	121



---

## RESUMEN

---

**INTRODUCCIÓN:** La hipomineralización incisivo molar (MIH) es una anomalía del desarrollo dentario asociada a causas de origen sistémico que afecta de uno a cuatro primeros molares permanentes, y con frecuencia también compromete los incisivos permanentes. El esmalte de los dientes afectados presenta opacidades debilitadas que varían desde el color blanco hasta el marrón, y su textura es porosa. Los dientes manifiestan alta sensibilidad a cambios térmicos y son más propensos a fracturarse cuando entran en contacto durante la masticación, creando cavidades susceptibles a caries. Estos dientes tienen dificultades para ser anestesiados y presentan problemas con la adhesión de los materiales restauradores. Además, se identifica un mayor riesgo de complicaciones pulpares que pueden comprometer el diente debido a un desarrollo radicular incompleto a edades tempranas. La etiología de esta patología permanece desconocida, aunque es probable que se trate de una causa multifactorial.

**OBJETIVOS:** Realizar un estudio retrospectivo sobre los factores perinatales y postnatales relacionados con el MIH y un estudio experimental preliminar en ratas Sprague Dawley mediante la administración de medicaciones utilizadas en la inducción del parto.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se llevó a cabo una exploración bucal en 112 niños y se entregó a los progenitores un cuestionario sobre las enfermedades padecidas durante el embarazo y en los primeros años de vida del niño. Además, se revisó la historia clínica del hospital de 85 de ellos para identificar las medicaciones utilizadas en el parto. Para el estudio experimental, se utilizaron cuatro ratas gestantes. Los grupos de estudio consistieron en: Grupo A, mezcla de dinoprostona, petidina y haloperidol (n=5); grupo B, dinoprostona (n=5); grupo C, petidina y haloperidol (n=5) y grupo control (n=2). Posteriormente se sacrificaron las ratas y se analizaron los molares mediante SEM y EDX.

**RESULTADOS:** El estudio retrospectivo para determinar si había o no una relación entre el uso de medicamentos intraparto y la aparición de MIH mostró resultados significativos en casos donde a las madres se les indujo el parto con dinoprostona ( $p = 0,000$ ) o se les administró la mezcla de haloperidol y petidina ( $p = 0,000$ ), así como en niños que habían padecido enfermedades víricas ( $p = 0,020$ ) y habían tomado antibióticos ( $p = 0,042$ ) en los primeros años de vida. En cuanto al estudio experimental en ratas, se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en los elementos magnesio y fósforo en el grupo al que se le administró dinoprostona, haloperidol y petidina.

**CONCLUSIONES:** Se observó una relación entre la administración de la mezcla lítica y la dinoprostona durante el parto y un aumento del riesgo de desarrollar MIH, también en niños que experimentaron infecciones víricas y recibieron tratamiento con antibióticos en los primeros años de vida. Los resultados del análisis de la composición mineral del esmalte de los molares de ratas mediante EDX, mostraron que los grupos a los que se le había administrado mezcla lítica en el parto presentaban concentraciones de magnesio y fosforo características de dientes hipomineralizados.

---

## ABSTRACT

---

**INTRODUCTION:** Incisor Molar Hypomineralization (MIH) is a developmental dental anomaly associated with systemic causes affecting one to four first permanent molars, often also involving permanent incisors. The enamel of affected teeth exhibits weakened opacities ranging from white to brown in color, with a porous texture. These teeth demonstrate high sensitivity to thermal changes and are more prone to fracture upon chewing, leading to cavities susceptible to decay. They are also difficult to anesthetize and pose challenges with the adhesion of restorative materials. Additionally, there's a higher risk of pulp complications that may jeopardize the tooth due to incomplete root development at early ages. The etiology of this condition remains unknown, although it is likely multifactorial.

**OBJECTIVES:** To conduct a retrospective study on perinatal and postnatal factors related to MIH and a preliminary experimental study in Sprague Dawley rats by administering medications used in labor induction.

**MATERIALS AND METHODS:** Oral examination was performed on 112 children, and parents were given a questionnaire regarding illnesses during pregnancy and the child's early years. Additionally, hospital records of 85 children were reviewed to identify medications used during childbirth. For the experimental study, four pregnant rats were used. The study groups consisted of: Group A, a mixture of dinoprostone, meperidine and haloperidol (n=5); group B, dinoprostone (n=5); group C, meperidine and haloperidol (n=5); and control group (n=2). Subsequently, the mice were sacrificed, and molars were analyzed using SEM and EDX.

**RESULTS:** The retrospective study to determine whether there was a relationship between intrapartum medication use and the occurrence of MIH showed significant results in cases where mothers were induced with dinoprostone ( $p = 0.000$ ) or administered the haloperidol and meperidine mixture ( $p = 0.000$ ), as

well as in children who had viral illnesses ( $p = 0.020$ ) and received antibiotics ( $p = 0.042$ ) in early childhood. Regarding the experimental study in rats, significant differences ( $p < 0.001$ ) were observed in the magnesium and phosphorus elements in the group administered dinoprostone, haloperidol, and meperidine.

**CONCLUSIONS:** A relationship was observed between the administration of the lytic mixture and dinoprostone during childbirth and an increased risk of developing MIH, also in children who experienced viral infections and received antibiotic treatment in early childhood. Results from the analysis of mineral composition of rat molar enamel using EDX showed that groups administered the lytic mixture during childbirth exhibited magnesium and phosphorus concentrations characteristic of hypomineralized teeth.

---

## 1. INTRODUCCIÓN

---



En los últimos años, se ha observado un incremento significativo en la frecuencia de niños que presentan defectos en la estructura del esmalte dental. Estos defectos se caracterizan por una reducción en el contenido mineral del esmalte, aumentando su porosidad y presentando desorganización en los cristales de hidroxiapatita. Esto conlleva una disminución en la dureza y elasticidad del esmalte, y se conoce como hipomineralización incisivo molar (MIH), abreviatura de Molar Incisor Hypomineralization. Este fenómeno afecta principalmente a los primeros molares y a los incisivos permanentes que erupcionan alrededor de los 6 años de edad, aunque su proceso de maduración del esmalte ocurre en las etapas cercanas al nacimiento (1).

Este defecto provoca alteraciones en el color y la estructura del esmalte dental, generando una porosidad que hace que los dientes sean extremadamente sensibles a estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Además, existe una notable predisposición a desarrollar caries, dificultades en la anestesia local, y una mayor susceptibilidad a fracturas debido a la función de la masticación. Las cavidades resultantes de la pérdida de material presentan una morfología atípica que facilita la acumulación de placa bacteriana, provocando la formación temprana de lesiones de caries. La restauración de estos dientes se torna compleja debido a la complicada anestesia local y a la difícil adhesión de los materiales restauradores al esmalte afectado, ocasionando fracturas en los márgenes de las restauraciones, que obligan a un nuevo retratamiento. En situaciones graves, pueden requerirse la extracción de los molares permanentes, los cuales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la mordida y la oclusión dental (2). Además, la alta sensibilidad de estos dientes conduce a que los niños eviten el cepillado dental, lo que a su vez promueve la acumulación de placa bacteriana y el desarrollo de caries. La hipersensibilidad también dificulta la adecuada administración de analgesia, generando ansiedad, miedo y problemas de colaboración en la consulta dental. A esta situación se suma el considerable coste económico de los tratamientos, llegando a ser hasta 10 veces más elevados en los molares con MIH en comparación con aquellos sin hipomineralización (3).

## INTRODUCCIÓN

La etiología subyacente de la MIH sigue siendo desconocida, y es probable que resulte de una interacción multifactorial entre diversos factores ambientales y una predisposición genética (4). Además, se ha establecido una relación entre esta patología y complicaciones en el parto, así como enfermedades sufridas durante los primeros años de vida (5,6). Esta falta de claridad en la etiología es la causa de que la prevención sea difícil. La prevalencia de MIH está en aumento en los últimos años y varía ampliamente a nivel global, oscilando entre un rango del 2,4% al 44%, afectando por igual a ambos géneros y distribuyéndose de manera heterogénea geográficamente (7–9).

Dado que el MIH es una condición que parece estar relacionada con alteraciones sistémicas en torno al nacimiento, sería interesante considerar no solo los problemas de parto y enfermedades tempranas, sino también los efectos de los medicamentos utilizados en la inducción del parto. Además, su prevalencia ha ido en aumento y su administración varía geográficamente, y hasta la fecha no se ha estudiado su relación con esta patología (10).

### 1.1. Bases teóricas

#### 1.1.1. Desarrollo dentario

El desarrollo dentario comprende desde la formación del germen dental hasta la calcificación completa del diente, este proceso se inicia antes de nacer y termina en la edad adulta con los terceros molares (11). Este proceso se conoce como odontogénesis y tiene lugar en dos fases (12):

- La morfogénesis comienza en la sexta semana de gestación y se define como el desarrollo y formación de los gérmenes dentales, los cuales evolucionan en cuatro fases o estadios; yema, casquete, campana y folículo dentario.
- La histogénesis se define como la formación de los tejidos dentales; el esmalte, la dentina y la pulpa. La interacción entre los ameloblastos los odontoblastos es necesaria para la formación del esmalte y la dentina.

Los ameloblastos inducen a los odontoblastos a formar la dentina, una vez formada la primera capa de dentina los ameloblastos empiezan a formar esmalte inmaduro sobre ella uniéndose estos dos tejidos por la unión amelodentinaria (12).

### 1.1.2. Amelogénesis

El esmalte dental se forma gracias a los ameloblastos durante un proceso embrionario llamado amelogénesis, el cual se divide en 3 etapas (13–17):

- Etapa de aposición o secreción: Los ameloblastos segregan gran cantidad de proteínas para formar la matriz del esmalte, así como cristales de hidroxiapatita largos y estrechos.
- Etapa de mineralización o calcificación: Ocurre con la afluencia de sales minerales (principalmente calcio y fósforo) que se transforma en cristales de hidroxiapatita mientras se degrada la matriz orgánica.
- Etapa de maduración: Los cristales crecen en anchura y en grosor hasta conseguir un 95% del peso mineral.

El proceso de calcificación se inicia tras desarrollarse la matriz tisular, con el depósito de sales minerales, principalmente calcio y fósforo, que se convierten en cristales de hidroxiapatita en presencia de agua mientras se degrada la matriz orgánica. La precipitación de esmalte comienza en los bordes incisales y en los vértices cuspídeos, continuando en capas concéntricas sucesivas alrededor de estos puntos. Finalmente, los distintos nidos concéntricos se fusionan entre si creando una capa homogénea, cualquier alteración que afecte durante esta fase de desarrollo creará una calcificación no homogénea (17).

Las diferentes capas de aposición del esmalte están separadas por unas bandas microscópicas llamadas estrías de Retzius. Cualquier variación en ellas se produciría por factores sistémicos o locales que ocasionan una alteración de la estructura del esmalte ya que la calcificación dentaria es un proceso gradual, largo y sensible (17).

## INTRODUCCIÓN

Los dientes temporales inician la calcificación entre las 14 y 19 semanas de vida intrauterina (18), empezando por los incisivos centrales y terminando por los segundos molares. Los primeros molares permanentes inician su calcificación en torno al nacimiento seguido de los incisivos y el resto de los dientes (11) (Tabla 1).

	Inicio calcificación	Corona completa	Erupción
Segundo molar temporal			
Maxilar	19 semanas útero	11 meses	29 meses
Mandíbula	18 semanas útero	10 meses	27 meses
Primer molar permanente			
Maxilar	32 semanas útero	4 años y 3 meses	6 años y 3 meses
Mandíbula	32 semanas útero	3 años y 9 meses	6 años
Incisivo central permanente			
Maxilar	3 meses	4 años y 6 meses	7 años y 3 meses
Mandíbula	3 meses	3 años y 6 meses	6 años y 3 meses
Incisivo lateral permanente			
Maxilar	11 meses	5 años y 6 meses	8 años y 3 meses
Mandíbula	3 meses	4 años	7 años y 6 meses

Tabla 1. Cronología calcificación y erupción dentaria: Proffit y Fields (18).

### 1.1.3. Características del esmalte

El esmalte dental es el tejido que cubre y protege la dentina y la pulpa, es el tejido más duro y resistente del organismo presentando una dureza de grado 5 en la escala de Mohs (19). Es la estructura más radiopaca del cuerpo humano debido a su alto grado de mineralización y a la disposición y organización de los

cristales de hidroxiapatita de calcio, que tienen forma alargada y hexagonal, formando prismas y mostrando una estructura en forma de ojo de cerradura viéndolo desde transversal (11,13). Se caracteriza por ser acelular, avascular y sin inervación con un grosor máximo de 3 mm en las cúspides y bordes incisales y disminuyendo su grosor en la zona cervical.

Está formado en su mayoría por material inorgánico (95%), el resto lo forman materia orgánica (1%) y agua (4%):

- Matriz inorgánica; sales minerales cálcicas que forman la hidroxiapatita, principalmente fosfato y carbonato, pero también, en menor medida, sulfatos, flúor, cobre, hierro y magnesio.
- Matriz orgánica; compuesta por enzimas, lípidos, proteínas séricas y por polipéptidos como las amelogeninas, amelinas, ameloblastinas, tuftelina y parvalbúmina. No contiene colágeno en su composición.
- Agua que rodea los cristales de hidroxiapatita hidratándolos.

Al tener poco contenido orgánico es frágil y poco elástico. Su color varía del blanco amarillento al blanco grisáceo, aunque en realidad es transparente y el color depende de la dentina subyacente. Pese a su dureza es incapaz de repararse, pero sí puede remineralizarse. Es un tejido muy poco permeable, con poca difusión de agua y iones de la saliva. La remineralización se produce captando iones flúor transformando los cristales de hidroxiapatita en fluorhidroxiapatita (11,12).

### 1.1.4. Anomalías de la estructura del esmalte

Los factores ambientales, sistémicos o locales y las mutaciones genéticas pueden incidir en las distintas fases del desarrollo dentario el cual está regulado por múltiples genes en un proceso largo y sensible a todos ellos (17). Los dientes permanentes inician la mineralización en el momento del nacimiento siendo los primeros molares permanentes los primeros en iniciar su mineralización para continuar a los pocos meses de vida con los incisivos centrales superiores e inferiores y laterales inferiores a la vez que ambos caninos (15).

## INTRODUCCIÓN

Los defectos del desarrollo del esmalte (DDE) son los efectos de la estructura del esmalte que ocurren por alteraciones durante las etapas del desarrollo dental como la histogénesis, aposición o secreción y mineralización o calcificación.

Clasificación de Defectos del Desarrollo del Esmalte (20):

- Según etiología pueden ser:
  - Hereditarios: Cuando se produce un fallo en la codificación genética como es el caso de la amelogénesis o la dentinogénesis imperfecta.
  - Adquiridos: Tanto por factores locales como infecciones o traumatismos o por factores sistémicos como el exceso de flúor, medicamentos, enfermedades o alteraciones del metabolismo.
- Según el número de dientes afectados: Localizado, cuando afecta a un único diente, o generalizado, cuando afecta a varios dientes.
- Según el aspecto clínico: Cambios de color, opacidades, hipomineralización e hipoplasias.
- Según el tamaño: A una parte de la superficie del esmalte o a todo su espesor.

En los DDE adquiridos por factores sistémicos, según la duración del factor causante, época del desarrollo dentario y la intensidad del estímulo, se afectará un número de dientes determinado en diferente grado de severidad (20).

Si la función de los ameloblastos se altera en la etapa de aposición, el resultado será un defecto cuantitativo del esmalte llamado hipoplasia. Si esta interrupción sucede en la etapa de mineralización, el resultado será un defecto cualitativo de hipomineralización o hipocalcificación, provocando un esmalte patológicamente blando con espesor y morfología normales (13,16).

La Federación Dental Internacional (FDI) propuso un índice epidemiológico para los defectos del desarrollo del esmalte (DDE) y así poder clasificarlos mediante un sistema universal, tomando en cuenta el tipo de defecto, localización de éste y forma y número de lesiones (Tabla 2) (20).

Según el tipo de defecto	Normal	0
	Opacidad demarcada blanco/crema	1
	Opacidad demarcada amarillo/marrón	2
	Opacidades difusas lineales	3
	Opacidades difusas en surcos	4
	Opacidades difusas confluentes	5
	Confluencia, mancha y pérdida de esmalte	6
	Hipoplasia con fosas	7
	Hipoplasia con pérdida de esmalte	8
	Cualquier otro defecto	9
Combinaciones	Demarcada y difusa	A
	Demarcada e hipoplasia	B
	Difusa e hipoplasia	C
	Los tres defectos juntos	D
Según la extensión	Normal	0
	Menos de 1/3	1
	De 1/3 a 2/3	2
	Más de 2/3	3

Tabla 2. Índice DDE modificados para estudios epidemiológicos (FDI) (20).

## 1.2. Hipomineralización incisivo molar

En la actualidad, la hipomineralización incisivo molar se considera dentro de las anomalías del esmalte como una entidad con características propias.

Previamente fueron varios los autores que hicieron referencia en sus trabajos a un cuadro clínico característico común, pero sin una identidad determinada. La primera vez que fue descrita dicha patología fue por Koch et al. en 1987 (21) y se denominó “hipomineralización idiopática del esmalte” y se describía como una lesión en los molares permanentes con opacidades que variaban del color blanco-crema al amarillo-marrón y en los incisivos que estaban afectados en

## INTRODUCCIÓN

menor frecuencia, pero siempre asociados a uno o más molares. Posteriormente, Van Amerongen et al. (22) en 1995, observaron que era más prevalente en niños con problemas durante el parto, enfermedades respiratorias, problemas renales y gastrointestinales, o bien que habían padecido fiebre alta y malnutrición, y lo llamaron “molares en queso”. Alaluusua et al. (23) en 1996 estudiaron la dioxina de la leche materna como posible factor etiológico, y lo denominaron entonces “hipomineralización del esmalte”. En el año 2000, Jälevik y Noren (24) se refirieron a ella como “hipomineralización del esmalte de los primeros molares permanentes” y no pudieron relacionarla a un único factor etiológico. En 2001, Leppäniemi et al. (25) lo nombraban “hipomineralización no debida a flúor” y Jälevik et al. (26) lo llamaron “hipomineralización idiopática de los primeros molares”.

No es hasta 2001, cuando Weerheijm et al. (27) proponen la denominación “hipomineralización incisivo molar” para identificar los cuadros clínicos en los que hay una afectación cualitativa del esmalte dental de primeros molares permanentes con afectación o no de los incisivos que se presenta como opacidades demarcadas en la superficie del esmalte con coloración que varía desde el blanco-crema al amarillo-marrón y por la pérdida de estructura post-eruptiva de éste.

Posteriormente, en el año 2003, la European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) (28) se reunió en Atenas para aunar los criterios diagnósticos de defectos del esmalte, como resultado de este evento no se llegó a un acuerdo total en cuanto al diagnóstico correcto y etiología, pero sí se establecieron los criterios de juicio diagnóstico para estudiar su prevalencia, tal como se recoge en la Tabla 3 (8).

También se realizó un seminario y taller sobre MIH en Helsinki en 2009 (29) con el fin de establecer un consenso sobre diagnóstico, etiología y tratamiento de esta lesión. Posteriormente, Ghanim en 2015 (30) estableció los criterios para clasificar los tipos de lesión del esmalte y sus grados de severidad tomando como referencia los criterios diagnósticos de la EAPD (8,28).

Además, Elfrink et al. en 2012 (31) establecieron el término “hipomineralización del segundo molar temporal” HSPM para indicar los segundos molares temporales hipomineralizados, los cuales presentan opacidades delimitadas del mismo tipo que el MIH.

Sin embargo, como se propuso en los últimos protocolos de la EAPD en 2022, existe el riesgo de que la definición actual de MIH pueda ser imprecisa y pueda resultar en una subestimación del defecto. Se han observado opacidades delimitadas, similares a MIH, en las puntas de las cúspides de caninos permanentes, segundos molares permanentes y premolares. Los estudios futuros deberían centrar sus esfuerzos en formular un término más inclusivo (32).

CÓDIGO	CRITERIO
0	Ausencia de defectos de esmalte
1	Opacidades blancas bien delimitadas sin fracturas de esmalte posteruptivas (PEB)
1A	Opacidades blancas bien delimitadas con PEB
2	Opacidades amarillas/marrones bien delimitadas sin PEB
2A	Opacidades amarillas/marrones bien delimitadas con PEB
3	Restauraciones atípicas
4	Pérdida dental debido a MIH
5	Dientes parcialmente erupcionados con evidencia de afectación de MIH
6	Dientes parcialmente erupcionados o no erupcionados sin evidencia de afectación de MIH
7	Opacidades difusas (no MIH)
8	Hipoplasia (no MIH)
9	Lesiones combinadas (opacidades difusas con hipoplasia y MIH)
10	Opacidades bien delimitadas únicamente en incisivos

Tabla 3. Índice de la EAPD (8).

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.1. Características clínicas

Los dientes considerados afectados por MIH deben presentar una de las siguientes características (Tabla 3) (8):

- Opacidades demarcadas. Alteraciones en la translucidez del esmalte en diferentes grados, con superficie lisa que no afecta a su espesor, delimitadas por el esmalte sano adyacente, con colores que varían entre el blanco amarillo y marrón (1,28). Se suele presentar en el tercio oclusal o incisal (2,24).
- Rotura posteruptiva del esmalte. El esmalte hipomineralizado es más poroso y frágil. A menudo se fractura tras la erupción dentaria debido a las fuerzas de la masticación dejando la dentina expuesta sensible a cambios térmicos y susceptible de caries (1,27,28).
- Restauraciones atípicas. Obturaciones que no se corresponden con el patrón típico de caries con opacidades en sus márgenes (28).
- Pérdida dental prematura debido a MIH. Se sospechará de este cuadro cuando existan opacidades en otros dientes (28).

Los dientes con mayor presencia de desmineralización son los primeros molares permanentes que deberán estar siempre afectados para considerar este cuadro clínico y con frecuencia se asocia con defectos en los incisivos (33). En el año 2012 se incluyeron también los segundos molares temporales, denominándolo con las siglas en inglés HSPM “Hypomineralized Second Primary Molar” (31,34,35).

Según la intensidad de las lesiones, el defecto puede ser leve, moderado/severo, esta severidad va a depender del tamaño de la lesión y del grado de desmineralización (32):

- Leve: Opacidades delimitadas sin rotura del esmalte, con sensibilidad ocasional al aire o el agua y sin afectación estética.
- Moderado/Severo: Opacidades delimitadas con rotura de esmalte, con caries, sensibilidad persistente o espontánea y con un gran problema estético

### 1.2.2. Características estructurales

La MIH se caracteriza por una alteración en el desarrollo del esmalte dental (36). El esmalte se vuelve poroso, sensible a cambios térmicos, muy susceptible a caries y con facilidad para la fractura durante la masticación, además el diente presenta mucha sensibilidad a cambios de temperatura y se dificultan las técnicas adhesivas a la hora de la restauración (33). Dependiendo de la severidad el defecto puede aumentar el índice de caries (37).

Histológicamente el esmalte en el diente con MIH tiene una alta concentración de carbono mientras que el calcio y el fosfato está disminuido en comparación con el esmalte normal, es decir tienen menos contenido mineral. Presentan falta de organización de los cristales de hidroxiapatita lo que hace disminuir la dureza, en hasta un 80%, y la elasticidad del esmalte en comparación con el diente sano también es menor (38–40). El espacio interprismático está ensanchado por lo que es más poroso que el esmalte normal (41). En el microscopio con luz polarizada se observa que las opacidades amarillas o marrones son más porosas que la blanca-crema (24).

### 1.2.3. Prevalencia

En este defecto del esmalte se observa una prevalencia en aumento a nivel mundial (29). Los valores oscilan entre un 3% y un 25% (33), dependiendo de la población estudiada, aunque hay revisiones bibliográficas en las que este rango es aún mayor, entre 2,4% y 44% (9) o entre 2,8% al 40,2% (8). Lo que sí es común en todas ellas es que afecta por igual a ambos sexos (1,33,37,42–45).

Zhao et al. (44) llevaron a cabo una revisión bibliográfica de la prevalencia global de MIH que se sitúa en 14,2%, separándola en subgrupos; en América del sur con una prevalencia entre 13,8% y 22,2%, y en España con una prevalencia de 17,7% y 24,6%. Del mismo modo, también observaron que los valores de prevalencia aumentaban con los años (Tabla 4).

## INTRODUCCIÓN

Balmer et al. (46) examinaron 3233 niños en el norte de Inglaterra entre 2008 y 2009, en un estudio poblacional y obtuvieron una prevalencia de 15,9%. Tres años después valoraron la hipomineralización de incisivo (HI) sin afectación de molares con una prevalencia de 11% en HI, observándose que los dientes más comúnmente afectados fueron los incisivos centrales maxilares seguido por los incisivos laterales superiores y seguido por los incisivos mandibulares (42) (Tabla 4).

Schmalfluss et al. (47) en el norte de Noruega revisaron a 794 jóvenes de 16 años y la prevalencia de MIH fue del 13,9%, de los cuales el 54% solo presentaban opacidades, el 24,3% presentaba ruptura posteruptiva del esmalte, el 18,8% tenía restauraciones atípicas y el 3% habían sufrido extracciones dentales debido a ello. Además, observó que uno de cada cuatro participantes con MIH tenía al menos un canino afectado (Tabla 4).

En la ciudad de Izmir en Turquía, entre 1237 niños se detectó una prevalencia de 11,5% (48). En la ciudad de Estambul, también en Turquía, se examinaron un total de 1511 niños de 8 a 11 años dando una prevalencia de 14,2% (49) (Tabla 4).

Con la población iraní también se realizó un estudio de prevalencia compuesto por 433 niños de 7 a 9 años, dando como resultado una prevalencia de 12,7% para MIH (50). En Ardabil, Irán, incluyeron a 520 niños en un estudio que dio como resultado una prevalencia de 24% (51) (Tabla 4).

En la India, un estudio de 191 niños obtuvo una prevalencia de 13,9% (52). A su vez, en la ciudad de Chennai, en la India, con una muestra de 2864 niños entre 8-12 años se observó una prevalencia de 9,7% y la gravedad de la desmineralización fue mayor en los molares que en los incisivos (45). También en la ciudad de Chandigarh, con una muestra de 3176 niños de entre 8 y 12 años se obtuvo una prevalencia de 11,72% (53) (Tabla 4).

En Argentina, en la ciudad de Buenos Aires, se realizó un estudio en 2011 con 1109 niños, que incluyó a los niños nacidos entre 1998 y 2003. Su prevalencia fue de un 21,73%. Destacaba el resultado que, entre los niños nacidos en 1998, la prevalencia era inferior (12,80%) mientras que en los niños nacidos en 2003

era superior (32,20%), destacando de nuevo como esta prevalencia ha ido aumentando con los años (54). En 2013, otro estudio de la misma autora obtuvo una prevalencia de 13,92% en 704 niños de entre diez y catorce años (9) (Tabla 4).

Respecto a la situación en España; García-Margarit et al. (37) llevaron a cabo un estudio en la Comunidad Valenciana con 840 niños de 8 años, observando una prevalencia de 21,8%. Mientras que Martínez Gómez et al. (43) en Barcelona, con una muestra de 505 niños de edades comprendidas entre 6 y 14 años, 90 de ellos presentaban MIH; 45 eran niños y 45 eran niñas, dando una prevalencia para el MIH de un 17,85% con mayor afectación en los dientes maxilares. También en España, Maurenza et al. (55) en Asturias con una muestra de 211 niños de edades comprendidas entre los 7 y 8 años y entre los 13 y 14 años, mostraron una prevalencia de 14,2% (Tabla 4).

PAISES	REGIONES	Prevalencia	n	Año	AUTORES
Reino Unido	Norte Inglaterra	15,9%	3233	2009	Balmer et al. (46)
Noruega	Norte Noruega	13,9%	794	2016	Schmalfluss et al. (47)
Turquía	Izmir	11,5%	1237	2019	Kilinç et al. (48)
	Estambul	14,2%	1511	2018	Koruyucu et al. (49)
Irán	Irán	12,7%	433	2012	Ahmadi et al. (50)
	Ardabil	24%	520	2019	Einollahi et al. (51)
India	India	13,9%	191	2016	Mishra y Pandey (52)
	Chennai	9,7%	2864	2016	Yannam et al. (45)
	Chandigarh	11,72%	3176	2017	Mariam et al. (53)
América del Sur	América del Sur	13,8 – 22,2%			Zhao et al. (44)
	Buenos Aires	21,73%	1109	2011	Biondi et al. (54)
	Argentina	13,92%	704	2013	Biondi et al. (9)
España	España	17,7 - 24,6%			Zhao et al. (44)
	C. Valenciana	21,8%	840	2013	García-Margarit et al. (37)
	Barcelona	17,85%	505	2012	Martínez Gómez et al. (43)
	Asturias	14,20%	211	2015	Maurenza et al. (55)

Tabla 4. Prevalencia MIH global.

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.4. Etiología

La evidencia actual reafirma que en la MIH, ciertos factores sistémicos y genéticos actúan sinérgicamente para producir hipomineralización del esmalte. Además, la duración, la fuerza y el momento de estos factores pueden ser responsables de las variadas características clínicas del defecto. Varios agentes/condiciones dañinos pueden actuar juntos y aumentar el riesgo de que la MIH ocurra de forma aditiva o incluso sinérgica (29).

Las diferentes hipótesis etiológicas se pueden relacionar con los periodos pre, peri y posnatal, ya que se pueden producir alteraciones en la función de los ameloblastos durante la fase de maduración entre el final del embarazo y los 4 años (16).

Durante los dos primeros años de vida se completa la calcificación de los primeros molares permanentes, por ello, es muy difícil aislar un único factor etiológico ya que hay dolencias que coinciden y además en repetidas ocasiones durante la infancia, por lo que podría ser una agrupación de dos o más condiciones las que expliquen la etiología de la MIH (16,56).

Todo ello indica que la MIH sigue un patrón multifactorial que involucra componentes genéticos y/o epigenéticos, los cuales han ganado mayor relevancia con la evidencia científica más reciente (32).

Entre los factores etiológicos de MIH están los factores genéticos y los factores ambientales:

#### 1.2.4.1. Factores genéticos

Ha habido un aumento en la investigación que se centra en la genética asociada con la etiología de MIH. Garot et al. (57,58) y Butera et al. (35) valoran la posibilidad que sea por causa de una variación genética en los genes expresados durante la formación del esmalte dental. La herencia también podría tener relación con la aparición de MIH ya que en algunos casos se ha observado

historia familiar de defectos en el esmalte (59,60). Jeremías et al. (61) sostienen que varios genes implicados en la amelogénesis, como son los que producen las proteínas ameloblastina y tuftelina, podrían estar implicados en la aparición de esta patología.

Estudios en gemelos sugieren una influencia genética, aunque con limitaciones metodológicas (62). Se evaluaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes como TUFT1 y AMELX, inicialmente sin asociación con MIH. Sin embargo, un SNP específico (rs5979395) del gen AMELX se relacionó posteriormente con MIH. Otros estudios señalan el locus rs13058467 cerca del gen SCUBE1 como potencialmente vinculado a MIH. Se propone una predisposición genética junto con factores ambientales, y la epigenética se presenta como un regulador clave (63). La interacción gen-ambiente y la influencia de factores sistémicos sugieren un modelo multifactorial en la etiología de MIH (64).

### 1.2.4.2. Factores ambientales

La hipomineralización incisivo molar puede tener origen ambiental, aunque no se conocen con certeza qué factores son. Como posibles factores etiológicos ambientales caben destacar los problemas médicos de la madre y del niño durante el periodo prenatal, perinatal y postnatal (50):

#### Factores ambientales prenatales

- Problemas durante el embarazo o diabetes gestacional (5,49,59,65).
- Estrés psicológico materno (65,66), mayor número exposición ecografías durante el último trimestre de gestación y orden de nacimiento se consideraron también como factores de riesgo (66).
- Exposición de contaminantes ambientales como las dioxinas (16,56,57), bifenilos policlorados, policlorodibenzodioxinas (PCDD) y

## INTRODUCCIÓN

los policlorodibenzofuranos (PCDF). Son contaminantes ambientales con gran toxicidad que alteran el equilibrio hormonal actuando como disruptores endocrinos (24,67,68). Se ingieren durante la comida y que atraviesan la barrera placentaria y pueden ser secretados a través de la leche materna. Jedeon et al. (69) hicieron un estudio en ratas en la que relacionaron estos disruptores endocrinos con la aparición de MIH, observando afectaciones del esmalte después de la exposición a disruptores endocrinos.

- Bisfenol A (BPA). Es otro contaminante presente en los envases de plástico, chupetes, mordedores de bebé y en algunos composites utilizados en la consulta dental (56,70). Elzein et al. (70) observaron que en madres que habían consumido alimentos y bebidas enlatadas durante el embarazo, tuvieron hijos con la presencia de MIH. También estudios en ratas que relacionaron la exposición a BPA con la aparición de esta patología, observándose cambios de comportamiento en madres expuestas al BPA, pasando menos tiempo amamantando a sus crías y más tiempo fuera del nido y observándose en el esmalte una hipomineralización similar a el MIH humano (71,72).

### Factores ambientales perinatales

Las complicaciones en el parto también podrían ser factores etiológicos:

- Hipocalcemia. En la hipomineralización se produce una disminución en la concentración de calcio y fosfato acompañado de un aumento en la concentración de carbono, por lo que la hipocalcemia podría ser un factor etiológico, además, está relacionada con la diabetes gestacional, con falta de vitamina D, prematuridad, problemas renales, diarrea, fiebre alta y desnutrición. Patologías todas ellas que algunos autores relacionan con el MIH (16,57,58,73)
- Las hipoxias debido al bajo peso al nacer, prematuridad (5,48,74) o nacer por cesárea (6,58,65) pueden estar relacionadas con la hipomineralización debido a la falta de aporte de oxígeno en el nacimiento

lo que podría afectar a los ameloblastos ya que son muy sensibles a la disminución del aporte de oxígeno (75).

Otros autores no observan relación entre MIH y complicaciones en el parto (59,70,76) ni tampoco con parto prematuro o bajo peso al nacer (6). Sin embargo, Lygidakis (77) observó una tendencia en la que los niños que presentan este cuadro padecen más problemas prenatales perinatales y postnatales que los niños sanos.

### Factores ambientales postnatales

- La lactancia materna prolongada. Se ha relacionado con el MIH debido a la exposición de contaminantes de la madre a través de la leche (35,49), sin embargo, otros autores observan que la lactancia entre 6 y 12 meses podría actuar como factor protector de esta patología (56,59,76).
- Niños con enfermedad de repetición en los primeros años después del nacimiento (1,5,6,35,76).
- Algunas enfermedades e infecciones que cursan con fiebre alta. Lo que nos llevaría a considerar que el factor causal podría ser la fiebre, la propia patología o medicación administrada. (5,16,35,48,49,58,65,70,76).
- La administración de antibióticos, como la amoxicilina, durante los primeros años de vida (16,35,58,59,70) o de otros medicamentos tales como antihistamínicos y antiinflamatorios, entre otros (66). Hay estudios experimentales en animales que relacionan la toma de antibióticos tales como la gentamicina y ampicilina (78) y amoxicilina (79) con la aparición de defectos del esmalte.
- Otitis media (49,58,76). Podría estar relacionado por la toma de medicación o antibiótico para la patología. También por la fiebre alta con la que pudiera cursar o por la localización de la infección en sí. Todo ello podría ocasionar bajadas en el pH que pueden alteración a los ameloblastos (75).
- Gastroenteritis aguda y diarrea (35,49,58).
- Sarampión (58), varicela (35,49,52,59), rubéola y parotiditis (49).

## INTRODUCCIÓN

- Infecciones del tracto urinario (52,58).
- Enfermedades respiratorias. Los ameloblastos son muy sensibles a cualquier alteración que signifique una bajada del nivel de oxígeno. Es por este motivo, que enfermedades respiratorias como el asma, neumonía o bronquitis podrían ser causantes de MIH (5,35,48,49,58,65,76). En cuanto al uso de broncodilatadores, no se han observado diferencias significativas en caso de opacidades demarcadas, pero si un aumento de pérdida de sustancia dental en opacidades severas (80).
- Otras enfermedades víricas (35).

La mayoría de los estudios no tienen conclusiones significativas. Sólo observan un aumento de determinadas afecciones en niños con esta patología. No se ha identificado un factor etiológico único, si no la coexistencia de varios de ellos (81). Además, los factores etiológicos son muy difíciles de aislar porque son muchas las patologías frecuentes en la infancia (60).

### 1.2.5. Diagnóstico diferencial

Se debe hacer un diagnóstico diferencial con hipoplasia del esmalte, opacidades difusas, fluorosis, amelogénesis imperfecta (33), caries incipientes, erosión dental o traumatismos.

- Hipoplasia del esmalte: Es un defecto cuantitativo del esmalte que se produce cuando la función de los ameloblastos se altera en la etapa de aposición. Se aprecian defectos cuantitativos en forma de surcos o fosas (Imagen 1).
- Opacidad del esmalte: Clínicamente se presenta como un esmalte opaco con colores que va desde el blanco, en casos más leves, al marrón, en casos más severos (Imagen 2).
- Fluorosis: Son opacidades difusas que se producen por un exceso de ingesta de flúor.

- Amelogénesis imperfecta: Es un defecto cualitativo del esmalte producido por una alteración genética y que afecta de forma generalizada a todos los dientes y ambas denticiones (Imagen 3).
- Hipomineralización: Cuando es debido a otros factores cómo trauma o infección dental (30).



Imagen 1. Hipoplasia de esmalte.



Imagen 2. Opacidades difusas.



Imagen 3. Amelogénesis imperfecta.

### 1.3. Hipomineralización en molares temporales

Se conoce con las siglas en inglés HSPM “Hypomineralized Second Primary Molar”, se definió por primera vez en 2014 como una alteración en la mineralización de uno a cuatro segundos molares temporales cuyas características son las mismas que la MIH (34,35,82). Elfrink et al. (83) fueron los primeros en adaptar los criterios de la EAPD de 2003 para estudiar en los segundos molares temporales la presencia de defectos como los que se presentan en la MIH; opacidades delimitadas, roturas posteruptivas del esmalte, caries y restauraciones atípicas e incluyeron también la presencia de coronas preformadas en los segundos molares temporales cuando el resto de dentición estaba sana.

Basándose en los criterios descritos por la EAPD, la prevalencia de la HSPM se encuentra entre el 4% y el 20,14% (84–87).

La dentición temporal tiene un desarrollo más rápido y se forma en menos tiempo que la dentición permanente, sin embargo, el segundo molar temporal coincide en su desarrollo con los primeros molares y los incisivos permanentes (88). Si

## INTRODUCCIÓN

hubiera un factor que incidiese en el desarrollo de los primeros molares o incisivos permanentes en el periodo prenatal y perinatal, los segundos premolares temporales también sufrirían defectos en el esmalte (18). Esto explicaría la relación que se ha podido observar entre HSPM leve y MIH moderada o severa y también, aunque menos, entre HSPM severa y MIH moderada (89). Al igual que ocurre con esta lesión, no se ha podido establecer una relación causa efecto en la etiología de la HSPM. Seow (90) describió una relación de los defectos del esmalte (DDE) en dientes temporales y el bajo peso en el nacimiento con defectos similares en los primeros molares permanentes. También otros factores como bajo peso al nacer, hospitalización, infecciones, malnutrición en el primer año de vida, lactancia artificial, se han visto relacionados con este defecto (91,92). A partir de aquí numerosos investigadores se han centrado en estudiar la relación de estos defectos de HSPM con la presencia de MIH en primeros molares e incisivos permanentes.

Esto nos podría ser útil como factor predictivo y nos ayudaría en la prevención, ya que los segundos molares temporales erupcionan sobre los dos años, mucho antes que los incisivos y molares permanentes que lo hacen en torno a los 6 años de vida (93). No obstante, entre 2013 y 2014, Negre-Barber et al. (93) llegaron a la conclusión de que, si bien la presencia de HSPM puede considerarse un predictor de esta patología, indicando la necesidad de seguimiento y control, la ausencia de este efecto en la dentición primaria no descartaría la aparición de esta lesión.

### 1.4. Medicación en el parto

El parto en el ser humano es un proceso fisiológico que se produce normalmente entre las semanas 37 y 42 de embarazo. Todavía no se conoce completamente el mecanismo que regula su inicio y su evolución aun siendo el “acto médico” más antiguo que existe. Este ser “impredecible” hace que se considere importante intentar controlarlo para poder provocarlo o detenerlo cuando sea necesario, para evitar así la morbimortalidad tanto materna como fetal (94).

#### 1.4.1. Fases del parto y dinámica

El proceso del parto se divide en las siguientes fases (95,96):

- Fase de dilatación: Período que abarca desde que se produce el inicio del parto hasta la dilatación completa, la cual se comprende a su vez de dos fases; la fase latente o pasiva que comienza el inicio del parto con contracciones irregulares y espaciadas dónde se produce el borramiento del cuello del útero y la dilatación cervical hasta los 2-4 cm y la fase activa que comprende el período de dilatación cervical entre los 4 y los 10 cm, con contracciones regulares, más frecuentes y más intensas. En la fase de dilatación es dónde se suele practicar la inducción al parto.
- Fase de expulsivo: Período que comprende desde la dilatación completa hasta la expulsión fetal. Su duración más frecuente es entre dos y cuatro horas dependiendo si se han tenido partos con anterioridad lo cual aceleraría el proceso o si se ha administrado la analgesia epidural que lo retardaría.
- Fase de alumbramiento: Período que comprende desde el nacimiento hasta la salida de la placenta.

La dinámica de parto es un proceso complejo que involucra múltiples variables y aspectos que son fundamentales para la atención materna y fetal. A continuación, se analizan los aspectos importantes relacionados con la dinámica del parto (97):

- Semana de gestación. Se clasifica como prematuro (< 34 semanas), pretérmino (34-36 semanas), término (37-41 semanas) o posttérmino (> 42 semanas). La gestación a término es fundamental para el desarrollo pulmonar y la maduración de otros sistemas del feto.
- Exudado vaginal colonizado por estreptococos del grupo B (SGB). La presencia de SGB en el exudado vaginal de la madre es un aspecto crítico que puede requerir la administración de antibióticos intraparto para prevenir infecciones neonatales (98).
- Tipos de inicio de parto. El tipo de inicio de parto ya sea espontáneo, inducido, estimulado o realizado mediante una cesárea electiva, afecta a

## INTRODUCCIÓN

la dinámica y el manejo del parto. Cada tipo de inicio de parto tiene implicaciones clínicas distintas.

- Finalización del parto. La finalización del parto puede ser un parto vaginal eutócico, un parto vaginal instrumentado (mediante ventosa, fórceps o espátulas) o una cesárea de urgencia. La elección de la finalización del parto se basa en la evaluación de la madre y el feto, así como en la evolución del trabajo de parto.
- Color y cantidad de líquido amniótico. El color del líquido amniótico (claro, hemorrágico, maloliente o meconial) y la cantidad de líquido amniótico presente (oligohidramnios, nivel normal o polihidramnios) son aspectos importantes en la evaluación de la salud fetal y materna durante el parto.
- Presencia de fiebre materna durante el trabajo de parto. La presencia de fiebre materna durante el trabajo de parto es un signo de infección y se asocia con riesgos para la madre y el feto.

### 1.4.2. Inducción al parto en el mundo

La inducción al parto se define como “la provocación de contracciones en una gestante que no ha iniciado el trabajo de parto con el fin de conseguir un parto vaginal dentro de las siguientes 24-48 horas” (99). Consiste en desencadenar los fenómenos fisiológicos y reproducir lo más fiel posible el parto normal y espontáneo (100).

Puede hacerse por medios mecánicos cómo son el tacto vaginal o el despegamiento la membrana del útero que estimulan el inicio de las contracciones o la rotura de la bolsa de las aguas que aumenta las contracciones. Aparte de los medios mecánicos, se utilizan fármacos para estimular las contracciones, entre ellos, las prostaglandinas que se usan para borrar el cuello del útero o la oxitocina para provocar contracciones (101). El cuello del útero es un cuerpo estromatoso con una capa superficial y otra profunda, conformado por un 6-25% de fibra muscular y tejido conectivo (102).

En los últimos años los partos cada vez están más medicados y protocolizados. Los porcentajes de partos inducidos están en aumento (103). Según los datos del Ministerio de Sanidad español del año 2012, el 25,3% de las mujeres fueron sometidas a una cesárea durante el parto. Esta cifra supera las recomendaciones sanitarias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que establece una tasa de cesáreas entorno al 10% y nunca superar el 15% (104). El porcentaje de cesáreas varía entre comunidades autónomas, siendo en la Comunidad Valenciana un 30,1% y doblando la tasa del País Vasco, que presenta un porcentaje de un 15,1%. La variabilidad que se observa entre comunidades autónomas también aparece entre hospitales públicos y privados siendo la tasa de cesáreas significativamente mayor en hospitales privados que en los públicos. Lo mismo ocurre con las episiotomías y los partos instrumentados cuando se utilizan fórceps ventosas o espátulas. La OMS recomienda tasas de inducción al parto menores a un 10% sin embargo este porcentaje se dobla o incluso triplica en el caso de la sanidad privada (105).

En el 2009 la tasa de partos inducidos en la Comunidad Valenciana en los hospitales públicos fue de un 29% y un 50,3% en los centros privados, sobrepasando con creces la recomendación de un máximo del 10% de la OMS.

En Europa la situación no es distinta, han aumentado las tasas de cesáreas de forma generalizada (104,106) y los porcentajes varían desde el 15-18% en los países nórdicos hasta el 52% en Chipre. Los partos instrumentados alcanzan el 16% en Irlanda, 15% en España y son menos del 5% en Letonia o Lituania. Respecto a la tasa de episiotomía en Chipre es del 75% y en Dinamarca es menor del 5%.

Así podemos destacar que la inducción al parto en España es superior a un 32% siendo solo superada por la región belga de Valonia, con respecto a sus vecinos europeos (105,107).

Fuera del ámbito europeo, la inducción al parto en Estados Unidos ha aumentado de un 9,5% en 1990 hasta un 22,1% en 2004 (108). En el resto de los países el porcentaje de tasas es superior de lo recomendado por la OMS (106).

## INTRODUCCIÓN

### 1.4.3. Medicamentos en la inducción al parto

Los medicamentos más utilizados para la inducción del parto son la oxitocina, las prostaglandinas, el hidrocloreto de petidina con haloperidol y la analgesia epidural.

#### Oxitocina

La oxitocina es el método farmacológico para inducir y conducir el parto más extendido. Es una hormona formada por nueve aminoácidos que se sintetiza en el hipotálamo con acción sobre la musculatura lisa del útero y se utiliza para estimular la actividad uterina y aumentar sus contracciones cuando el cérvix es favorable, es decir, cuando ya se ha producido el borramiento del cuello del útero. Se puede utilizar durante la fase de dilatación, en la fase expulsiva o durante el puerperio inmediato para ayudar en la contracción del útero después del parto para que vuelva a su normalidad y disminuya el sangrado (100).

Se administra vía intravenosa con bomba de infusión para controlar la dosis ya que se absorbe rápidamente apareciendo su acción a los 3-5 minutos y eliminándose a los 1 - 6 minutos de dejar de perfundir (109) iniciándose con una dosis mínima aumentándola gradualmente hasta conseguir la dinámica uterina deseada (110).

#### Prostaglandinas

El uso de las prostaglandinas está indicado cuando el cérvix es desfavorable y no se ha iniciado el trabajo de parto. Se trata de un grupo de ácidos grasos presente en todos los tejidos humanos que se utiliza como preinductor en el parto y su vía de administración más habitual, por requerir menos dosis para un mayor efecto, es la vía intracervical o vaginal (102). Su utilización en obstetricia se remite a 1968 (111), pero posteriormente cayó en desuso por sus múltiples efectos adversos (112). Tienen efectos sobre el músculo liso, plaquetas, sistema

nervioso central, sistema digestivo, tejido adiposo y actúa como vasodilatador y broncodilatador (112,113).

Las dos prostaglandinas más utilizadas son (114):

- El misoprostol: Es una prostaglandina E1 que produce actividad uterina similar a la que se obtiene con la oxitocina (100) y fue comercializado inicialmente en comprimidos de 200 microgramos para prevención y el tratamiento de la úlcera péptica (115). En obstetricia está indicado en casos de cérvix desfavorable en forma de comprimidos vaginales de 25 microgramos (116) aunque puede administrarse por vía oral, vaginal o sublingual (117).
- La dinoprostona: Es una prostaglandina E2 que ayuda a la maduración del cuello del útero, reduciendo su altura en la primera fase del parto (102,109). Actualmente solo está aprobada su utilización intracervical o vaginal, se administra mediante un pequeño dispositivo sacular con un cordón en un extremo, similar a un tampón con 10 mg de dinoprostona, para poder retirarlo con facilidad en caso de producirse efectos adversos (112,118,119). La administración de prostaglandinas vía vaginal produce un aumento del óxido nítrico en mujeres embarazadas, lo que ayuda a la maduración cervical ya que produce un efecto vasodilatador, mientras en las mujeres no embarazadas a las que le administran prostaglandinas no se produce óxido nítrico (102,120).

### Hidrocloruro de petidina y haloperidol

La petidina también es conocida como meperidina y se utiliza para el tratamiento del dolor en el parto y como relajante de la musculatura lisa (121). Se utiliza en la fase temprana de parto donde las contracciones son dolorosas y todavía no está indicada la analgesia epidural.

Al producir unos efectos eméticos se suele combinar con el haloperidol para contrarrestar este efecto (122). A la mezcla de petidina con haloperidol se le llama mezcla lítica. La mezcla lítica está compuesta por una ampolla de 1 ml con

## INTRODUCCIÓN

50 miligramos de hidrocloreto de petidina con una ampolla de 1 ml con 5 miligramos de haloperidol. Esta mezcla se administra vía intramuscular.

### Analgesia epidural

La analgesia epidural no es un inductor del parto en sí, pero si es un medicamento complementario que se usa en las inducciones de parto. Es un tratamiento muy eficaz y popular para evitar el dolor en el parto. Su uso está extendido por todo el mundo. En Canadá tiene una tasa del 30% al 69% y en Estados Unidos es de un 60%. El procedimiento consiste en la inyección de analgésicos en el espacio epidural de la zona lumbar accediendo a este mediante un catéter colocado entre la vértebra L3 y la L4. Los medicamentos más utilizados son la bupivacaina, fentanilo y adrenalina (73).

#### 1.4.4. Otros medicamentos utilizados en el parto

Aparte los inductores, hay varios tipos de medicamentos utilizados en el parto, incluyendo agentes anestésicos, antibióticos, inmunoglobulinas y otros fármacos específicos para abordar situaciones particulares en el proceso de dar a luz. El uso de medicamentos durante el parto puede abordarse desde diferentes perspectivas médicas y farmacológicas. Los medicamentos utilizados varían en función de las necesidades específicas de cada situación clínica, los usados más frecuentemente son:

- La anestesia durante el parto es esencial para controlar el dolor y garantizar una experiencia segura y cómoda para la madre. Las opciones incluyen la anestesia local, epidural, raquídea o general, con ventajas y desventajas específicas para cada una de ellas (123).
- El uso de antibióticos durante el parto es importante en la prevención y el tratamiento de infecciones maternas y neonatales. Se utilizan diversos tipos, como ampicilina, eritromicina, penicilina, cefazolina y clindamicina. Estos antibióticos pueden ser empleados en situaciones específicas,

como la prevención de infecciones por SGB en recién nacidos de madres con resultados positivos o cuando la madre presenta fiebre intraparto (98).

- La vacuna gammaglobulina antiD se utiliza para prevenir la incompatibilidad Rh entre la madre y el feto, evitando la formación de anticuerpos maternos contra el factor Rh del bebé (124).
- Cuando el parto es pretérmino o prematuro la betametasona se administra para contribuir a la maduración pulmonar del feto, reduciendo el riesgo de complicaciones respiratorias (125) y el atosiban se utiliza para retrasar el parto, ayudando a prolongar el embarazo y permitiendo un desarrollo fetal más adecuado (126).
- En casos de presión arterial alta y signos de daño hepático o renal en la madre, se utilizan medicamentos para controlar la eclampsia y preeclampsia, como el sulfato de magnesio y el labetalol (127).

### 1.4.5. Medicación y variables neonatales y perinatales

La medicación y las variables neonatales y perinatales son aspectos para tener en cuenta en la atención y evaluación de la salud del recién nacido. A continuación, se describen estos aspectos:

- **Peso al nacer del bebé:** El peso al nacer del bebé es una medida esencial para evaluar el desarrollo y la salud del recién nacido. El bajo peso al nacer (por debajo de 2,500 gramos) se asocia con un mayor riesgo de complicaciones neonatales y a largo plazo (128).
- **Test de Apgar:** El test de Apgar proporciona una evaluación rápida y objetiva del estado general del bebé al momento del nacimiento. Evalúa parámetros como el color de la piel, la frecuencia cardíaca, la respuesta a estímulos, la respiración y el tono muscular. Los resultados de la prueba de Apgar son cruciales para la identificación temprana de neonatos que requieren atención especial (129).
- **Ingreso a pediatría:** La necesidad de ingreso a pediatría indica si el recién nacido requiere atención y cuidados especiales tras el parto. Puede

## INTRODUCCIÓN

deberse a una variedad de razones, como prematuridad, dificultades respiratorias o afecciones médicas (130).

- Pomada antibiótica oftálmica: La pomada antibiótica oftálmica se utiliza para prevenir infecciones oculares en el recién nacido. Esto es especialmente importante en partos vaginales, ya que existe el riesgo de transmisión de infecciones maternas al pasar a través del canal de parto (131).
- Vitamina K: La vitamina K es esencial para la coagulación sanguínea en los primeros días de vida del recién nacido. La administración de vitamina K es una práctica estándar para prevenir trastornos hemorrágicos (132).
- Otros aspectos relacionados con la salud y el desarrollo del niño: Como la presencia de hipospadias (una malformación en el tracto urinario), reflujo gástrico o retraso mental, entre otros (133,134).

### 1.5. Desarrollo dental en ratas

Esta especie es la que más se utiliza para el desarrollo de estudios farmacológicos. Su fórmula dental consta de un incisivo y 3 molares. Su embarazo dura 21 días y esta especie se desteta a partir del día 21 de nacimiento (135). El esmalte de incisivos y primeros molares se forma en torno al nacimiento, como en los humanos.

El desarrollo dental en ratas a diferencia de los humanos se puede dividir en las siguientes fases (Tabla 5):

- Iniciación con la primera aparición de la lámina dental.
- Histodiferenciación de los ameloblastos.
- Aposición de dentina.
- Corona completada con el fin de la amelogénesis.
- Bifurcación de las raíces.
- Aparición en la cavidad oral.
- Oclusión funcional.

- Pigmentación en incisivos.

Para investigar la composición mineral del esmalte dental se han realizado distintos estudios en modelos animales, como las ratas Sprague Dawley (SD) albinas, utilizando técnicas de microscopía electrónica de barrido (SEM) y microanálisis de energía dispersiva de rayos X (EDX). Esta especie en concreto ha sido ampliamente utilizada como modelo experimental para investigar la MIH y analizar las características estructurales y composicionales del esmalte dental afectado. La microscopía electrónica de barrido (SEM) es una técnica de imagen que permite examinar las características superficiales del esmalte con alta resolución. Se ha utilizado SEM para observar las alteraciones morfológicas presentes en el esmalte hipomineralizado, como opacidades, áreas porosas o rugosas, y cambios en la textura y la rugosidad de la superficie, en comparación con el esmalte sano (24,136).

PROCESO DE DESARROLLO	DE	Incisivo	Molar 1	Molar 2	Molar 3
Iniciación		E14	E13	E13-E14	E20
Histodiferenciación		E18-E19	E20	E21-E22	P8-P10
Dentina		E20-E21	E20-E21	P1-P2	P13-P14
Corona completada		Crecimiento continuo	P11	P13	P21
Bifurcación		-	P14-P16	P16-P18	P24
Cavidad Oral		P10	P19	P22	P35
Oclusión		P16	P25	P28	P40
Pigmentación		P28-P30	-	-	-

E: día del periodo embrionario

P: día postnatal

Tabla 5. Desarrollo dental en ratas (137).



---

## 2. OBJETIVOS

---



## 2.1. Objetivos generales

Los objetivos generales planteados fueron:

- Realizar un estudio retrospectivo de los factores perinatales y postnatales que puedan asociarse a MIH.
- Realizar un estudio experimental preliminar en ratas Sprague Dawley con los medicamentos usados en el parto que se relacionen con esta patología.

## 2.2. Objetivos específicos

### 2.2.1. Estudio retrospectivo

- Evaluar factores del embarazo y parto que puedan asociarse a MIH.
- Evaluar enfermedades y medicamentos tomados en los primeros años de vida que puedan asociarse a esta lesión.
- Evaluar si las semanas de gestación y los partos prematuros pueden estar relacionados con la MIH.
- Determinar si la lactancia materna y su duración están asociados a esta patología.

### 2.2.2. Estudio experimental

- Administrar en ratas Sprague Dawley gestantes a término, los siguientes fármacos; haloperidol, petidina y dinoprostona.
- Estudiar la morfología de la superficie del esmalte de los molares de las crías de rata gestante medicada, mediante visión directa y utilizando un microscopio electrónico de barrido (SEM) y compararlas con las muestras control.
- Analizar la composición elemental del esmalte de los molares de las crías de rata gestante medicada utilizando difracción de rayos X (EDX) y compararlas con muestras control.



---

### 3. MATERIAL Y MÉTODO

---



### 3.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO

#### 3.1.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional en niños que asistieron a una clínica dental en la Unión (Murcia) para sus revisiones del PADI (plan de atención dental infantil), un programa en la Región de Murcia que abarca a niños de edades entre 6 y 9 años. Después de obtener el consentimiento informado, se entregó un cuestionario con preguntas sobre el embarazo, el parto y las enfermedades padecidas durante los primeros años de vida del niño. Se llevó a cabo una exploración bucodental para evaluar la presencia de MIH, HSPM y el grado de severidad de estas afecciones. Posteriormente, se realizó un estudio retrospectivo y transversal mediante la recopilación de datos de la historia clínica hospitalaria de la madre en el momento del parto.

#### 3.1.2. Selección de la muestra

Se determinó el tamaño muestral estimando el tamaño del efecto más probable para nuestras hipótesis. Para ello se revisaron estudios previos en los que se comparaban las proporciones independientes de distintas variables y su relación con MIH, resultando el valor planteado de observar al menos un 30% de diferencia (59). A continuación, se aplicó la prueba estadística de chi cuadrado sin continuidad con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, resultando un tamaño de muestra de 36 pacientes en cada grupo, por lo que el total de la muestra necesaria de 72 pacientes. La población objeto de este estudio fueron los pacientes que aceptaron voluntariamente a participar tras acudir a revisión dental habiéndosele explicado en qué consistía la MIH, su repercusión en la salud bucodental, la importancia de su diagnóstico temprano. Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

## MATERIAL Y MÉTODO

- Ambos progenitores/tutores hubieran firmado el consentimiento informado (Anexo 1) después de haberle entregado una hoja informativa (Anexo 2).
- El menor debía firmar una hoja de asentimiento (Anexo 3).
- Las madres firmaron el consentimiento informado para poder acceder a sus historias clínicas de parto (Anexo 4).
- Los participantes tuvieran erupcionados parcial o totalmente los primeros molares permanentes
- Su lugar de nacimiento fuera el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HGUSL).

Se tomó como criterios de exclusión que no cumpliera alguno de los criterios anteriores.

Se examinaron 112 niños de entre 6 y 9 años que acudieron a revisión dental en una clínica privada de La Unión (Murcia) entre marzo de 2019 y marzo de 2021 (Imagen 4 y 5). Se tomó como muestra a 85 niños, porque 14 de los 112 no habían nacido en el HGUSL y descartamos a 13 más, porque, aun habiendo nacido en el HGUSL, la historia clínica no estaba disponible en el programa informático del hospital.



Imagen 4. Primer molar definitivo en niño de 7 años que presenta opacidades compatibles con MIH y segundo molar temporal con cúspide distovestibular afectada.



Imagen 5. Primer molar definitivo en niño de 8 años con MIH.

### 3.1.3. Consideraciones éticas

El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital (EO 2019-11) (Anexo 5), por el Comité Ético de la Universidad de Murcia (CEI 2291/2019) (Anexo 6) y obtuvo el visto bueno del departamento de Protección de Datos de la Universidad de Murcia cumpliendo los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

Se codificaron los datos con un código alfanumérico y se sometieron a un proceso de seudonimización para garantizar el anonimato de los participantes en el estudio.

### 3.1.4. Calibración previa al estudio

Para determinar el grado de afectación de MIH se utilizaron los criterios diagnósticos de Ghanim et al. (30) modificados, a los que se añadió la observación de los segundos molares temporales (HSPM). Para determinar los grados de severidad, se tomaron los criterios de Mathu-Muju (138,139).

La calibración del observador se realizó mediante:

- Una fase teórica de entrenamiento diagnóstico, con una formación en los criterios diagnósticos de MIH propuestos por la EAPD (28).

## MATERIAL Y MÉTODO

- Una fase práctica con el uso de imágenes de lesiones previamente ya diagnosticadas para observar la concordancia y corregir o aclarar errores surgidos. En las imágenes aparecían; dientes sanos, lesiones de MIH en diferentes grados, fluorosis, amelogénesis imperfecta e hipoplasias de esmalte.

La concordancia diagnóstica entre el observador y el entrenador fue del 100% con un Kappa de 1 calificándose de muy bueno según la escala de Landis y Koch (140,141).

### 3.1.5. Protocolo de exploración clínica

Las exploraciones bucales fueron realizadas en una clínica dental privada sita en la calle mayor de La Unión (Murcia) adscrita al PADI (Plan de Atención Dental Infantil).

Se exploraron a los niños que aceptaron participar en el estudio. El examen visual se realizó con el niño sentado en el sillón dental, con espejo intraoral, jeringa de aire/agua y la luz artificial de la lámpara del sillón, utilizando guantes de látex de un solo uso. El observador relataba los datos encontrados en voz alta y el asistente los anotaba en una ficha de exploración (Anexo 7) en la que se anotaba la lesión o ausencia de lesión de cada pieza dentaria observada en el estudio. Se tomaron fotografías de algunas piezas dentarias con una cámara digital.

En una hoja de cálculo Microsoft Excel® quedaron registrados los datos de filiación de la madre y del niño, número de tarjeta sanitaria, DNI y fecha de nacimiento sacados del consentimiento informado. Siguiendo el protocolo de seudonimización, se le asignó a cada participante un código alfanumérico que posteriormente apuntamos en su ficha de exploración (Anexo 7).

A la madre se le pasó una hoja de cuestionario con el mismo código alfanumérico que la ficha de exploración (Anexo 8) sobre cómo se desarrolló su embarazo, parto y las enfermedades que padecieron los niños en los primeros años de vida. Se diseñó un cuaderno de recogida de datos de la historia clínica del hospital

(Anexo 9) y el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HGUSL), y se accedió a las historias clínicas del parto, mediante el programa informático Selene®. En una hoja de cálculo de Microsoft Excel® se registraron los datos de la ficha de exploración, los recogidos en el cuestionario y los datos de la historia clínica del hospital. Después de ello se analizaron los datos con el software IBM SPSS Statistics® 24.0.

### 3.1.6. Material utilizado

Los materiales utilizados fueron:

- Hoja informativa (Anexo 2).
- Consentimiento informado para que participe el menor (Anexo 1).
- Hoja de asentimiento que firma el menor (Anexo 3).
- Consentimiento informado para la madre (Anexo 4).
- Para la exploración bucal:
  - Sillón dental con luz artificial.
  - Espejo intraoral.
  - Jeringa de aire para secar.
  - Guantes de látex de un solo uso.
  - Cámara de fotos digital.
  - Ficha de exploración (Anexo 7).
- Hoja de cuestionario (Anexo 8) sobre cómo se desarrolló su embarazo, parto y las enfermedades que padecieron los niños en los primeros años de vida.
- Cuaderno de recogida de datos de la historia clínica del hospital (Anexo 9).
- Programa informático Selene® en el HGUSL para acceder a la historia médica del parto.
- Software IBM SPSS Statistics® 24.0 (Statistical Software version 24).

## MATERIAL Y MÉTODO

### 3.1.7. Variables registradas en la ficha de exploración clínica y datos de la historia clínica hospitalaria en el momento del parto

Para registrar estas variables utilizamos los siguientes documentos, que vamos a explicar con detalle a continuación:

- A. Ficha de exploración
- B. Cuestionario para la madre
- C. Cuaderno de recogida de datos en el hospital

#### A. Ficha de exploración

En la ficha de exploración se valoraron los incisivos y primeros molares permanentes y los segundos molares temporales, asignándoles a cada uno, los siguientes códigos de diagnóstico numéricos dependiendo de su estado (Anexo 7)

#### B. Cuestionario para la madre

El cuestionario que se le entregó a la madre (Anexo 8) constaba de 5 apartados:

- Tipo de fecundación.
- Problemas en el embarazo.
- Antecedentes médicos del niño durante el nacimiento y primer mes de vida (medicación, tipo de parto, lactancia...)
- Antecedentes médicos del niño durante los primeros años de vida (enfermedades infecciosas, problemas respiratorios, fiebre alta, toma de antibióticos...)
- Antecedentes familiares.

#### C. Cuaderno de recogida de datos en el hospital

Cuaderno donde se recogieron los datos de la historia médica del hospital (Anexo 9) y que constaba de apartados tales como; semana de gestación,

inicio, fin de parto y medicación administrada a la madre en el parto.

Con relación a la medicación administrada a la madre durante el parto, se estudiaron varios aspectos:

- Tipo de analgesia utilizada: Mezcla lítica, diazepam o petidina.
- Tipo de anestesia empleada: Local, epidural, raquídea o general.
- Aplicación de dinoprostona y durante cuánto tiempo se administró.
- Momentos en los que se administró oxitocina, distinguiendo si fue durante la fase de dilatación, en la fase expulsiva o durante el puerperio inmediato.
- Antibióticos administrados a través del suero materno: Ampicilina, eritromicina, penicilina, cefazolina, clindamicina.

### 3.1.8. Análisis estadístico

Los datos del estudio, incluyendo todos aquellos recopilados en las fichas de exploración, los cuestionarios completados y el cuaderno de recogida de datos del parto, se guardaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® para su posterior procesamiento en el software IBM SPSS Statistics® 24.0. En la tabla 6 se desglosan cada uno de estos apartados con su codificación numérica.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo que incluyó proporciones, intervalos de confianza para las variables cualitativas y la determinación de medias, junto con intervalos de confianza para las variables cuantitativas. Las diferencias significativas entre las proporciones se analizaron con una prueba de Chi-cuadrado, mientras que las diferencias entre las medias se evaluaron mediante la prueba de Mann-Whitney. El nivel de significancia estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## MATERIAL Y MÉTODO

	Variables registradas	Código numérico
<b>MIH</b>	No descartado MIH	0
	No afectado	1
	Afectado MIH	2
<b>Medicación en el parto; mezcla lítica, epidural, dinoprostona, oxitocina en dilatación, ATB en suero materno</b>	no	1
	si	2
	no hay datos	0
<b>Tipo de ATB en suero materno</b>	No	0
	Ampicilina	1
	Penicilina	2
	Eritromicina	3
	Cefazolina	4
	Clindamicina	5
<b>Enfermedades de la primera infancia; fiebre alta, enfermedad vírica, gastroenteritis aguda, infección de orina, otitis, amigdalitis, bronquitis, antibióticos</b>	no	1
	si	2
<b>Tipo de virus</b>	Ninguno	0
	Varicela	1
	Sarampión	2
	Tosferina	3
<b>Inicio de parto</b>	Inducido	1
	Espontáneo	2
	Estimulado	3
	Cesárea electiva	4
<b>Fin de parto</b>	Eutócico	1
	Vaginal instrumentado	2
	Cesárea urgente	3
<b>Lactancia materna</b>		(meses)
<b>Semanas de gestación</b>		(semanas)
<b>Grados de severidad de MIH</b>	<b>NO EVALUABLE.</b> Cuando todavía falta por erupcionar algún incisivo o molar permanente	0
	<b>LEVE.</b> 1 o 2 dientes afectados con opacidades blanco – crema	1
	<b>MODERADO.</b> Con algún diente con opacidades amarillo-marrón o 3 o más dientes afectados con MIH leve	2
	<b>SEVERO.</b> Con fractura de esmalte o 5 o más dientes afectados con MIH	3
	<b>NO AFECTADO.</b> Dientes con ausencia de MIH	4

Tabla 6. Codificación numérica registro.

## 3.2. ESTUDIO EXPERIMENTAL

### 3.2.1. Diseño del estudio y selección de la muestra

El estudio experimental se realizó en el animalario de la Universidad de Murcia con la utilización de ratas Sprague Dawley (SD), a las que se les administró haloperidol, petidina y dinoprostona. Se determinó el tamaño muestral teniendo en cuenta los estudios previos de Jedeon et al. (135) y Díaz et al. (137) Para ello se seleccionaron aleatoriamente tres ratas SD gestantes que presentaron el tapón vaginal sobre la misma fecha. Se calculó, una vez observado el tapón vaginal, el tiempo de gestación de 20-21 días. A los 19-20 de gestación (E19-E20) le administramos los medicamentos vía subcutánea.

En el día de vida 24-25 (P24-P25) de las crías, todavía sin destetar, se seleccionaron cinco de cada rata gestante (quince en total) y para el control seleccionamos a dos ratas de la misma edad que no pertenecían a ningún grupo de estudio para sacrificarlas y obtener las muestras de los molares.

Como criterios de exclusión se consideró aquellas ratas que presentaban alguna enfermedad o que habían nacido con algún defecto congénito.

Las pruebas se realizaron con los siguientes grupos de estudio:

- Grupo A; dinoprostona, petidina y haloperidol (n=5)
- Grupo B; dinoprostona (n=5)
- Grupo C; petidina y haloperidol (n=5)
- Control; (n=2)

Las muestras se conservaron en solución de timol al 0,1%.

Se llevó a cabo un análisis visual de las muestras, una observación en microscopio electrónico de barrido (SEM) y análisis elemental (EDX) de la composición de éstas. Los principales elementos que se analizaron fueron: Carbono (C), Oxígeno (O), Magnesio (Mg), Sodio (Na), Calcio (Ca) y Cloro (Cl).

## MATERIAL Y MÉTODO

### 3.2.2. Ajuste de medicación

La dosis se calculó en base a la dosis que se administra en humanos, en función del peso y del volumen del medicamento. Las ratas SD a término de la gestación tienen un peso aproximado de 360 gramos. En las mujeres embarazadas la dosis que se administra es:

- Mezcla lítica; 2,5 mg de haloperidol (media ampolla de 5 mg/1ml) y 50 mg de petidina (media ampolla de 100 mg/2ml).
- Dinoprostona; tampón vaginal de 10 mg.

Las dosis que se le administró a las ratas fueron las siguientes:

- Rata A: En el día de gestación E20 se le administró; 51,4  $\mu$ L de dinoprostona, 51,4  $\mu$ L de petidina y 25,7  $\mu$ L de haloperidol.
- Rata B: En el día E20 de gestación se le administró 51,4  $\mu$ L de dinoprostona.
- Rata C: En el día E19 de gestación se le administró 51,4  $\mu$ L de petidina y 25,7  $\mu$ L de haloperidol.

### 3.2.3. Consideraciones éticas

Tal cómo se establece en la normativa para experimentación animal, se obtuvo la certificación favorable de la Comisión de experimentación animal, previo informe favorable del Comité ético de experimentación (CEEA: 822/2022) (Anexo 10) y del Comité Ético de bioseguridad en experimentación (CBE 524 ACOSTA IF) (Anexo 11). Finalmente, se obtuvo la autorización para la ejecución del proyecto por parte del órgano competente de la Región de Murcia (CARM) (INFORME-OH CEEA 822) (Anexo 12).

## 3.2.4. Procedimiento durante las exploraciones

El estudio experimental se realizó en el animalario de la Universidad de Murcia, código REGA ES 300305440012, en el Centro Integrado de Investigación Biomédica (CEIB) en el Campus de Ciencias de la Salud.

Se administró la medicación de forma subcutánea en dosis única a las tres ratas entre los días E19-E20 de gestación (Imagen 6). La dosis se calculó en base a la dosis que se administra en humanos, en función del peso y del volumen del medicamento. Las ratas gestantes el día de la administración de los medicamentos pesaban entre 340-370 gramos (Tabla 7).

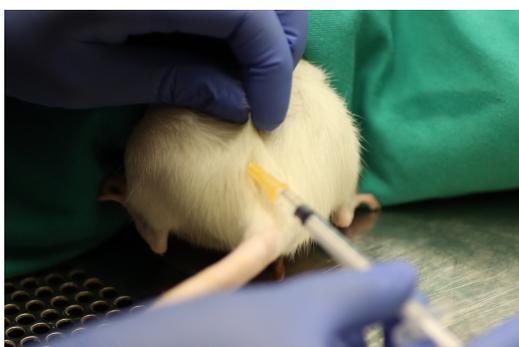


Imagen 6. Administración medicación.

	Rata A	Rata B	Rata C
<b>Dinoprostona</b>	51,4 $\mu$ L	51,4 $\mu$ L	no
<b>Petidina + haloperidol</b>	51,4 $\mu$ L + 25,7 $\mu$ L	no	51,4 $\mu$ L + 25,7 $\mu$ L
<b>Día administración medicamentos</b>	E20	E20	E19
<b>Peso día administración medicamentos</b>	370 gramos	364 gramos	340 gramos
<b>Día Fecha parto</b>	E21	E22	E21
<b>Número de crías</b>	15	14	14
<b>Extracción de muestras crías</b>	P25	P24	P24

Tabla 7. Cuaderno de trabajo.

Las ratas fueron supervisadas cada 12 horas. Se observó desde el inicio del procedimiento hasta que se produjo el parto si su respuesta a estímulos y su capacidad para moverse era normal. Si un animal hubiera expresado signos de

## MATERIAL Y MÉTODO

malestar por encima de los esperados (no respondiendo a estímulos o habiendo perdido un 20% de su peso), éste hubiera sido sometido a eutanasia controlada. Cada rata gestante se alojó en una jaula de policarbonato y polisulfona con sistema de ventilación de dimensiones; 48 x 27 x 20 cm, dónde dieron a luz a las crías. Las condiciones ambientales se mantenían constantes durante el estudio con ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad y una temperatura estable de 22 +/-2° C y una humedad constante entre 55% +/- 10%. El aire se renovaba en la sala de 12 a 15 veces por hora. Las ratas madres recibieron alimentación con pellets y bebida estándar ad libitum durante los días que duró el experimento. La cama de la jaula estaba formada por virutas de madera. La rata A tuvo 15 crías y las ratas B y C tuvieron 14 crías cada una (Imagen 7). Las crías solo se alimentaron de leche materna mediante el amamantamiento hasta el día en que fueron sacrificadas (Imagen 8).

Todas las ratas fueron sacrificadas al tiempo establecido (P24-P25) mediante un exceso de CO<sub>2</sub> con el sistema “Smartbox Auto CO<sub>2</sub> Sistem ®” que aplica un flujo preestablecido por el fabricante.

Inmediatamente después se llevó a cabo la extracción de las hemimandíbulas para su posterior estudio a 5 crías al azar de cada grupo y a dos ratas control de la misma edad. Las hemimandíbulas fueron conservadas a 4°C en un recipiente cerrado con timol al 0,1%.



Imagen 7. Ratas en jaula.



Imagen 8. Crías de rata amamantando.

## 3.2.5. Protocolo de supervisión animal

Para determinar el estado de bienestar de los animales se siguieron las siguientes pautas y puntuación que se recogen en la Tabla 8.

Los grados de afectación del bienestar animal varían en función de la siguiente puntuación; severidad baja (<5 puntos), severidad media (5-10 puntos), severidad alta (>10 puntos).

Con valores entre 5 y 10 puntos se tendría que supervisar al animal cada hora y se hubiera planteado el uso de analgesia. El analgésico sería la buprenorfina 0,1 ml/Kg cada 12 horas hasta un máximo de 48 horas.

	Puntos
Automutilanes extrañas	3
Pelaje en mal estado	1
Presencia de secreciones oculares o nasales	2
Postura anormal	3
Muy agresivo o comatoso	3
Pérdida de peso < 10%	1
Pérdida de peso 10-20%	2
Pérdida de peso > 20%	10
Deposiciones blandas	1
Sangre en las deposiciones	2
Sangre visible	3

Tabla 8. Puntaje del bienestar animal.

Si la puntuación hubiera sido mayor de 10, o si algún animal estuviera comatoso o cometiera automutilaciones, se hubiera practicado una eutanasia con exceso de CO<sub>2</sub>.

En nuestro estudio, no se observó sufrimiento en ninguno de los animales durante su desarrollo.

## MATERIAL Y MÉTODO

### 3.2.6. Material utilizado

El material que se utilizó para el estudio fue el siguiente:

Para alojar y alimentar las ratas:

- 3 jaulas de policarbonato y polisulfona con ventilación y rejilla de acero inoxidable 340 AISI con dimensiones de 48 x 27 x 20 cm modelo “H-Temp Polysulfone-PSU®”.
- Cama en las jaulas de virutas de madera
- Alimentación con pellets y agua ad Libitum

Medicación para administrar a las ratas gestantes:

- Ampolla de 2 ml de hidrocloreto de petidina: Dolantina® 50 mg/ml. Lote A9N01-1. Fecha de caducidad 03/2023.
- Ampolla de 1 ml de haloperidol: Haloperidol Esteve® 5 mg/ml. Lote N08-2. Fecha de caducidad 08/2024.
- Ampolla de 0,5 ml de dinoprostona: Prostaglandina E2 Pfizer® 10 mg/ml. Lote DN4186. Fecha de caducidad 01/2022.
- Micropipeta y puntas de pipeta desechables para calcular dosis
- Suero salino para completar la mezcla con el medicamento
- Jeringas de 1 ml para la medicación
- Peso para pesar a las ratas gestantes modelo “FH-2000 GRAM®”

Para la extracción de muestras:

- Bombona de CO2 con sistema para administrar un flujo preestablecido modelo “Smartbox auto CO2 sistem®”
- Material quirúrgico esterilizable: Pinzas, portaagujas, pinzas mosquito, tijeras quirúrgicas, mango de bisturí.
- Hojas de bisturí desechables.
- Suero salino y agua destilada para limpiar restos orgánicos de las hemiarquadas.

- Solución de Timol al 0,1% (839 ml de agua + 160 ml de alcohol + 1 gramo de timol >98%) para conservar las muestras.
- 17 botes de laboratorio graduados de 80 ml con tapón de rosca para conservación de muestras (5 de tapón naranja, 5 de tapón blanco, 5 de tapón verde y 2 de tapón rojo).

### Para el estudio microscópico:

- Microscopio electrónico de barrido (SEM) de alta resolución con análisis por EDX (Jeol ® modelo IT500HR/LA), equipado con un cañón de emisión de campo con resolución de 1,5 nm a 30 kV y de 4,0 nm a 1 kV con un rango de voltaje de 0,5 a 30 kV.

### 3.2.7. Análisis estadístico

En el análisis estadístico del estudio experimental con ratas, se utilizó el software IBM SPSS Statistics® 24.0 para llevar a cabo las diversas pruebas y obtener los resultados pertinentes. Para verificar la normalidad de los datos, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, el cual permite evaluar si las variables siguen una distribución normal. Además, se utilizó el test de Levene para examinar la homogeneidad de las variables en todos los grupos, asegurando que las diferencias observadas no fueran atribuibles a la falta de homogeneidad.

En cuanto al análisis de los datos obtenidos mediante EDX (Espectroscopia de Energía Dispersiva de Rayos X), se realizaron dos pruebas estadísticas. En primer lugar, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes, la cual permite comparar las medianas de varios grupos y determinar si existen diferencias significativas entre ellos.

De forma complementaria, se utilizó la prueba de Mann Whitney, la cual es una prueba no paramétrica que evalúa la diferencia entre las medianas de dos grupos independientes. Se aplicó con un nivel de significancia del 5% para determinar si había diferencias significativas entre los grupos analizados.



---

## 4. RESULTADOS

---



#### 4.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO

Un total de 112 niños fueron explorados desde marzo de 2019 hasta marzo de 2021 y completados los cuestionarios. Se descartaron 14 de ellos porque habían nacido en un hospital distinto al de Santa Lucía de Cartagena y 13 que no tenían disponible su historia clínica en el hospital, por lo que el tamaño muestral fue de 85 participantes.

Se analizó la relación entre las distintas variables (medicaciones de más uso en el parto, las enfermedades más comunes y toma de medicamentos en la primera infancia, semanas de gestación y lactancia materna) con la presencia y los grados de severidad de MIH.

Se clasificaron los grados de severidad como; sano, si no padecía esta patología; leve, con 1 o 2 dientes afectados con opacidades color blanco-crema; moderada, con opacidades amarillo-marrón o 3 o más dientes afectados con MIH leve; grave, con fractura de esmalte o 5 o más dientes afectados con MIH.

Para las variables cualitativas se llevó a cabo un análisis descriptivo que incluyó frecuencias y porcentajes. Las diferencias significativas entre las proporciones se analizaron con una prueba de Chi-cuadrado y, adicionalmente, con el test de Fisher cuando la frecuencia fue inferior a 5.

Para las variables cuantitativas el análisis descriptivo se llevó a cabo mediante determinación de medias, junto con intervalos de confianza. Las diferencias entre las medias se evaluaron mediante la prueba de Mann-Whitney y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. El nivel de significancia estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

##### 4.1.1. Medicación intraparto

Tras realizar el cuestionario, se determinaron las 5 medicaciones más utilizadas intraparto; la mezcla lítica (haloperidol y petidina), la analgesia epidural, la dinoprostona vía vaginal, la oxitocina vía intravenosa y los antibióticos.

## RESULTADOS

Se desglosaron los porcentajes de la administración de medicamentos en el parto. Según los resultados obtenidos, las medicaciones más frecuentes administradas fueron (Tabla 9):

- La más utilizada la epidural en 59 de ellas (un 71,08% de las participantes).
- La segunda más utilizada con un 61,73% es la oxitocina, se tomó como referencia solo la que se utilizó durante la fase de dilatación que es la que puede afectar al feto, este fue el caso de 50 de las participantes.
- La tercera medicación más utilizada en el parto según nuestros datos, con un 48,39%, 30 de las participantes, es el tampón de dinoprostona vía vaginal.
- En un 30,59%, 26 casos, se administró antibióticos maternos en el suero vía intravenosa.
- La mezcla lítica fue administrada a 19 madres, un 30,16% de las madres.

	Mezcla lítica	Epidural	Dinoprostona	Oxitocina	Antibiótico
No	44	24	32	31	59
Si	19	59	30	50	26
descartados	22	2	23	4	0
% de si	30,16%	71,08%	48,39%	61,73%	30,59%

Tabla 9. Porcentaje de administración de medicamentos en el parto.

Al relacionar la influencia de los medicamentos administrados durante el proceso de parto con la incidencia de la MIH, se observaron diferencias significativas entre la administración de la mezcla lítica (n=59) y la dinoprostona (n=57) en relación con la aparición de la lesión. Los 16 pacientes a los que le administraron la mezcla lítica presentaron MIH y de los 26 pacientes a los que se le administraron dinoprostona, 24 presentaron este cuadro (Tabla 10).

	Sano	MIH	p-valor
Mezcla lítica	0 (n=29)	16 (n=30)	<b>,000</b>
Epidural	21 (n=34)	32 (n=43)	,234
Dinoprostona	2 (n=24)	24 (n=33)	<b>,000</b>
Oxitocina	17 (n=34)	28 (n=41)	,107
Antibiótico	10 (n=36)	15 (n=43)	,499

Tabla 10. Análisis estadístico de la medicación en el parto. Test chi-cuadrado y Test de Fisher.

Al relacionar la medicación en el parto con los grados de severidad de MIH se observaron diferencias significativas entre la administración de la mezcla lítica (n=59) y la dinoprostona (n=57) con el incremento de severidad de esta patología. Presentaron mayor porcentaje de casos de MIH grave la dinoprostona (30,8%) y la mezcla lítica (37,5%) respecto a los demás medicamentos (Tabla 11).

	MIH LEVE	MIH MODERADO	MIH GRAVE	SANO	P valor
Mezcla lítica (n=59)	7 (43,8%)	3 (18,8%)	6 (37,5%)	0 (0%)	<b>,000</b>
Epidural (n=77)	15 (28,3%)	5 (9,4%)	12 (22,6%)	21 (39,6%)	,311
Dinoprostona (n=57)	10 (38,5%)	6 (23,1%)	8 (30,8%)	2 (7,7%)	<b>,000</b>
Oxitocina (n=75)	11 (24,4%)	5 (11,1%)	12 (26,7%)	17 (37,8%)	,246
Antibiótico (n=79)	7 (28%)	3 (12%)	5 (20%)	10 (40%)	,874

Tabla 11. Análisis estadístico de la medicación en el parto relacionado con los grados de severidad de MIH. Prueba de chi-cuadrado de Pearson.

## RESULTADOS

### 4.1.2. Enfermedades y medicamentos del primer año de vida

Tras la realización del cuestionario se analizaron 8 enfermedades o medicamentos tomados durante los primeros años de vida estos son; fiebre alta, enfermedades víricas, gastroenteritis aguda, infección de orina, otitis, amigdalitis, bronquitis con el uso de broncodilatadores y la toma de antibióticos. De 85 participantes se descartaron 6 niños que no completaron este apartado, resultando una muestra de 79 participantes.

Al examinar la correlación entre las enfermedades y medicamentos tomados en la primera infancia y la incidencia de la MIH, se identificaron diferencias significativas entre enfermedades víricas y la toma de antibióticos en relación con la aparición de la MIH implementando la prueba chi-cuadrado de Pearson.

De los 6 niños que habían presentado enfermedades víricas en los primeros años de vida; 3 padecieron varicela, 2 sarampión y 1 tosferina (Tabla 12).

	SANO (n=36)	MIH (n=43)	p-valor
Fiebre Alta	4	5	1,000
Enf. vírica	0	6	<b>,029</b>
Diarrea	4	5	1,000
Inf. orina	2	4	,683
Otitis	2	8	,101
Amigdalitis	0	1	1,000
Bronquitis	10	19	,132
Antibiótico	6	16	<b>,042</b>

Tabla 12. Análisis estadístico de las enfermedades de la primera infancia n=79.

Test chi-cuadrado de Pearson.

### 4.1.3. Lactancia materna y semanas de gestación

En el cuestionario a las participantes se preguntó por el tiempo que dieron lactancia materna y las semanas de gestación. De las 85 participantes que cumplieron los criterios de inclusión, 55 respondieron a la pregunta sobre

lactancia materna. En relación a las semanas de gestación, se obtuvieron los datos de 75 participantes.

La prueba de Mann-Whitney se usó para relacionar la lactancia materna con el MIH y se obtuvieron diferencias significativas, lo que quiere decir que los participantes en el estudio que presentaron esta lesión tuvieron un menor tiempo de lactancia materna (una media de 6,05 meses) que los que no presentaron la enfermedad (con una media de 16,35 meses). Con respecto a las semanas de gestación, no se obtuvieron diferencias significativas (p 0,757) (Tabla 13).

	SANO	MIH	P-VALOR
Lactancia materna (n=55)	16,35 (16,92) (n=26)	6,05 (6,26) (n=29)	<b>,006</b>
Semanas de gestación (n=75)	38,79 (1,76) (n=33)	38,93 (1,73) (n=42)	,757

Tabla 13. Media (desviación típica) de la relación entre lactancia materna, semana de gestación y MIH mediante la prueba de Mann-Whitney.

#### 4.2. ESTUDIO EXPERIMENTAL

Tras analizar los resultados del estudio retrospectivo se realizó un estudio experimental con ratas gestantes a la que se les administraron los medicamentos que habían obtenido diferencias significativas en el estudio anterior y se analizaron los resultados de los molares de las crías mediante el microscopio electrónico de barrido (SEM) y el análisis elemental (EDX).

##### 4.2.1. Análisis visual

Mediante visión directa se observaron manchas negras correspondientes a restos orgánicos encima de la superficie del esmalte de varios molares (Imagen

## RESULTADOS

9 y 10). De manera significativa, no se apreciaron defectos evidentes propios de MIH, aunque en algunos molares se apreciaban desgates en las cúspides.



Imagen 9. Manchas negras correspondientes a restos orgánicos.



Imagen 10. Manchas negras correspondiente a restos orgánicos.

### 4.2.2. Resultados EDX

Se realizó el análisis cuantitativo de los elementos químicos básicos del esmalte (Tabla 14). Se encontró que la concentración de Carbono (C), Oxígeno (O), Calcio (Ca), Sodio (Na) y Cloro (Cl), no presentaba diferencias significativas entre los distintos grupos de estudio ( $p > 0,05$ ).

GRUPOS	Carbono	Oxígeno	Magnesio	Fósforo	Calcio	Sodio	Cloro
Control	11,9	45,1	0,283	15,4	26,4	0,479	0,243
A: D+P+H	10,8	45	0,158	15,6	27,8	0,454	0,261
B: D	12,1	44,9	0,199	15	26,2	0,449	0,246
C: P+H	11,6	43,6	0,796	9,98	26,9	0,466	0,310

Tabla 14. Datos descriptivos de los elementos químicos básicos del esmalte (wt%) en los grupos control, dinoprostona, petidina y haloperidol (D+P+H), dinoprostona (D), petidina y haloperidol (P+H).

Se realizó también un análisis descriptivo de los grupos de estudio mediante el software IBM SPSS Statistics® 24.0. Se aplicó el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov y el test Levene de homogeneidad de las variables en todos los grupos. Para el análisis de los datos obtenidos con EDX, los resultados fueron procesados usando la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes y Mann Whitney con un nivel de significación del 5%.

Sin embargo, sí se han observado diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) En los elementos magnesio (Mg) y fósforo (P) (Tabla 15).

Promedio				
	$\chi^2$	gl	p	$\epsilon^2$
Carbono	2,13	3	0,546	0,0394
Oxígeno	1,48	3	0,686	0,0275
Magnesio	20,32	3	<b>&lt; 0,001</b>	0,3764
Fósforo	24,21	3	<b>&lt; 0,001</b>	0,4484
Calcio	3,12	3	0,374	0,0577
Sodio	5,47	3	0,140	0,1014
Cloro	2,90	3	0,408	0,0536

Tabla 15. Valores de significación de los elementos principales del esmalte mediante el test Kruskal-Wallis. Se considera significativo  $p < 0,05$ .

La concentración de magnesio fue significativamente mayor ( $Mg = 0,796$  wt%) en el grupo de dinoprostona, petidina y haloperidol respecto al resto (Gráfico 1). En cuanto al fósforo, se observa una disminución significativa del mismo ( $P = 9.98$  wt%) en el grupo de petidina y haloperidol (Gráfico 2).

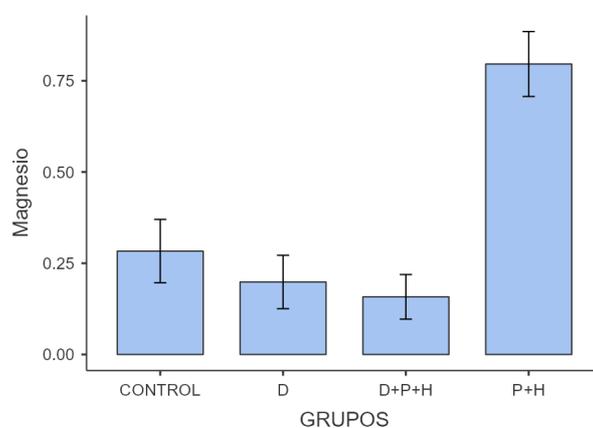


Gráfico 1. Diagrama de cajas con los valores de Magnesio (Mg) donde se observan un aumento en el grupo de petidina y haloperidol (P+H).

## RESULTADOS

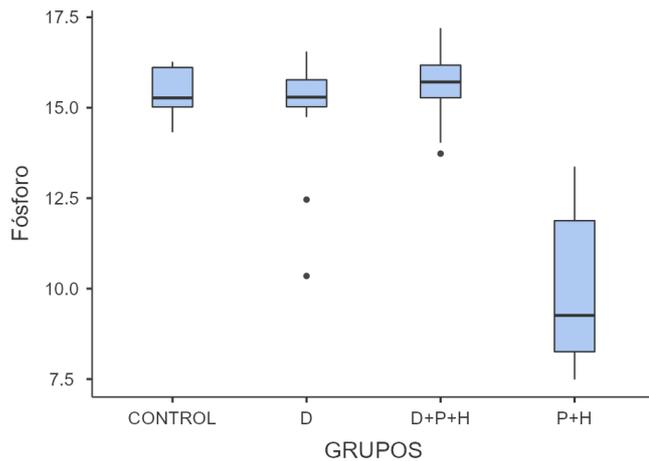


Gráfico 2. Diagrama de cajas con los valores de Fósforo (P) donde se observa una disminución del grupo petidina y haloperidol (P+H).

El esmalte de los grupos de estudio no presentó diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) respecto al ratio Ca/P con el grupo control.

### 4.2.3. Microscopio electrónico de barrido (SEM)

Según las imágenes que se muestran del SEM, coincidiendo con la imagen clínica se observaron restos orgánicos en las fosas de los molares del grupo que fueron medicados con dinoprostona, petidina y haloperidol. En las muestras de este grupo experimental se identificaron zonas amplias con desgaste con pérdida de estructura de forma irregular más acuciante en la zona del esmalte que en la dentina asemejándose a lesiones producidas como consecuencia de la rotura posteruptiva característica de MIH (Imagen 11). En el grupo al que se administró dinoprostona igualmente se identificaron restos orgánicos entre las cúspides. Sólo en algunas zonas se observaron defectos irregulares en el esmalte, pero en menor medida que en el grupo anterior (mezcla lítica) (Imagen 12). En los molares del grupo control también se observó material orgánico entre cúspides, pero no se valoró pérdida irregular del esmalte, sino una estructura de esmalte con bordes más suaves y regulares propio de la atricción

característica de los roedores, mostrando un aspecto más consistente (Imagen 13).

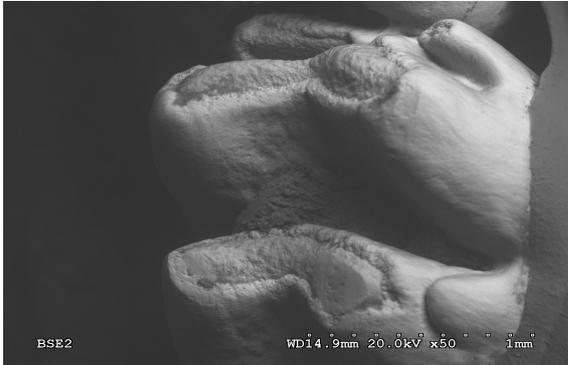


Imagen 11. Molar correspondiente al grupo compuesto por dinoprostona, petidina y haloperidol.

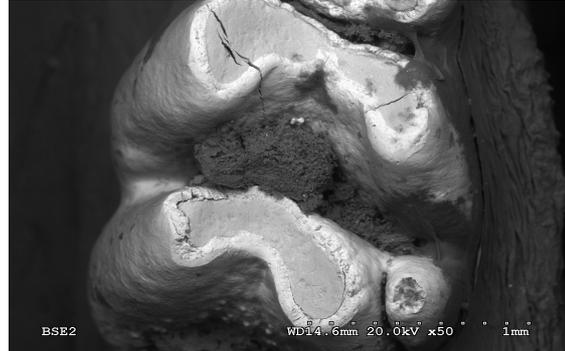


Imagen 12. Molar correspondiente al grupo compuesto por dinoprostona.

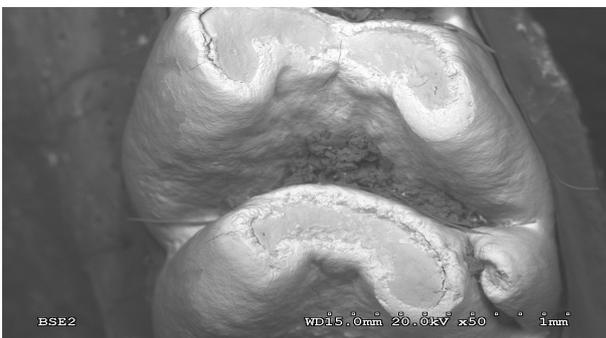


Imagen 13. Molar correspondiente al grupo control.



---

## 5. DISCUSIÓN

---



La hipomineralización incisivo molar (MIH) es una alteración del esmalte dental que afecta a los primeros molares permanentes y a los incisivos permanentes. En este estudio, se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre la relación de la medicación en el parto y las enfermedades y medicamentos de los primeros años de vida y un estudio experimental en ratas administrándole algunas de las medicaciones que se utilizan en la inducción al parto y su posterior estudio con el SEM y el análisis en el EDX.

Inicialmente, uno de los objetivos de este estudio era conocer su prevalencia, sin embargo, observamos que los padres más interesados en participar eran los de los participantes que presentaban dicha patología, por lo que nuestra muestra, en relación con la prevalencia podría estar sesgada. Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron del 54,4%. Siendo este valor superior a los estudios revisados, que presentaban un rango entre 2,4 y 44% (8,9).

En el primer documento de consenso de la EAPD de 2010, el grupo de trabajo planteó la pregunta sobre si la etiología de la MIH podría depender de la dosis o duración del efecto en un momento crítico del desarrollo dental. La evidencia reciente respalda la idea de la duración del efecto, destacando que eventos cortos pueden dar lugar a defectos menos graves, como se evidencia en estudios sobre hipoxia grave en ratones (142,143)

Contrastando con otros estudios, se observa que la presencia de más factores etiológicos durante períodos más prolongados se asocia con un mayor número de dientes afectados (77). En el período prenatal, episodios repetidos de fiebre alta materna aumentan significativamente las posibilidades de desarrollar MIH grave en los niños (144).

Además de los factores sistémicos, se sugiere que los genes y las acciones epigenéticas también influyen en la expresión génica, posiblemente explicando las variaciones en la gravedad de la MIH en dientes que se desarrollan simultáneamente, aunque en diferentes lugares (145,146).

## DISCUSIÓN

### 5.1. MIH, medicaciones administradas en el parto y enfermedades padecidas en los primeros años de vida

Se analizó la tabla Excel® con los datos recopilados en el cuestionario entregado a la familia y los datos recogidos de la historia médica del hospital.

En cuanto a los factores de riesgo asociados con MIH, se encontró una correlación significativa entre la presencia de la condición y la medicación utilizada durante el parto. Específicamente, se observó una asociación entre la administración de ciertos medicamentos, como la mezcla lítica y la dinoprostona, durante el parto y un mayor riesgo de desarrollar este cuadro.

Actualmente, no existen estudios que establezcan una correlación entre la administración de medicación durante el proceso de parto y la incidencia de la MIH, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos con investigaciones previas.

Diversos autores han propuesto asociaciones entre esta lesión y múltiples variables, como complicaciones durante el parto, bajo peso al nacer, duración de la gestación, eventos de hipoxia perinatal e incluso el método de nacimiento mediante cesárea (6,58,65). Fatturi et al. (65) identificaron una relación entre el parto por cesárea y la aparición de complicaciones en el parto con esta patología. No obstante, otros estudios no han logrado establecer una asociación significativa entre MIH y las complicaciones en el parto (59).

Sin embargo, se ha relacionado entre problemas durante el embarazo o diabetes gestacional y el desarrollo de MIH (5,59,65), aunque investigaciones previas de Beentjes et al. (76) han mostrado resultados contradictorios en este aspecto. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la exposición a ciertos fármacos durante la etapa de formación dental pueda desempeñar un papel en el origen de esta patología. No obstante, cabe destacar que se requiere más investigación y más exhaustiva para comprender completamente los mecanismos subyacentes en esta relación y establecer una relación causal sólida.

Otros autores han observado relación entre el parto prematuro con MIH. Aine et al. (147) observaron que la prevalencia de los defectos del esmalte era

claramente mayor en niños nacidos prematuros. Kilingç et al. (48) hicieron un estudio de prevalencia con 1237 niños y observaron que los pacientes con bajo peso al nacer parto prematuro fiebre alta y bronquitis se vieron gravemente afectados por MIH. Koruyucu et al. (49) examinaron 1511 niños en la ciudad de Estambul para hallar la prevalencia de MIH y como factores etiológicos encontraron las complicaciones durante el embarazo, prematuridad, gastroenteritis aguda, asma, fiebre alta, otitis, insuficiencia renal, rubeola, varicela y parotiditis. Garot et al. (57) hicieron una revisión bibliográfica sobre 109 artículos para resumir las hipótesis etiológicas que podrían tener relación con MIH obteniendo, cómo factores perinatales, la prematuridad, el parto por cesárea y las complicaciones en el parto y, como factores posnatales; sarampión, infección del tracto urinario, otitis, trastornos gástricos, bronquitis, enfermedades renales, neumonía, asma, fiebre y uso de antibióticos. Silva et al. (5) realizaron una revisión bibliográfica para evaluar los factores etiológicos más sólidos con respecto a la aparición de MIH, incluyeron 28 artículos, donde obtuvieron diferencias significativas en el uso materno de medicación en el embarazo, prematuridad y complicaciones en el parto, y como factores postnatales la fiebre, asma y neumonía. Esteves-Pereira et al. (74) relacionan el parto prematuro con mayor probabilidad de recibir oxigenoterapia, taquipnea transitoria y uso de antibióticos, factores que podrían estar relacionados con MIH.

Sin embargo, Elzein et al. (70) realizaron un estudio en 659 niños del Líbano no encontraron diferencias significativas en que la madre tuviera problemas en el embarazo o parto, Beentjes et al. (76) no observaron relación con el peso o la talla al nacer, Pitiphat et al. (6) realizaron un estudio transversal con 282 niños de 7 a 8 años de la ciudad de Khon Kaen (Tailandia) y no obtuvieron relación entre el parto prematuro y bajo peso al nacer con MIH. Con respecto a las semanas de gestación, en nuestro estudio no se obtuvieron diferencias significativas.

Aparte de la medicación utilizada en el parto, se encontró una relación entre las enfermedades padecidas en el primer año de vida y la aparición de MIH. Se observó que los niños que experimentaron infecciones víricas y tomaron

## DISCUSIÓN

antibióticos tenían un mayor riesgo de desarrollar este cuadro coincidiendo con los resultados de los estudios de Butera et al. (35), Garot et al. (58) y Whatling y Fearne (59). Entre las enfermedades víricas que padecieron los pacientes participantes en el estudio fueron tres las más frecuentes; varicela, sarampión y tosferina. Todos los pacientes que presentaron enfermedades víricas los primeros años de vida también presentaron MIH. La varicela también está relacionada con la aparición de esta lesión en el estudio de Whatling y Fearne (59). Estos resultados sugieren que las enfermedades que afectan al sistema inmunológico y la salud general en la primera infancia podrían influir en la formación y mineralización del esmalte dental, aumentando la susceptibilidad a MIH (76).

En relación con la lactancia materna y la aparición de MIH, Whatling y Fearne (59) incluyeron en un estudio a 109 niños de Londres y no encontraron asociaciones significativas entre lactancia materna y esta lesión. Crombie et al. (56) realizaron una búsqueda bibliográfica donde analizaron 53 artículos sobre etiología del MIH, obtuvieron una evidencia moderada en la relación a la exposición a dioxinas y defectos del esmalte, pero, sin embargo, una evidencia muy débil de que la lactancia materna se considere como factor etiológico. Sólo un estudio de Alaluusua et al. (23) informó un aumento significativo en la prevalencia del MIH asociados a una lactancia materna prolongada, pero en un estudio de los mismos autores (68) evaluaron la duración de la lactancia materna y la exposición a dioxinas e informaron que lo que estaba significativamente relacionado con los defectos del esmalte eran los niveles de dioxinas, pero no la duración de lactancia materna, por lo que los resultados del anterior artículo (23) podría estar relacionado más a los niveles de dioxinas presentes en la leche materna que en la duración de la lactancia en sí. Jälevik et al. (60) realizaron un estudio para determinar posibles factores etiológicos de defectos de desarrollo el esmalte en 516 niños suecos de 8 años donde los antecedentes de la lactancia materna fueron similares en niños con y sin defectos del esmalte. Beentjes et al. (76) realizaron un estudio en 45 niños y no vieron diferencias significativas entre la duración de la lactancia materna como factor asociado con la aparición de MIH.

Sin embargo, en nuestro estudio se observó diferencias significativas entre los participantes que no presentaron MIH con una media de 16,35 meses de lactancia materna, y los que presentaron la enfermedad una media de 6,05 meses de lactancia materna, esto se respalda con otros artículos que informaron que la lactancia materna tenía un efecto protector contra los defectos del esmalte: Butera et al. (35) hicieron una revisión de 25 artículos donde vieron una existencia de relevancia en cuanto a mayor periodo de lactancia con la aparición de menos casos de MIH. Koruyucu et al. (49) tras examinar a 1511 niños comprobaron que en pacientes que no habían recibido lactancia materna presentaban más porcentaje de casos de esta lesión (25,5%) frente a los que recibieron lactancia materna (13,6%). Ghanim et al. (66) revisaron a 823 niños y completaron un cuestionario de su historial médico y demostraron que la lactancia materna cuanto más prolongada sea resulta como protector contra la aparición de MIH, los niños que amamantaron durante más de 2 años presentaron menos casos de esta lesión que los que amamantaron 1 año de vida y éstos, a su vez, presentaron menos casos de este cuadro que los que mandaron menos de 6 meses. Lunardelli y Peres (148) establecieron que los niños que no fueron amantados presentaban mayor número de caso de defectos del esmalte. Agarwal et al. (149) sostenían que la lactancia materna actuaba como protectora contra defectos de esmalte.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de MIH, se observó que los dientes afectados presentaban opacidades, áreas de esmalte hipomineralizado y una mayor susceptibilidad a la caries dental (26,32). Además, se encontró una correlación positiva entre la severidad de MIH y la presencia de dolor dental en los niños afectados (84). Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes, ya que resaltan la importancia de un diagnóstico temprano de esta lesión y un enfoque preventivo en el cuidado dental de estos pacientes. Es fundamental que los profesionales de la salud dental estén capacitados para identificar y abordar adecuadamente esta patología, brindando un manejo personalizado y basado en evidencias.

Los estudios actuales sobre los factores sistémicos que causan la MIH plantean dudas sobre su solidez para obtener conclusiones definitivas. Mayormente

## DISCUSIÓN

retrospectivos y basados en entrevistas, presentan limitaciones debido a la dependencia de la memoria individual, generando inexactitudes (16). La situación actual refleja problemas similares, ya que la mayoría de los estudios se basan en entrevistas con padres; resultando en sesgos y comprometiendo los resultados, independientemente del enfoque estadístico (58). La planificación de estudios prospectivos a largo plazo se considera esencial para clarificar la etiología de la MIH, ya que la publicación de más estudios retrospectivos no añadiría información significativa a la base de evidencia existente.

Consideramos importante la prevención del MIH mediante el factor predictor de la aparición de HSPM (82,93) y de la ortopantomografía, ya que antes de erupcionar el primer molar se pueden observar indicios de desmineralización en la radiografía, lo que nos daría la posibilidad de actuar de manera preventiva para evitar la claudicación del esmalte, con todo lo que conlleva para el tratamiento restaurador posterior. También sería interesante para la prevención de complicaciones posteriores por MIH, teniendo en cuenta nuestras observaciones, incluir preguntas de medicación de parto en la historia clínica del niño.

A largo plazo, se ha demostrado que los pacientes con esta lesión pueden experimentar desafíos significativos en el control de su salud bucal. Estos desafíos incluyen un mayor riesgo de caries dental, necesidad de tratamientos restauradores y una mayor posibilidad de desarrollar sensibilidad dental (150,151). Además, la presencia de MIH puede tener un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud bucal y la autoestima de los individuos afectados, especialmente en el caso de las alteraciones estéticas en los dientes anteriores (152). Por lo tanto, es esencial implementar estrategias preventivas y de tratamiento adecuadas, así como proporcionar un apoyo psicológico y emocional adecuado a los pacientes y sus familias.

Caben destacar las limitaciones que nos hemos encontrado a la hora de realizar este estudio, como la subjetividad a la hora de rellenar el cuestionario por las madres, por la lejanía en el tiempo de los hechos, unos 8 años de media, y la desinformación en la que se encuentran muchas veces las madres en el parto,

donde no son informadas de los procedimientos a los que están siendo sometidas ni los medicamentos que le están administrando. Aparte de esto, la historia clínica del hospital en muchas ocasiones aparece incompleta y sin rellenar en algunos apartados y no siempre están recogidos los datos que queremos recopilar.

## 5.2. MIH, análisis químico/mineral.

La MIH es una condición que afecta al esmalte dental y su estudio en modelos animales, como ratas albinas SD, ha proporcionado información relevante sobre su composición mineral y su relación con el desarrollo dental. Las técnicas de microscopía electrónica de barrido (SEM) y microanálisis de energía dispersiva de rayos X (EDX) se han utilizado para investigar estas características en el contexto del MIH en ratas albinas SD. Los dientes afectados con esta patología tienen una disminución en el contenido mineral comparados con los dientes de esmalte normal (41,153)

La espectroscopia por dispersión de energía de rayos X (EDX) se utiliza para determinar la composición química y mineral del esmalte dental. Esta técnica permite analizar la presencia y distribución de elementos químicos en la muestra mediante la detección de los rayos X emitidos por estos elementos. En el caso del MIH, los estudios en ratas albinas han demostrado una disminución en la cantidad y distribución de minerales, especialmente calcio y fósforo, en el esmalte hipomineralizado en comparación con el esmalte sano. Esta reducción en la mineralización puede indicar una interrupción en la deposición normal de minerales durante la formación del esmalte en ratas albinas con esta patología (26).

Elhennawy et al. (154) observaron que hay controversia entre estudios respecto al ratio Ca/P en una revisión sistemática de 22 artículos sobre las diferencias estructurales, densidad mineral y propiedades mecánicas de dientes sanos y dientes con MIH. En nuestro estudio tampoco hemos observado diferencias significativas en la ratio Ca/P entre grupos.

## DISCUSIÓN

Respecto al contenido de C en los dientes con esta lesión, se observa un aumento de este mineral en comparación con un esmalte normal (154). En nuestro estudio, no observan diferencias significativas entre esmalte sano y esmalte con defecto.

En referencia al análisis elemental algunos estudios refieren que el esmalte tipo mineralizado contiene mayor cantidad de magnesio (Mg) (155). En nuestro estudio el Mg se presenta en mayor contenido en los grupos de medicamento petidina y haloperidol respecto a los demás.

En cuanto al contenido de Fósforo (P), hay estudios hablan de menor contenido de este elemento en dientes hipomineralizados (38) y en nuestro estudio hay diferencias significativas en los grupos de medicamento petidina y haloperidol respecto a los demás, presentando menor cantidad de P.

Refiriéndonos a la cantidad de sodio (Na) nos encontramos con mayor controversia entre los estudios (155). En nuestro estudio no se observan diferencias significativas del mismo en los grupos de medicamentos con el grupo control.

Estos hallazgos respaldan la evidencia de que el MIH afecta la mineralización y la estructura del esmalte dental en ratas albinas durante su desarrollo. Sin embargo, es importante destacar que los estudios en ratas albinas pueden tener limitaciones en términos de su aplicabilidad directa a los seres humanos. Aunque las ratas albinas son un modelo útil para la investigación dental, existen diferencias biológicas y genéticas entre las ratas y los humanos que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

Suzanski y Persaud (156) realizaron un estudio administrando dinoprostona (PGE<sub>2</sub>) subcutánea 50,100,200 microgramos en ratas SD en los días 8-9 de gestación. Hay que tener en cuenta que la dinoprostona se la administramos en las ratas vía intramuscular, mientras que a las humanas se le administra en forma de tampón vaginal, lo que produce un mecanismo adicional de efecto local mediante la liberación de óxido nítrico, y que lo cual sólo se observa en mujeres gestantes (112), desconocemos si en las ratas también se produce ese efecto y si éste tendrá algo que ver con la aparición de MIH. Otro factor a tener en cuenta

respecto a las ratas es la posible contaminación con BPA de las jaulas, lo que podría interferir en los resultados respecto a la afectación de este cuadro (71).

Así pues, podemos considerar que los estudios en ratas albinas utilizando SEM y EDX han proporcionado evidencia de alteraciones morfológicas y cambios en la composición mineral del esmalte dental en el contexto de esta patología. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el MIH interrumpe la mineralización normal del esmalte durante el desarrollo dental. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes de la enfermedad y su relación con el desarrollo dental en ratas albinas y, en última instancia, en los seres humanos. En las imágenes que hemos recogido del SEM se pueden apreciar desgastes irregulares en los molares de los grupos experimentales, principalmente en el caso del grupo en el que se administró la mezcla lítica, que podrían ser consecuencia de una rotura posteruptiva característica de MIH, mientras que en el grupo control se observó una estructura de esmalte con bordes más suaves y regulares propio de la atricción característica de los roedores. Sería necesario más estudios con mayor muestra para determinar la relación con el defecto.

Es importante destacar que la investigación en modelos animales proporciona una visión general de la condición y puede no reflejar completamente las características del MIH en humanos. Sin embargo, estos estudios son cruciales para establecer correlaciones y comprender los aspectos fundamentales de la enfermedad en un entorno controlado y reproducible.



---

## 6. CONCLUSIONES

---



### 6.1. Estudio retrospectivo

- Se observó una relación entre la administración de determinados medicamentos, como la mezcla lítica y la dinoprostona, durante el proceso de parto, y un aumento en el riesgo de desarrollar MIH.
- Se observó que los niños que experimentaron infecciones causadas por virus o recibieron tratamientos con antibióticos presentaban un riesgo elevado de desarrollar MIH. Entre las enfermedades víricas padecidas por los participantes del estudio, destacaron; varicela, sarampión y tosferina.
- En relación con la duración de la gestación, no se encontraron diferencias significativas que permitan establecer una relación con la aparición de esta patología.
- Respecto a la lactancia materna, se observaron diferencias significativas, siendo el promedio de lactancia materna mayor en aquellos participantes que no presentaron MIH frente a los que presentaban este cuadro.

### 6.2. Estudio experimental

- Al administrar los fármacos en las ratas gestantes no se observaron diferencias en el momento del parto respecto a la rata control.
- Al observar directamente los molares de rata no se encontraron manchas blancas o marrones características del defecto de MIH. Sin embargo, si se observaban diferencias en los desgastes del esmalte siendo más pronunciados e irregulares en los molares de los grupos donde se había administrado medicación y más regulares y menos desgastados en los del grupo control.
- Al analizar la composición elemental del esmalte de los molares de ratas mediante EDX, no encontramos diferencias significativas respecto al ratio Ca/P, C, ni Na entre grupos. Sin embargo, el magnesio se presenta en

## CONCLUSIONES

mayor concentración y el fosforo en menor, en los grupos de medicamentos petidina y haloperidol respecto a los demás.

Para finalizar, consideramos que los resultados de esta tesis doctoral proporcionan una visión amplia de los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas que se observan. Los resultados obtenidos resaltan la importancia de considerar la medicación utilizada durante el parto y las enfermedades padecidas en el primer año de vida como posibles factores de riesgo para el desarrollo de esta lesión. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes y establecer relaciones causales definitivas. Un enfoque multidisciplinario y colaborativo entre odontólogos, pediatras y otros profesionales de la salud es crucial para abordar adecuadamente esta condición y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

---

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---



1. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralisation. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;3(1):115–20.
2. Fayle SA. Molar Incisor Hypomineralisation: Restorative management. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4(3):121–6.
3. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(1):24–32.
4. Catalá-Pizarro M, Estrela F, Cortés Lillo O. Hipomineralización Incisivo Molar. En: Boj J. *Odonto Pediatría Bebés, Niños, Adolescentes.* Ciudad de México: Odontología Books; 2019. p. 255–66.
5. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016;44(4):342–53.
6. Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur J Oral Sci.* 2014;122(4):265–70.
7. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):59–64.
8. Salgado-Peralvo ÁO, Peralvo-García V, Torres A, Mateos-Moreno MV, Ribas-Pérez D, Castano-Séiquer A. Prevalencia del síndrome de hipomineralización incisivo-molar: revisión de la literatura. *Odontol Pediatr.* 2016;24(2):134–48.
9. Biondi AM, Cortese SG, Ortolani AM, Ienco M, Argentieri AB. Prevalencia de hipomineralización molar incisiva en niños con y sin demanda de atención / Prevalence of molar incisor hypomineralization among children with and without demand for dental care. *Rev Asoc Odontol Argent.* 2013;101(4):139–45.
10. Acosta E, Cortes O, Guzman S, Catala M, Lorente M, Arense JJ. Relationship between molar incisor hypomineralization, intrapartum medication and illnesses in the first year of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):1637.

## BIBLIOGRAFÍA

11. Catalá M. Hipomineralización Incisivo-Molar. En Boj JR, Catalá M, García-Ballesta C, Mendoza A. *Odontopediatría. La evolución del niño al adulto joven* 1ª ed. Madrid: Ripano; 2011. p. 325-335.
12. Gómez ME, Campos A. *Histología, embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 4a ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.
13. Simmer JP, Hu JC. Dental Enamel Formation and Its Impact on Clinical Dentistry. *J Dent Educ*. 2001;65(9):896–905.
14. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC. The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol*. 1995;39(1):145–52.
15. Nolla CM. The development of the permanent teeth. *J Dent Child*. 1960;27:254–66.
16. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11(2):53–8.
17. Gross EL, Nowak AJ. The Dynamics of Change. En: Nowak AJ. *Pediatric Dentistry*. 6th ed. Philadelphia. Elsevier Inc.; 2018. p. 181-199.
18. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Early Stages of Development. En: Proffit WR. *Contemporary Orthodontics*. 5th ed. St. Louis. Elsevier/Mosby; 2013. p. 67–82.
19. Klein C, Hurlburt CSJ. *Manual de Mineralogía*. Volumen 1. 4a ed. Editorial Reverté; 1996.
20. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J*. 1992 Dec;42(6):411–26.
21. Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N, Hansson BO, Hoist A, Ullbro C. Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987;15(5):279–85.
22. van Amerongen WE, Kreulen CM. Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC J Dent Child*. 1995;62(4):266–9.

23. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Koskimies M, Pirinen S, Hölttä P, Kallio M, et al. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci.* 1996;104(5–6):493–7.
24. Jälevik B, Norén JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: A morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent.* 2010;10(4):278–89.
25. Leppäniemi A, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res.* 2001;35(1):36–40.
26. Jälevik B, Klingberg G, Barregård L, Norén JG. The prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(5):255–60.
27. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar–Incisor Hypomineralisation. *Caries Res.* 2001;35(5):390–1.
28. Weerheijm KL, Duggal M, Mejåre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: A summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4(3):110–3.
29. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):75–81.
30. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):235–46.
31. Elfrink ME, ten Cate JM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JS. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2012;91(6):551–5.
32. Lygidakis NA, Garot E, Somani C, Taylor GD, Rouas P, Wong FSL. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-

## BIBLIOGRAFÍA

- incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022;23(1):3–21.
33. Álvarez L, Hermida L. Hipomineralización molar-incisiva (MIH): una patología emergente. *Odontoestomatología.* 2009;11(12 SE-Actualización).
  34. Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):247–55.
  35. Butera A, Maiorani C, Morandini A, Simonini M, Morittu S, Barbieri S, et al. Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of deciduous molar hypomineralization (DMH), hypomineralized second primary molar (HSPM) and molar incisor hypomineralization (MIH): A narrative review. *Children (Basel).* 2021;8(6):1–12.
  36. Negre-Barber A, Montiel-Company JM, Catalá-Pizarro M, Almerich-Silla JM. Degree of severity of molar incisor hypomineralization and its relation to dental caries. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–7.
  37. Garcia-Margarit M, Catalá-Pizarro M, Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM. Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in 8-year-old Spanish children. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(1):14–22.
  38. Farah RA, Monk BC, Swain MV., Drummond BK. Protein content of molar-incisor hypomineralisation enamel. *J Dent.* 2010;38(7):591–6.
  39. Mahoney EK, Rohanizadeh R, Ismail FSM, Kilpatrick NM, Swain M V. Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. *Biomaterials.* 2004;25(20):5091–100.
  40. Jälevik B, Odelius H, Dietz W, Norén JG. Secondary ion mass spectrometry and X-ray microanalysis of hypomineralized enamel in human permanent first molars. *Arch Oral Biol.* 2001;46(3):239–47.
  41. Fagrell T, Dietz W, Jälevik B, Norén JG. Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars. *Acta Odontol Scand.* 2010;68(4):215–22.

42. Balmer R, Toumba KJ, Munyombwe T, Godson J, Duggal MS. The prevalence of incisor hypomineralisation and its relationship with the prevalence of molar incisor hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015;16(3):265–9.
43. Martínez-Gómez TP, Guinot-Jimeno F, Bellet-Dalmau LJ, Giner-Tarrida L. Prevalence of molar-incisor hypomineralisation observed using transillumination in a group of children from Barcelona (Spain). *Int J Paediatr Dent*. 2012;22(2):100–9.
44. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(2):170–9.
45. Yannam S, Amarlal D, Rekha C. Prevalence of molar incisor hypomineralization in school children aged 8-12 years in Chennai. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2016;34(2):134-8.
46. Balmer R, Toumba J, Godson J, Duggal M. The prevalence of molar incisor hypomineralisation in Northern England and its relationship to socioeconomic status and water fluoridation. *Int J Paediatr Dent*. 2012;22(4):250–7.
47. Schmalfuss A, Stenhagen KR, Tveit AB, Crossner CG, Espelid I. Canines are affected in 16-year-olds with molar–incisor hypomineralisation (MIH): an epidemiological study based on the Tromsø study: “Fit Futures.” *Eur Arch Paediatr Dent*. 2016;17(2):107–13.
48. Kılınç G, Çetin M, Köse B, Ellidokuz H. Prevalence, aetiology, and treatment of molar incisor hypomineralization in children living in Izmir City (Turkey). *Int J Paediatr Dent*. 2019;29(6):775–82.
49. Koruyucu M, Özel S, Tuna EB. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *J Dent Sci*. 2018;13(4):318–28.
50. Ahmadi R, Ramazani N, Nourinasab R. Molar incisor hypomineralization: A study of prevalence and etiology in a group of Iranian children. *Iran J Pediatr*. 2012;22(2):245–51.

## BIBLIOGRAFÍA

51. Einollahi M, Hekmatfar S, Molaei M. Association between Molar Incisor Hypomineralization and Both Prenatal and Postnatal Factors in 8-10-Year-Old Children in Ardebil. *J Evol Med Dent Sci*. 2020;9(48):3606–10.
52. Mishra A, Pandey RK. Molar Incisor Hypomineralization: An Epidemiological Study with Prevalence and Etiological Factors in Indian Pediatric Population. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2016;9(2):167–71.
53. Mariam S, Goyal A, Dhareula A, Gauba K, Bhatia SK, Kapur A. A case–controlled investigation of risk factors associated with molar incisor hypomineralization (MIH) in 8–12 year-old children living in Chandigarh, India. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23(1):97–107.
54. Biondi AM, Cortese SG, Martínez K, Ortolani AM, Sebelli PMF, Ienco M, et al. Prevalence of molar incisor hypomineralization in the city of Buenos Aires. *Acta Odontol Latinoam*. 2011;24(1):81–5.
55. Maurenza-Cuesta U, Alonso-Lorenzo J, Garcia-Gutierrez A, Blanco-Gonzalez J. Prevalencia de hipomineralización incisivo- molar y características clínico-epidemiológicas en dos cohortes de edad de población infantil. *RCOE*. 2018;23(1):238-45.
56. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: A critical review. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19(2):73–83.
57. Garot E, Couture-Veschambre C, Manton D, Beauval C, Rouas P. Analytical evidence of enamel hypomineralisation on permanent and primary molars amongst past populations. *Sci Rep*. 2017;7(1):1712.
58. Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23(1):23-38.
59. Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: A study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155–62.
60. Jälevik B, Norén JG, Klingberg G, Barregård L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci*. 2001;109(4):230–4.

61. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* 2013;58(10):1434–42.
62. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura L, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *Int J Paediatr Dent.* 2018;28(2):198–206.
63. Kühnisch J, Heitmüller D, Thiering E, Brockow I, Hoffmann U, Neumann C, et al. Proportion and extent of manifestation of molar-incisor-hypomineralizations according to different phenotypes. *J Public Health Dent.* 2014;74(1):42–9.
64. Hočevar L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A. The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralisation. *Arch Oral Biol.* 2020;118:104848.
65. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, da Assunção LRS, Brancher JA, Reis A et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47(5):407-415.
66. Ghanim A, Manton D, Bailey D, Mariño R, Morgan M. Risk factors in the occurrence of molar-incisor hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(3):197–206.
67. Jan J, Vrbič V. Polychlorinated Biphenyls Cause Developmental Enamel Defects in Children. *Caries Res.* 2000;34(6):469–73.
68. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Partanen M, Torppa J, Tuomisto J. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1996;1(3):193–7.
69. Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, Boudalia S, Canivenc-Lavier MC, Berdal A, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res.* 2014;55(S1):43–7.

## BIBLIOGRAFÍA

70. Elzein R, Chouery E, Abdel-Sater F, Bacho R, Ayoub F. Molar–incisor hypomineralisation in Lebanon: association with prenatal, natal and postnatal factors. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2021;22(2):283–90.
71. Palanza P, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect*. 2002;110(S3):415–22.
72. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol*. 2013;183(1):108–18.
73. Silva M, Halpern SH. Epidural analgesia for labor: Current techniques. *Local Reg Anesth*. 2010;3(1):143–53.
74. Esteves-Pereira AP, da Cunha AJLA, Nakamura-Pereira M, Moreira ME, Domingues RM, Viellas EF, et al. Twin pregnancy and perinatal outcomes: Data from ‘Birth in Brazil Study’. *PLoS One*. 2021;16(1):1–13.
75. Hoberg C, Klein C, Klein D, Meller C. Perinatal hypoxia and the risk of severe Molar-Incisor Hypomineralisation (MIH): a retrospective analysis of the pH value of umbilical arterial blood after birth. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23(1):109–15.
76. Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent*. 2002;3(1):9–13.
77. Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D. Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008;9(4):207–17.
78. Schmalfluss AJ, Sehic A, Brusevold IJ. Effects of antibiotics on the developing enamel in neonatal mice. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23(1):159–68.
79. Kuscu OO, Sandalli N, Dikmen S, Ersoy O, Tatar I, Turkmen I, et al. Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: Visual and mineral density evaluation. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1422–33.
80. Wogelius P, Haubek D, Nechifor A, Nørgaard M, Tvedebrink T, Poulsen S. Association between use of asthma drugs and prevalence of demarcated

- opacities in permanent first molars in 6-to-8-year-old Danish children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38(2):145–51.
81. Brogardh-Roth S, Matsson L, Klingberg G. Molar-incisor hypomineralization and oral hygiene in 10- to-12-yr-old Swedish children born preterm. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(1):33–9.
  82. Ghanim A, Manton D, Mariño R, Morgan M, Bailey D. Prevalence of demarcated hypomineralisation defects in second primary molars in Iraqi children. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(1):48–55.
  83. Elfrink MEC, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JSJ. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008;42(4):282–5.
  84. Costa-Silva CM, de Paula JS, Ambrosano GMB, Mialhe FL. Influence of deciduous molar hypomineralization on the development of molar-incisor hypomineralization. *Braz J Oral Sci.* 2013;12(4):335–8.
  85. Mittal N, Sharma BB. Hypomineralised second primary molars: prevalence, defect characteristics and possible association with Molar Incisor Hypomineralisation in Indian children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(6):441–7.
  86. Dada Temilola O, Folayan MO, Oyedele T. The prevalence and pattern of deciduous molar hypomineralization and molar-incisor hypomineralization in children from a suburban population in Nigeria. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):73.
  87. Da Silva Figueiredo Sé MJ, Ribeiro APD, Dos Santos-Pinto LAM, De Cassia Loiola Cordeiro R, Cabral RN, Leal SC. Are hypomineralized primary molars and canines associated with molar-incisor hypomineralization? *Pediatr Dent.* 2017;39(7):445–9.
  88. Lunt RC, Law DB. A review of the chronology of calcification of deciduous teeth. *J Am Dent Assoc.* 1974;89(3):599–606.
  89. Catalá-Pizarro M, Bonaté N. Hipomineralización en segundos molares temporales. En: Boj J., Catalá M., Mendoza A., Planells P., Cortés O. *Odonto*

## BIBLIOGRAFÍA

Pediatría Bebés, Niños, Adolescentes. Ciudad de México: Odontología Books; 2019. p. 267–73.

90. Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. *ASDC J Dent Child*. 58(6):441–52.
91. Chaves AMB, Rosenblatt A, Oliveira OFB. Enamel defects and its relation to life course events in primary dentition of Brazilian children: A longitudinal study. *Community Dent Health*. 2007;24(1):31–6.
92. Wagner Y. Developmental defects of enamel in primary teeth-findings of a regional German birth cohort study. *BMC Oral Health*. 2016;17(1):10.
93. Negre-Barber A, Montiel-Company JM, Boronat-Catalá M, Catalá-Pizarro M, Almerich-Silla JM. Hypomineralized second primary molars as predictor of molar incisor hypomineralization. *Sci Rep*. 2016;6:1–6.
94. Quijada Cazorla MA. Preinducción del parto con misoprostol frente a dinoprostona vía vaginal. [Tesis doctoral]. Murcia. Universidad de Murcia; 2018. Recuperado a partir de : <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=249533>
95. Intrapartum care for healthy women and babies. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2022;(December):33–54.
96. Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. Guía de práctica clínica de atención al parto normal. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia; 2010.
97. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):964–73.
98. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases C for DC and P (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–36.

99. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Corbett T, Duperron L, et al. Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(9):840–57.
100. Fajardo Rodríguez O, Humaran Martínez I, Piloto Morejon M. Inducción del parto con oxitocina, prostaglandinas o ambas. *Revista cubana de obstetricia y Ginecología.* 2001;27(2).
101. Reyero Fernández C, Serra Ripoll A, Grifoll Redó C, Inglès Puig M, Cavallé Busquets P. Inducción del parto: ¿Misoprostol o Dinoprostona? *Revista Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2014;(2):2014.
102. Nápoles Méndez D. El Misofar® como prostaglandina facilitadora: una nueva opción en obstetricia. *Medisan.* 2017;21(9):2042–6.
103. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, Gienger A, Cheng YW, McDonald KM, et al. Systematic review: Elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):252–63.
104. Ye J, Betrán AP, Guerrero Vela M, Souza JP, Zhang J. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. *Birth.* 2014;41(3):237–44.
105. Recio Alcaide A. La atención al parto en España: Cifras para reflexionar sobre un problema. *Dilemata.* 2015;18:13-26.
106. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, et al. Use of the robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: A secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health.* 2015;3(5):260–70.
107. Zeitlin, J. et al. “The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe”. *Journal of epidemiology and community health* vol. 63,9 (2009): 681-2.
108. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, Cheng YW, Gienger A, Little SE, et al. Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labor. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009;(176):1–257.
109. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003246.

## BIBLIOGRAFÍA

110. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for Induction of Labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):594–608.
111. Reinhard J, Rosler R, Yuan J, Schiermeier S, Herrmann E, Eichbaum MH, et al. Prostaglandin E2 labour induction with intravaginal (minprostin) versus intracervical (prepidil) administration at term: Randomized study of maternal and neonatal outcome and patient's perception using the Osgood semantic differential scales. *Biomed Res Int.* 2014;2014:682919.
112. Díaz Pastén S. El uso de las prostaglandinas en obstetricia y ginecología: el caso del misoprostol. 1a ed. San José, C.R.: Asociación Colectiva por el Derecho a Decidir; 2011.
113. Fernandez Duharte J, Zapata Blanco E, Santiesteban Sauqué X, Lescay Bell O, Rosell Torres L. Uso y abuso de las prostaglandinas. *Medisan.* 2015;19(1):114–22.
114. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(2):167–79.
115. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misoprostol: Pharmacoeconomics of its Use as Prophylaxis Against Gastroduodenal Damage Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *PharmacoEconomics.* 1993;3(2):140–71.
116. Garris R, Kirkwood C. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm.* 1989;8(9):627–44.
117. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG.* 2009;116(S1):61–9.
118. Benítez-Guerra G, Medina Meléan N. *Revista de la Facultad de Medicina.* 2006;28:67–73.
119. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Propess 10 mg. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/62088/P\\_62088.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/62088/P_62088.html).

120. Väisänen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in nonpregnant, women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3):790–6.
121. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dolantina 50 mg/ml. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/24245/P\\_24245.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/24245/P_24245.html).
122. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Haloperidol Prodes 2 mg/ml. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/33488/Prospecto\\_33488.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/33488/Prospecto_33488.html).
123. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12): CD000331.
124. Bowman JM. The Prevention of Rh-Immunization. *Transfus Med Rev.* 1988;2(3):129-150.
125. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004454.
126. Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour. *Drugs.* 2004;64(4):375–82.
127. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
128. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162–72.
129. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Anesth Analg.* 2015;120(5):1056–9.
130. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–9.

## BIBLIOGRAFÍA

131. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
132. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):191–2.
133. Kalfa N, Philibert P, Sultan C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int J Androl*. 2009;32(3):187–97.
134. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–54.
135. Jedeon K, Liodice S, Marciano C, Vinel A, Lavier MCC, Berdal A, et al. Estrogen and bisphenol a affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology*. 2014;155(9):3365–75.
136. Warshawsky H, Josephsen K, Thylstrup A, Fejerskov O. The development of enamel structure in rat incisors as compared to the teeth of monkey and man. *Anat Rec*. 1981;200(4):371–99.
137. Díaz JA, Sánchez PA, Mejía C. “Desarrollo embrionario del primer molar mandibular del ratón *Mus musculus* cepa albino suizo”. *Revista de Ciencias*. 2015;19(1):11
138. Mathu-Muju KR, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. *Compend Contin Educ Dent*. 2006;27(11):604–10; quiz 611.
139. Alfaro-Alfaro A, Castejón-Navas I, Magán-Sánchez R, Alfaro-Alfaro MJ. Molar-incisor hypomineralization syndrome I Síndrome de hipomineralización incisivo-molar. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018;20(78):183–8.

140. Díaz de Centeno E, Hidalgo J, Quiroz M, Juárez R. Calibración de dos observadores para evaluar restauraciones en una investigación clínica. Aplicación del Índice de Concordancia de KAPPA. *Rev Fac Odontol Univ Nac (Cordoba)*. 2011;4(1):7.
141. Cerda Lorca J, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(1):54–8.
142. Sidaly R, Risnes S, Khan QES, Stiris T, Sehic A. The effect of hypoxia on the formation of mouse incisor enamel. *Arch Oral Biol*. 2015;60(11):1601–12.
143. Sidaly R, Schmalfuss A, Skaare AB, Sehic A, Stiris T, Espelid I. Five-minute Apgar score  $\leq 5$  and Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) – a case control study. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):25.
144. Dantas-Neta NB, Moura LFAD, Cruz PF, Moura MS, Paiva SM, Martins CC, et al. Impact of molar-incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in schoolchildren. *Braz Oral Res*. 2016;30(1).
145. Vieira AR. On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization. *Int J Paediatr Dent*. 2019;29(1):2–3.
146. Vieira AR, Manton DJ. On the Variable Clinical Presentation of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res*. 2019;53(4):482–8.
147. Aine L, Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(8):403–9.
148. Lunardelli SE, Peres MA. Breast-feeding and other mother-child factors associated with developmental enamel defects in the primary teeth of Brazilian children. *J Dent Child (Chic)*. 2006;73(2):70–8.
149. Agarwal KN, Narula S, Faridi MMA, Kalra N. Deciduous dentition and enamel defects. *Indian Pediatr*. 2003;40(2):124–9.

## BIBLIOGRAFÍA

150. Mejàre I, Bergman E, Grindefjord & M. Hypomineralized molars and incisors of unknown origin: treatment outcome at age 18 years. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15:20–8.
151. Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J. Children and Review of its Clinical Presentation, Etiology and Management. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012;5(3):190–6.
152. Arrow P. Dental enamel defects, caries experience and oral health-related quality of life: a cohort study. *Aust Dent J*. 2017;62(2):165-172.
153. Bozal CB, Kaplan A, Ortolani A, Cortese SG, Biondi AM. Ultrastructure of the surface of dental enamel with molar incisor hypomineralization (MIH) with and without acid etching. *Acta Odontol Latinoam*. 2015;28(2):192–8.
154. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2017;83:272–81.
155. Melin L, Lundgren J, Malmberg P, Norén JG, Taube F, Cornell DH. XRMA and ToF-SIMS Analysis of Normal and Hypomineralized Enamel. *Microsc Microanal*. 2015;21(2):407–21.
156. Suzanski TW, Persaud TVN. Early embryonic development in the rat after maternal treatment with PGE<sub>2</sub>. *Prostaglandins Leukot Med*. 1982;9(4):401–10.

---

## 8. ANEXOS

---



## 8.1. Anexo 1. Consentimiento informado para menores participantes en el estudio.

UNIVERSIDAD DE  
MURCIA | Vicerrectorado de  
Investigación y Transferencia

CEI Comisión de  
Ética de  
Investigación

CAMPUS MARE NOSTRUM

### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

D/Dña.....,  
de ..... años de edad con D.N.I. o N.I.E.....,  
padre/ madre/ representante legal y

D/Dña .....  
de .....años de edad con D.N.I. o N.I.E. ....  
padre/ madre/ representante legal

del menor .....nacido/a el día  
..... en el Hospital Universitario Santa Lucía de  
Cartagena con su número CARM.....

Manifiestan que han sido informados sobre los beneficios que podría suponer la participación en el Proyecto de Investigación de la Tesis Doctoral titulado “Relación entre el parto y embarazo con la aparición del síndrome de Hipomineralización Incisivo Molar”, dirigido por la Dra Olga Cortés Lillo de la Universidad de Murcia y como investigadora Dña Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri con correo electrónico, [emardv1@um.es](mailto:emardv1@um.es)

Nos han informado que se le hará una revisión bucal no invasiva en la clínica dental Titanium de La Unión a nuestro hijo/a, puede ser que se le tomen fotos de los dientes afectados y sabemos que la parte investigadora accederá a la historia clínica de su nacimiento desde el hospital. El proyecto cuenta con el informe favorable de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia y del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M<sup>a</sup> del Rosell.

Hemos sido informados de los posibles perjuicios que la participación en dicho proyecto puede tener sobre mi bienestar y salud al haber leído la hoja de información al participante sobre el estudio citado.

Hemos sido también informados de que los datos personales serán sometidos a tratamiento en virtud de su consentimiento con fines de investigación científica por la Universidad de Murcia. El plazo de conservación de los datos será el mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio o proyecto. No obstante, los datos identificativos, para garantizar condiciones óptimas de privacidad, serán sometidos a seudonimización, que consiste en sustituir los datos personales de los participantes por un código o por un identificador numérico. En todo caso, la información identificativa que se pudiese recabar será eliminada cuando no sea necesaria.

Hemos sido informados de que para cualquier consulta relativa al tratamiento de sus datos personales en este estudio o para solicitar el acceso, rectificación, supresión, limitación u oposición al tratamiento podré dirigirme a la dirección [protecciondedatos@um.es](mailto:protecciondedatos@um.es) . Así mismo he sido informado/a de mi derecho a presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos.

Hemos sido también informados que podemos abandonar en cualquier momento nuestra participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello nos suponga perjuicio alguno.

Se me ha entregado una hoja de información al participante y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado.

Tomando ello en consideración, **otorgamos** nuestro **consentimiento** a que esta revisión bucal a su hijo/a, toma de fotografías intraorales y recogida de datos de su nacimiento tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Fdo. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri  
Investigadora

Fdo. Padre/Madre/Representante legal.

Fdo. Padre/Madre/Representante legal

La Unión, a ..... de ..... de 202....

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D./Dña.....  
.....padre/madre/ representante legal y  
D/Dña.....  
padre/madre y/o el representante legal del menor  
.....

**REVOCAMOS** el Consentimiento prestado en fecha ....., y no deseo proseguir con mi colaboración con el estudio, que doy con esta fecha por finalizado.

Fdo. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri  
Investigadora

Fdo. Padre/Madre/Representante legal.

Fdo. Padre/Madre/Representante legal

La Unión, a ..... de ..... de 202....

8.2. Anexo 2. Hoja informativa para el candidato a participante en el estudio.

UNIVERSIDAD DE MURCIA | Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

CEI Comisión de Ética de Investigación



**HOJA DE INFORMACIÓN A LA PERSONA PARTICIPANTE**

sobre el proyecto de investigación de Tesis Doctoral; **Relación entre el parto y embarazo con la aparición del Síndrome de Hipomineralización Incisivo Molar (HIM).**

Estimado/a Sr/Sra.:

Tanto a usted como a su hijo/a le invitamos a participar en un estudio de investigación sobre la relación entre enfermedades en el embarazo y parto y la aparición del Síndrome de Hipomineralización Incisivo Molar.

La Hipomineralización Incisivo Molar produce un aumento de la sensibilidad a cambios térmicos en los dientes afectados que poseen un esmalte altamente poroso que dificulta las técnicas de adhesión y rehabilitación y que tiende a claudicar con la fuerza de la masticación. Son piezas frágiles e hipersensibles que cuestan mucho anestesiar y que tienen alta probabilidad de perderse con el tiempo.

**Título del proyecto:** Relación entre el parto y embarazo con la aparición del síndrome de Hipomineralización Incisivo Molar (HIM).

**Promotor o financiador del proyecto:** No tiene financiación. Este estudio será gratuito para usted.

**Lugar donde se procesará la revisión y la toma de datos:** Haremos una revisión bucal a su hijo/a, en algunos casos tomaremos fotos del estado en el que se encuentran sus piezas dentarias, le haremos una encuesta de recogida de datos y estudiaremos la historia clínica de su embarazo y parto para ver posibles relaciones con la aparición de la enfermedad. Puede que su hijo/a esté afectado/a con el síndrome o no, necesitamos estudiar ambos casos. La revisión bucal se hará en la Clínica Dental Titanium, situada en la calle Mayor, 116 de La Unión (Murcia). Y el estudio de las historias clínicas se realizará en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

**Objetivos y finalidad**

Este estudio pretende conocer la etiología de la Hipomineralización Incisivo Molar (HIM) que va en aumento en los últimos años.

Esta enfermedad se muestra en los primeros incisivos y los primeros molares de la dentición definitiva. Puede mostrarse desde alguna mancha mate en uno de los molares e incisivos hasta grandes cavidades en los molares debido a que esmalte es poroso.

Hemos seleccionado niños entre 6 y 9 años que presenten primeros molares definitivos total o parcialmente erupcionados.

Todavía se desconoce la causa de esta patología, pudiendo tener un origen multifactorial. Al ser unos dientes que se desarrollan dentro de la mandíbula en torno al nacimiento, necesitamos conocer en el ambiente que ha nacido el niño/a, la medicación que le ha sido administrada en el momento del parto tanto a la madre como al bebé, para ello necesitamos su consentimiento, para poder acceder a la historia clínica del nacimiento desde el hospital.

El proyecto cuenta con el informe favorable de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

#### ***Datos de los investigadores***

Ante cualquier duda o renuncia que pueda surgir en relación con su participación en la presente investigación, pueden dirigirse a la persona responsable de la misma, cuyos datos son los siguientes:

- Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri
- Doctoranda en la Universidad de Murcia
- Correo electrónico: [emardv1@um.es](mailto:emardv1@um.es)

#### ***Datos referentes al participante***

Hemos seleccionado niños entre 6 y 9 años que presenten primeros molares definitivos total o parcialmente erupcionados.

Puede ser que su hijo/a esté afectado por el defecto o que no, ya que necesitamos también una muestra de pacientes sanos para el estudio. También puede ser que necesitemos tomar alguna foto de la boca de su hijo/a.

Cabe destacar la naturaleza voluntaria de su participación.

Al final del estudio, el participante podrá conocer los resultados generales del estudio y los resultados individuales que le puedan afectar, si consiente a ello. Le informaremos de las últimas técnicas en prevención y tratamiento de dicha patología.

#### ***Riesgos e Inconvenientes para el participante***

Con una o dos visitas a la clínica para realizar una valoración no invasiva, la firma del consentimiento informado y con rellenar un formulario con algunos datos básicos de usted y su hijo/a puede ser suficiente para la colaboración en el estudio, si fuera necesario le haríamos alguna llamada telefónica para resolver alguna duda en caso de que las hubieran.

#### ***Derecho de los participantes***

- Derecho a la revocación del consentimiento en cualquier momento. Para ejercer su derecho al retracto debe dirigirse al correo electrónico [emardv1@um.es](mailto:emardv1@um.es) y solicitar firmar la revocación en la hoja de consentimiento informado.

- Derecho a que se vuelva a pedir su consentimiento si se desea utilizar la muestra en estudios posteriores.
- Garantía de confidencialidad de la información obtenida, existiendo un fichero físico e informatizado.
- Derecho a presentar un reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos
- Cualquier consulta relativa al tratamiento de sus datos personales en este estudio o para solicitar el acceso, rectificación, supresión, limitación u oposición al tratamiento podrá dirigirse a la dirección [protecciondedatos@um.es](mailto:protecciondedatos@um.es).

### **Información sobre los datos donados**

- La finalidad de la recogida de los datos es estrictamente para poder acceder a su historia clínica y los datos de la historia para cuantificar enfermedades, infecciones y medicaciones que puedan tener una relación con la ausencia o presencia de la patología que estamos estudiando.
- Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud.
- Los destinatarios de la información son exclusivamente el equipo investigador.
- Almacenamiento de los datos: seudonimización, que consiste en sustituir los datos personales de los participantes por un código o por un identificador numérico.

En consecuencia, le solicitamos que firme y entregue la hoja de consentimiento informado que se adjunta.

Firmado: En nombre del equipo investigador, Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri

8.3. Anexo 3. Asentimiento del menor participante en el estudio.



**INFORMACIÓN AL MENOR**

Yo, ..... de ..... años he sido informado/a que voy a participar en un estudio de la universidad. Me van a hacer una revisión de mi boca para ver el cómo están mis incisivos y molares y si presento o no problemas en estos dientes.

Asiento participar en este estudio.

Fdo. ....  
El menor participante en este estudio

La Unión .....de .....de 202.....

#### 8.4. Anexo 4. Consentimiento informado para madres participantes en el estudio

### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MADRES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Dña ....., de ..... años de edad con D.N.I. o N.I.E. .... y número CARM....., manifiesta que ha sido informada sobre los beneficios que podría suponer mi participación para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación de la Tesis Doctoral titulado “Relación entre el parto y embarazo con la aparición del síndrome de Hipomineralización Incisivo Molar”, dirigido por la Dra Olga Cortés Lillo de la Universidad de Murcia y como investigadora Dña Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri con correo electrónico, [emardv1@um.es](mailto:emardv1@um.es)

Doy mi consentimiento para que el equipo de investigación pueda recabar información de mi embarazo y nacimiento de mi hijo/a .....nacido/a el día.....en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena tanto con el estudio de la historia clínica en el hospital como rellenando una encuesta de enfermedades padecidas en el embarazo.

El proyecto cuenta con el certificado del Comité Ético de Investigaciones Clínicas.

He sido informada de los posibles perjuicios que la participación en dicho proyecto puede tener sobre mi bienestar y salud al haber leído la hoja de información al participante sobre el estudio citado.

He sido también informada de que mis datos personales serán sometidos a tratamiento en virtud de su consentimiento con fines de investigación científica por la Universidad de Murcia. El plazo de conservación de los datos será el mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio o proyecto. No obstante, mis datos identificativos, para garantizar condiciones óptimas de privacidad, serán sometidos a seudonimización, que consiste en sustituir los datos personales de los participantes por un código o por un identificador numérico. En todo caso, la información identificativa que se pudiese recabar será eliminada cuando no sea necesaria.

He sido informada de que para cualquier consulta relativa al tratamiento de sus datos personales en este estudio o para solicitar el acceso, rectificación, supresión, limitación u oposición al tratamiento podré dirigirme a la dirección [protecciondedatos@um.es](mailto:protecciondedatos@um.es) . Asimismo he sido informada de mi derecho a presentar un reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos.

He sido también informada que puedo abandonar en cualquier momento mi participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello me suponga perjuicio alguno.

Se me ha entregado una hoja de información al participante y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado.

Tomando ello en consideración, **otorgo** mi **consentimiento** a que esta recogida de datos del parto y embarazo tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Fdo. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri  
Investigadora

Fdo.

La Union, a ..... de ..... de 2019.

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, Dña.....

**REVOCO** el Consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir con mi colaboración con el estudio, que doy con esta fecha por finalizado.

Fdo. Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri  
Investigadora

Fdo.

La Union, a ..... de ..... de 2019.

## 8.5. Anexo 5. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Servicio Murciano de Salud



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M<sup>a</sup> del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

#### CERTIFICA QUE,

1º En reunión celebrada del día 30/04/19, acta nº 04/19 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
<b>No consta</b>	No procede
<b>Relación entre el parto y embarazo con la aparición del Síndrome de Hipomineralización Incisivo Molar (HIM).</b>	

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

#### INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

- D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Emilia Acosta Rodríguez de Viguri.

Lo que firmo en Cartagena, 30 de abril de 2019.

Edo. D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás

1º EN reunión celebrada del día 30/04/19, acta nº 04/19 se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en las legislaciones vigentes:

-RD 223/2004 (regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos) - Orden SAS 3470/2009 (Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, para que la decisión del CEIC sea válida.

3º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, Sº Pediatría
Secretaria:	Dª Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	Dª Mª Teresa Roldan Chicano	Enfermera Diplomada.
	Dª Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. Javier Aranda Lorca	Licenciado en Derecho
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz	Catedrático Medicina Legal y Forense.

**En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.**



## 8.6. Anexo 6. Informe favorable de la Comisión Ética de Investigación de la Universidad de Murcia para el estudio retrospectivo.

UNIVERSIDAD DE MURCIA | Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

CEI Comisión de Ética de Investigación

CMM CAMPUS MARE NOSTRUM

### INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia,

CERTIFICA:

Que D.<sup>a</sup> Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri ha presentado la memoria de trabajo de la Tesis Doctoral titulada *“Relación entre el parto y embarazo con la aparición del síndrome de HIM en niños entre 6 y 9 años”*, dirigida por D.<sup>a</sup> Olga Cortés Lillo, a la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día diecisiete de mayo de dos mil diecinueve<sup>1</sup>, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan firmo esta certificación con el visto bueno del Presidente de la Comisión.

Vº Bº  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: Francisco Esquembre Martínez

ID: 2291/2019

<sup>1</sup>A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación



Código seguro de verificación: RUXFMktb-dXKLEKrk-1jP4nAFZ-xsOEbxDI

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

## ANEXOS

### 8.7. Anexo 7. Código de diagnóstico.

#### **CÓDIGO DE DIAGNÓSTICO**

CÓDIGO PACIENTE: \_ \_ \_ \_

- 0: No erupcionado
- 1: No hay defecto (SANO)
- 2: Defecto que NO es MIH
  - 2.1 Opacidades difusas
  - 2.2 Hipoplasia
  - 2.3 Amelogénesis imperfecta
  - 2.4 Cambio de color por trauma
- 3: SÍ MIH (esmalte íntegro, sólo cambio de color)
  - 3.1 Opacidad blanco crema.
  - 3.2 Opacidad amarillo marrón
- 4: Rotura post-eruptiva del esmalte
  - 4.1 Resto de esmalte opacidad blanco crema
  - 4.2 Resto de esmalte amarillo marrón
  - 4.3 Caries presente
- 5. Sospecha MIH:
  - 5.1 Restauraciones atípicas.
  - 5.2 Extracción atípica
  - 5.3 No evaluable (muy destruido)

DIENTE	CÓDIGO	FOTO	OBSERVACIONES
16			
55			
26			
65			
36			
75			
46			
85			
12			
11			
21			
22			
32			
31			
41			
42			

## 8.8. Anexo 8. Cuestionario sobre antecedentes médicos, embarazo y parto

**CUESTIONARIO SOBRE ANTECEDENTES MÉDICOS** CÓDIGO: \_ \_ \_ \_

Por favor marque con una "X" las casillas de aquellas enfermedades, situaciones, etc. que haya presentado el niño o la madre en las distintas etapas y especifique la edad (lo más aproximadamente posible) en los puntos donde se les pida.

**1. TIPO DE FECUNDACIÓN:**  Inseminación artificial  In vitro  Natural

**2. PROBLEMAS EN EL EMBARAZO (Marque con una X si tuvo alguno):**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Diabetes                                   | <input type="checkbox"/> Alergias   |
| <input type="checkbox"/> Infecciones (orina, etc.)                  | <input type="checkbox"/> Alcohol/tabaco/drogas.....   |
| <input type="checkbox"/> Fiebre                                     | <input type="checkbox"/> Necesitó tratamiento en últimos trimestre del embarazo (antibiótico, control contracciones): <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no |
| <input type="checkbox"/> Tensión                                    |   |
| <input type="checkbox"/> Toma suplementos vitaminas, calcio, hierro |   |

**3. ANTECEDENTES MÉDICOS DEL NIÑO (nacimiento, primer mes de vida):**

- |   |   |
|---|---|
| Parto: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Complicado  | <input type="checkbox"/> Lactancia materna/ <u>tiempo duración</u> :..... |
| <input type="checkbox"/> Cesárea  | <input type="checkbox"/> Biberón/ <u>tiempo duración</u> :.....           |
| Tampón hormonal: <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no    | <input type="checkbox"/> Sufrimiento fetal                                |
| Suero oxitocina: <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no    | <input type="checkbox"/> Problemas de oxígeno                             |
| Epidural: <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no           | <input type="checkbox"/> Eritroblastosis                                  |
| Niño: <input type="checkbox"/> A término <input type="checkbox"/> Prematuro | <input type="checkbox"/> Rh incompatible                                  |
| <input type="checkbox"/> Estuvo incubadora/tiempo                           | <input type="checkbox"/> Aplicación vitamina D                            |
| Peso del niño al nacer:.....  | <input type="checkbox"/> Otras:.....                                      |

**4. ANTECEDENTES MÉDICOS DEL NIÑO DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA (Especifique la edad)**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sarampión:.....                     | <input type="checkbox"/> Accidente:.....                       |
| <input type="checkbox"/> Paperas:.....                       | <input type="checkbox"/> Enfermedad aguda:.....                |
| <input type="checkbox"/> Tosferina:.....                     | <input type="checkbox"/> Enfermedad crónica:.....              |
| <input type="checkbox"/> Otitis:.....                        | <input type="checkbox"/> Antibióticos:.....                    |
| <input type="checkbox"/> Intoxicación:.....                  | <input type="checkbox"/> Broncodilatadores:.....               |
| <input type="checkbox"/> Intolerancia alimentos:.....        | <input type="checkbox"/> Vacunas:.....                         |
| <input type="checkbox"/> Fiebre alta:.....                   | <input type="checkbox"/> Traumatismo en dientes leches:.....   |
| <input type="checkbox"/> Problemas respiratorios:.....       | <input type="checkbox"/> Infecciones en dientes de leche:..... |
| <input type="checkbox"/> Infecciones tracto urinario:.....   |  |
| <input type="checkbox"/> Infecciones vía aérea:.....         |  |
| <input type="checkbox"/> Asma:.....                          |  |
| <input type="checkbox"/> Bronquitis:.....                    |  |
| <input type="checkbox"/> Alergias:.....                      |  |
| <input type="checkbox"/> Infecciones gastrointestinales..... |  |
| <input type="checkbox"/> Diarrea:.....                       |  |
| <input type="checkbox"/> Neumonía:.....                      |  |
| <input type="checkbox"/> Otras:.....                         |  |
| <input type="checkbox"/> Hospitalización:                    |  |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad:.....                    |  |

**5. ANTECEDENTES FAMILIARES**

**¿Hay familiares con defectos en los dientes (color, forma...)?**

- Madre  Padre  Hermano  
 Ninguno

## 8.9. Anexo 9. Cuaderno de datos recogidos en el hospital

Tesis Doctoral: "Relación entre el parto y el embarazo con la aparición del H	CÓDIGO:	CÓDIGO:	CÓDIGO:	CÓDIGO:	CÓDIGO:
<b>ENFERMEDADES EMBARAZO Y TRATAMIENTO</b>					
Numero de partos previos (GPCA)					
Rh / Coombs					
Diabetes Gestacional					
Hipertensión Arterial					
Streptococo GB					
Alcohol/tabaco/drogas					
Progesterona control contracciones					
Tratamientos infección orina					
Tratamientos coagulación					
Otros					
<b>DINAMICA DE PARTO</b>					
Semana gestacion					
Parto Inducido/espontáneo					
Parto estimulado/cesárea electiva					
Vaginal no instrumentado					
Vag. Instrum (ventosa/forceps/espátulas) Cesárea de urgencia					
Liq Am (claro/hemorrágico/maloliente/meconial)					
Liq Am (Oligoamnios/normal/polihidramnios)					
Fiebre materna					
Otros					
<b>MEDICACIÓN MADRE PARTO</b>					
Tipo de Analgesia					
Anestesia (local/epidural/raqui/general)					
Propess/ duración					
Mezcla lítica					
Oxitocina					
ATB suero materno					
Vacuna gammaglobulina anti D					
Otros					
<b>SITUACION PERINATAL NINO</b>					
Peso al nacer					
Test APGAR (1/5)					
Ingreso Pediatría					
Lactancia materna					
Pomada antibiótica oftálmica					
Vitamina K					

## 8.10. Anexo 10. Informe del comité ético de experimentación animal

	UNIVERSIDAD DE MURCIA	Vicerrectorado de Investigación
Código CEEA: 822/2022		INFORME DE COMITÉ ÉTICO
<b>INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL</b>		
DATOS DEL CENTRO		
Nombre: <b>CEEA Universidad de Murcia</b>		
Número de Registro del Centro: REGA <b>ES300305440012</b>		
Título del Proyecto de Investigación: <i>"Estudio experimental del uso del haloperidol, meperidina y dinoprostona en el parto y su relación con la HIM en molares."</i>		
Investigador Responsable: D.ª Sandra Valverde Mateo		
Financiación: Fondos propios.		
Aspectos que han sido considerados para su evaluación:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacitación del personal investigador</li> <li>• Idoneidad del procedimiento en relación a los objetivos del estudio.</li> <li>• Metodología empleada</li> <li>• Posibilidad de conseguir conclusiones válidas con el menor nº posible de animales</li> <li>• Consideraciones de métodos alternativos</li> <li>• Idoneidad de las especies seleccionadas</li> <li>• Supervisión, Criterios de Punto Final y Finalización del Procedimiento</li> </ul>		
Una vez evaluado el procedimiento antes mencionado, atendiendo a los puntos indicados y de conformidad con lo acordado el diecinueve de diciembre de dos mil veintidós <sup>1</sup> , el Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Murcia, INFORMA <b>FAVORABLEMENTE</b> sobre la realización de dicho procedimiento.		
D.ª Carmen Lagares Martínez	D.ª María Senena Corbalán García	
Secretaria CEEA	Presidenta CEEA	

<sup>1</sup>A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación



Código seguro de verificación: RUXFMnLV-wqIyoSpb-y2IXfWvj-aQs/REdh

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

## 8.11. Anexo 11. Informe del Comité de Bioseguridad en Experimentación de la Universidad de Murcia

Firmante: LUCIA PERIAGO GARCIA. Fecha-hora: 10/01/2023 11:28:47. Emisor del certificado: C=ES,O=ACV,O=UPM,OU=ACV,CN=ACCESA120. Firmante: MARIA SENENA CORBALAN GARCIA. Fecha-hora: 10/01/2023 15:00:43. Puesto/Cargo: VICERRECTORA DE INVESTIGACIÓN (UNIVERSIDAD DE MURCIA). E-mail del certificado: CN=SA SUBDI, SERIALNUMBER=AB27B3B2, O=UAL, CN=SA SOCIEDAD ANONIMA C-ES.	    
<p><b>INFORME DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA</b></p>	
<p>Lucía Periago García, Jefa de Sección de Recursos Humanos de Investigación y del Plan Propio y Secretaria del Comité de Bioseguridad en Experimentación de la Universidad de Murcia.</p>	
<p>CERTIFICA:</p>	
<p>Que D<sup>a</sup> Emilia María Acosta Rodríguez de Viguri ha presentado la memoria de trabajo de la Tesis Doctoral titulada <i>"Estudio experimental del uso del haloperidol, meperidina y dinoprostona en el parto y su relación con la HIM en molares"</i>, dirigida por D<sup>a</sup> Olga Cortés Lillo y D<sup>a</sup> Sonia Guzmán Pina al Comité de Bioseguridad en Experimentación.</p>	
<p>Que dicho Comité analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día veintinueve de diciembre de dos mil veintidós<sup>1</sup>, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la bioseguridad en la investigación.</p>	
<p>Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno de la Presidenta de la Comisión.</p>	
<p>Vº Bº LA PRESIDENTA DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA</p>	
<p>Fdo.: María Senena Corbalán García</p>	
<p>ID: 524/2022</p>	
<p><sup>1</sup> A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación</p>	



Código seguro de verificación: RUXFM14T-Hncj170I-YUhxYtAb-ozpgJVaa

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Nota: es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

## 8.12. Anexo 12. Informe del comité ético de experimentación animal.

## Órgano Habilitado para la Evaluación de Proyectos

FIRMANTE: CARMEN LAGARES MARTINEZ. Fecha-hora: 02/02/2023 14:28:37. Emisor del certificado: CN=AC FNMT, Usados: CN=Cerveja, O=FNMT-RCMCAE-B. Firmante: MARIA SENEJA CORBALAN GARCIA. Fecha-hora: 02/02/2023 14:30:05. Paises:Cargos: VICERRECTORIA DE INVESTIGACION (UNIVERSIDAD DE MURCIA). Empresa del certificado: CN=SA SUBI, SERIALNUMBER=AB273B32Z, O=UALQUAFID, CA=O=SISTEMAS INFORMATICOS ABIERTOS SOCIEDAD ANONIMA C.A.E.	<b>UNIVERSIDAD DE MURCIA</b> Vicerrectorado de Investigación	<b>CEEA-OH</b> Comité Ético de Experimentación Animal Órgano Habilitado	<b>euni well</b> European University for Well-Being	<b>CM</b> CAMPUS MARE NOSTRUM					
	<b>INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL - ÓRGANO HABILITADO</b>								
<p><b>(Art. 34 del RD 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia)</b></p>									
<p>Carmen Lagares Martínez, como Secretaria del Comité Ético de Experimentación Animal (CEEA) de la Universidad de Murcia, Órgano Habilitado para la Evaluación de Proyectos (OH),</p>									
<p><b>DECLARA:</b></p>									
<p><b>Respecto al Proyecto:</b> <i>Estudio experimental del uso del haloperidol, meperidina y dinoprostona en el parto y su relación con la HIM en molares.</i></p>									
<p>1. Que tiene una duración de: 5 años (<i>a partir de la fecha de aprobación por parte de la CARM</i>).</p>									
<p>2. Personal que participa en el Proyecto:</p>									
<p><i>Investigador Responsable:</i></p>									
Nombre o razón social	Sandra Valverde Mateo								
NIF/CIF	48650823G								
Dirección	Interlab-UM Medicina y Cirugía animal. Facultad de Veterinaria , Universidad de Murcia								
Teléfono	661427999	Fax							
Correo electrónico	sandra.valverde@um.es								
<p><i>Diseñado y realizado por:</i></p>									
Nombre y apellidos	Sandra Valverde Mateo								
Titulación									
	Categoría (según el RD 1201/2005)	A	x	B	x	C	x	D	x
x	Capacitación para la función de Diseño de los proyectos y Procedimientos (según el RD 53/2013)								
	Instrucción en una disciplina científica pertinente para el procedimiento realizado								
x	Conocimiento específico de las especies involucradas en el proyecto								



CEEA-OH 822/2023  
Página 1 de 5



Código seguro de verificación: RUXFMqPJ-mX6Gplnb-1+chftKs-kKSp/Zck

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 5

Nota: es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



---

## 9. ABREVIATURAS

---



°C	grados centígrados
%	porcentaje
ANOVA	análisis de varianza tradicional
ATB	Antibiótico
BPA	Bisfenol A
C	Carbono
Ca	Calcio
CARM	Comunidad Autónoma de la Región de Murcia
Cl	Cloro
cm	centímetros
CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono
DDE	Defectos desarrollo del esmalte
DNI	Documento Nacional de Identidad
EAPD	European Academy of Paediatric Dentistry
EDX	Energía dispersiva de rayos X
ENF	enfermedad
FDI	Federación Dental Internacional
GEA	Gastroenteritis aguda
HI	Hipomineralización de incisivo
HSPM	Hipomineralización del segundo molar temporal
HGUSL	Hospital General Universitario Santa Lucía
INF	infección
Kg	kilogramo
kV	kilovatio

## ABREVIATURAS

L3	vértebra lumbar 3
L4	vértebra lumbar 4
mg	miligramo
Mg	Magnesio
MIH	Hipomineralización incisivo molar
ml	mililitro
Na	Sodio
nm	nanómetro
O	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Fósforo
PADI	Plan de Atención Dental Infantil
PCDD	Policlorodibenzodioxinas
PCDF	Policlorodibenzofuranos
PEB	Fracturas posteruptivas del esmalte
SD	Sprague Dawley
SEM	Microscopía electrónica de barrido
SGB	Estreptococo del grupo B
SPSS 24	Software IBM SPSS Statistics® versión 24
µL	microgramo
wt%	porcentaje peso



