



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Biopsychosocial aspects of sleep bruxism in children

Restrepo Serna, C.C.

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Restrepo Serna, C. C. (2018). Biopsychosocial aspects of sleep bruxism in children

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.



Samenvatting

Het algemene doel van dit proefschrift was om een meer inzicht te verkrijgen in de onderlinge interacties tussen de verschillende biopsychologische aspecten van slaapbruxisme (SB) bij kinderen. De specifieke doelstellingen waren: 1) om systematisch literatuuronderzoek te doen naar de prevalentie van SB bij kinderen (Hoofdstuk 2); 2) om de correlatie te onderzoeken van ouderlijk-gerapporteerd SB en van kauwspieractiviteit (masticatory muscle activity; MMA), vastgelegd met draagbare elektromyografie (EMG) in vergelijking met een beoordeling van SB middels polysomnografie (PSG) bij kinderen (Hoofdstuk 3 en 4); 3) om de correlatie van Quality of Life (QoL) en slaapgedrag met door ouders gerapporteerd SB bij kinderen te bestuderen (Hoofdstuk 5 en 6); en tenslotte 4) om de associatie van voedingsgewoonten en ouderlijk-gerapporteerd SB met gebitsslijtage bij kinderen met gemengde dentitie te bepalen (Hoofdstuk 7). Dit proefschrift had als algemeen doel om de interne validiteit en betrouwbaarheid van de resultaten te vergroten, door gebruik te maken van gevalideerde instrumenten en gekalibreerde apparaten voor de beoordeling van SB bij kinderen.

In de literatuur over de prevalentie van SB bij kinderen (Hoofdstuk 2) werden alleen studies gevonden die enkelvoudige vragen gebruikten om de aanwezigheid van SB bij kinderen te beoordelen. Er werd een zeer hoge variabiliteit van bevindingen gevonden, met een prevalentiebereik van 3,5-40,6%. Deze variabiliteit wordt bepaald door de verschillende onderzochte leeftijdsgroepen en door de verschillende frequenties van zelf-gerapporteerd SB. Dit verhinderde het doen van betrouwbare schattingen van de prevalentie van SB bij kinderen. Ondanks deze tekortkomingen waren een trend voor een afname met de leeftijd en een gebrek aan sekseverschillen in SB-prevalentie gemeenschappelijke bevindingen die verder moeten worden onderzocht in toekomstige studies.

In Hoofdstuk 3 werd, als onderdeel van de lopende strategieën om de relatie tussen verschillende benaderingen voor het beoordelen van SB te bepalen, de correlatie tussen proxy-gerapporteerd SB en een definitieve SB-diagnose middels PSG onderzocht. Het onderzoek vereiste dat ouders van zesenveertig 8-12 jaar oude kinderen (40,5% meisjes, gemiddelde leeftijd 9,2 - 1,9 jaar) de Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) invulde. Tevens werd een vragenlijst-item dat SB beoordeelt met een Nee/Ja-antwoord en met vijf frequentie-gerelateerde ordinale antwoorden ingevuld (enkelvoudige observatie). Daarnaast werd gedurende 5 dagen een dagboek bijgehouden, waarin de aanwezigheid / afwezigheid van SB wordt vermeld (meervoudige observatie). Alle vragenlijsten / dagboekgegevens werden gerelateerd aan bevindingen van een PSG-registratie van één nacht, geïnterpreteerd met behulp van bestaande criteria voor SB bij volwassenen als de referentiestandaard. Hoewel meervoudige observaties in betere overeenstemming met PSG resulteerde dan enkelvoudige observaties, konden de resultaten de correlatie

van beide strategieën met PSG niet ondersteunen, zodat de door ouders gerapporteerde observaties niet kunnen worden beschouwd als een equivalent van een op basis van PSG gestelde SB-diagnose, zoals gebaseerd op de beschikbare criteria voor volwassenen. Er werd gesuggereerd dat er behoefte is aan informatie over uitgebreidere PSG-gegevens voor het volledige spectrum van MMA tijdens slaap bij kinderen.

De technische en economische zorgen met betrekking tot de strategieën die zijn gevolgd om SB met behulp van PSG bij kinderen te meten, waren de redenen om het onderzoek uit Hoofdstuk 4 uit te voeren. Naast de hoge economische kosten en technische vereisten, vereist de gouden standaard (PSG) dat het onderzoek in een slaaplaboratorium wordt uitgevoerd, hetgeen de natuurlijke slaapomgeving beïnvloedt. Dit probleem kan bijzonder kritiek zijn bij kinderen. Omdat sommige apparaten voor draagbare EMG bij volwassenen een aanvaardbare overeenkomst met PSG vertonen, was het doel van deze studie om de correlatie tussen MMA-metingen, verkregen met behulp van een draagbaar éénkanaals EMG-apparaat en met behulp van PSG te bepalen bij kinderen. Metingen van EMG-activiteit werden uitgevoerd met de Grindcare Measure (GCM) bij 47 kinderen (21 vrouwen en 26 mannen, gemiddelde leeftijd: 9,2, SD: 1,7 jaar). Elke deelnemer onderging GCM-registraties gedurende vijf opeenvolgende nachten, waarvan de laatste nacht ook een gelijktijdige PSG-opname opleverde. De GCM bleek niet accuraat om PSG / SB bij kinderen te detecteren. Bovendien was er geen voordeel van de meervoudige beoordeling, in termen van het verminderen van de impact op de GCM / PSG- correlatie van de variabiliteit in EMG-episodes tussen de opeenvolgende nachten.

Concluderend ontstond de behoefte om nieuwe projecten uit te voeren met alternatieven voor PSG ten behoeve van het meten van de frequentie en intensiteit van MMA in de natuurlijke slaapomgeving van kinderen. Strategieën moeten gebaseerd zijn op het zoeken naar EMG-normwaarden voor MMA bij kinderen en op de ontwikkeling van een nieuw algoritme voor draagbare EMG-apparaten, dat bij kinderen kan worden gebruikt.

Het belang van het evalueren van de factoren die geassocieerd zijn met SB, dat zou kunnen helpen om een beter inzicht te krijgen van hun rol als risicofactor of co-morbide fenomeen met andere aandoeningen, is recentelijk naar voren gekomen. Een studie van 1556 kinderen (752 meisjes en 804 jongens, met een gemiddelde leeftijd van $9,8 \pm 1,6$ jaar, bereik 6-13), evalueerde de associatie van sociaaleconomische status en levenskwaliteit met SB bij kinderen. Op basis van de resultaten van het onderzoek in Hoofdstuk 5 kan een dergelijke associatie niet worden ondersteund (correlatiecoëfficiënten variërend van 0,092 tot 0,119). Ondanks de identificatie van enkele significante associaties met betrekking tot het emotionele functioneren en functioneren op school

van de kinderen en de verschillen tussen de diverse sociale lagen, waren de correlatiewaarden laag. Met betrekking tot de sociaaleconomische lagen werden geen correlaties gevonden tussen mogelijk SB en levenskwaliteit bij kinderen die tot de laagste sociale lagen behoren, terwijl er wel een aantal correlaties werd gevonden bij kinderen met een hogere sociaaleconomische status.

Hoofdstuk 6 onderzocht de relatie tussen door ouders gerapporteerd SB en slaapgedrag bij 1475 Colombiaanse kinderen van $9,8 \pm 1,6$ jaar, behorend tot drie verschillende sociale lagen. Ouders vulden de CSHQ in. De resultaten toonden aan dat sommige slaappatronen en slaperigheid overdag vergelijkbaar waren voor kinderen met verschillende frequenties van proxy-gerapporteerd SB, zonder verschillen tussen socio-economische lagen, terwijl slaapstoornissen en parasomnieën toenamen met de frequentie van door ouders gerapporteerd SB, onafhankelijk van de sociaaleconomische laag (Bonferroni post-hoc $<0,001$).

Het laatste onderzoek trachtte dieper in te gaan op de relatie van SB met een van zijn algemeen aanvaarde consequenties, namelijk gebitsslijtage. Gebitsslijtage is opgenomen als een mogelijk klinisch criterium voor het bepalen van de aanwezigheid van waarschijnlijk bruxisme, maar er moet worden opgemerkt dat SB niet de enige factor is die wordt geïmpliceerd in het optreden van gebitsslijtage. Daarom werd in Hoofdstuk 7 de associatie van voedingsgewoonten en ouderlijk-gerapporteerd SB met gebitsslijtage bij 121 kinderen met gemengde dentitie (gemiddelde leeftijd 9,6 jaar) onderzocht. Een cross-sectionele studie, waarbij 1637 gebitselementen werden geëvalueerd met behulp van de screeningmodule van het Tooth Wear Evaluation System (TWES), werd uitgevoerd. Door ouders gerapporteerd SB werd geëvalueerd met behulp van de CSHQ, terwijl voedingsgewoonten werden onderzocht door middel van de Health Behaviour in School-Aged Children Food-Frequency Questionnaire (HBSC-FFQ). De analyse van gegevens met de Spearman-correlatietest en ordinale-multivariate regressieanalyses liet een gebrek aan correlatie van voedingsgewoonten en SB met gebitsslijtage in de gemengde dentitie zien. Alleen voedingsgewoonten bleken effecten te hebben in termen van toenemende ernst van de gebitsslijtage.

Samenvattend is er niet genoeg bewijslast om aan te nemen dat SB gerelateerd is aan bepaalde biologische, psychologische en sociale aspecten bij kinderen. Bij het bespreken van deze bevindingen moet echter rekening worden gehouden met beperkingen geassocieerd met de beoordeling van MMA en de kwantificering van psychologische aspecten.



Resumen

El objetivo general de la presente tesis, fue obtener un conocimiento más profundo acerca de las interacciones que existen entre los aspectos biopsicosociales, relacionados con el bruxismo del sueño (BS) en niños. Los objetivos específicos fueron: 1) realizar una revisión sistemática acerca de la prevalencia de bruxismo del sueño en niños (Capítulo 2) ; 2) investigar la correlación del reporte de BS por parte de los padres y la actividad de los músculos masticatorios (AMM), con la evaluación polisomnográfica (PSG) de BS (Capítulos 3 y 4); 3) estudiar la correlación de la calidad de vida y el comportamiento durante el sueño, con el reporte de BS en niños por parte de los padres (Capítulos 5 y 6); y finalmente 4) determinar la asociación de los hábitos dietarios y el reporte de los padres de BS en niños, con el desgaste dental en la dentición mixta (Capítulo 7). Para todos los estudios incluidos en esta tesis, la validez interna y la confiabilidad de los resultados, fueron garantizados utilizando instrumentos validados y técnicas calibradas para la evaluación de BS en niños.

Al evaluar la literatura sobre la prevalencia de BS en niños (Capítulo 2), solo se obtuvieron estudios que utilizaban cuestionarios de una sola pregunta para evaluar la presencia de BS. Los resultados de los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática, presentaron una variabilidad bastante amplia, con un rango de prevalencia de BS en niños de 3.5-40.6%. Estos hallazgos estuvieron condicionados por los diferentes grupos de edad bajo investigación y por las diferentes frecuencias de BS reportadas por los padres en las investigaciones. Esto impidió apoyar cualquier estimación confiable de la prevalencia de BS en niños. A pesar de esta limitación, se encontró una tendencia a la disminución del BS con la edad y ausencia de diferencias por género. Estos hallazgos merecen una mayor exploración en estudios futuros, con metodologías más controladas.

En el Capítulo 3, como parte de las estrategias mundiales en curso, para definir la relación entre los diferentes enfoques para evaluar BS, se exploró la correlación entre el relato de BS por parte de los padres y un diagnóstico “definitivo” de BS realizado con PSG. El estudio requirió que los padres de cuarenta y seis niños de 8-12 años (40.5% mujeres, edad media 9.2 ± 1.9 años) completaran la versión en español del Cuestionario de Hábitos de Sueño Infantil (CSHQ). El cuestionario contiene un ítem, que evalúa la presencia de BS con una respuesta No / Sí y cinco respuestas ordinales relacionadas con la frecuencia de BS. Además, se llevó a cabo un diario de 5 días, que informó la presencia / ausencia de BS (informe de observación múltiple). Se estableció la correlación de todos los datos del cuestionario / diario, con los hallazgos de un estudio PSG de una sola noche, interpretados mediante el uso de los criterios de BS existente para adultos, como el estándar de referencia. Aunque el informe de observación múltiple logró una mejor concordancia que el informe de observación única, los resultados no respaldaron la correlación de

ambas estrategias de reporte de BS con la PSG, por lo que el reporte de BS por parte de los padres, no pueden considerarse un equivalente del diagnóstico de PSG / BS, tomando como referencia, los criterios disponibles para adultos. Como observación, se sugirió que existe la necesidad de construir datos PSG para bruxismo en niños, sobre todo en lo que respecta a la AMM.

Las limitaciones técnicas y económicas que tiene el uso de PSG, para la evaluación de BS en niños, fueron las razones para realizar el estudio que figura en el Capítulo 4. Además de los altos costos económicos y los requisitos técnicos, el uso de PSG requiere que el examen se realice en un laboratorio de sueño, que afecta el entorno natural del sueño. Este punto puede ser particularmente crítico en los niños. Dado que algunos dispositivos para EMG portátil, han demostrado una concordancia aceptable con las mediciones PSG en adultos, el objetivo del estudio fue evaluar la correlación entre PSG en niños y las mediciones de AMM, utilizando un dispositivo EMG portátil de un solo canal. Las mediciones de la actividad de EMG se realizaron con el Grindcare Measure (GCM) en 47 niños (21 mujeres y 26 varones, edad media: 9.2, SD: 1.7 años). Cada participante se sometió a cinco noches consecutivas de mediciones con GCM, la última de las cuales estuvo acompañada por mediciones concomitantes con PSG en laboratorio de sueño. Se encontró que el GCM no es preciso para detectar BS en niños, comparado con las mediciones PSG. Además, no hubo ninguna ventaja de realizar mediciones múltiples durante varias noches, en términos de aumentar la correlación de dichas mediciones con las de PSG. En conclusión, existe aún la necesidad de ejecutar nuevos proyectos, buscando alternativas a la PSG, para medir la frecuencia y la intensidad de AMM en el entorno de sueño natural de los niños. Las estrategias se deben basar en la búsqueda de valores de normalidad EMG para AMM en niños y el desarrollo de un nuevo algoritmo para dispositivos EMG portátiles, que podría usarse de forma confiable en niños.

Algunos estudios recientes, resaltan la importancia de evaluar los factores asociados a BS, como una forma de encontrar su rol como riesgo o comorbilidad de otras enfermedades. Por esta razón, en esta tesis, se llevó a cabo un estudio, que evaluó 1556 niños (752 niñas y 804 niños, con una edad media de 9.8 ± 1.6 años, rango 6-13), para determinar la asociación de la condición socioeconómica y la calidad de vida con BS en niños. Con base en los resultados de la investigación presentada en el Capítulo 5, dicha asociación no es respaldada (coeficientes de correlación que van desde 0.092 a 0.119). A pesar de la identificación de algunas asociaciones significativas relacionadas con el funcionamiento emocional y escolar de los niños y las diferencias emergentes entre los diferentes estratos socioeconómicos, los valores de correlación fueron bajos. En referencia particular al estrato socioeconómico, no se encontraron correlaciones entre el reporte de BS por parte de los padres

y la calidad de vida de niños pertenecientes a los estratos más bajos, junto con un número creciente de correlaciones con el nivel socioeconómico más alto.

El Capítulo 6, exploró la relación entre el reporte de BS por parte de los padres y los comportamientos de sueño en 1475 niños colombianos, con edad promedio de $9,8 \pm 1,6$ años, pertenecientes a tres estratos socioeconómicos diferentes. Los padres completaron el cuestionario de hábitos de sueño de los niños (CSHQ). Los resultados mostraron que algunos patrones de sueño y somnolencia diurna, fueron similares para los niños con diferentes frecuencias de reporte de BS reportado por los padres. No se encontraron diferencias entre estratos socioeconómicos. Sin embargo, los trastornos del sueño y las parasomnias aumentaron proporcionalmente con el aumento de la frecuencia de BS reportado por los padres, independientemente del nivel socioeconómico (Bonferroni post-hoc <0.001).

La investigación final trató de profundizar en la relación del BS con la que ha sido reportada como su principal consecuencia, el desgaste de los dientes. El desgaste dental, ha sido incluso considerado históricamente, un criterio clínico para determinar la presencia de BS. Sin embargo, es importante señalar que el BS no es el único factor implicado en la aparición del desgaste dental. Por lo tanto, en el Capítulo 7, se exploró la asociación entre los hábitos alimentarios y el reporte de los padres de BS, con el desgaste dental en 121 niños con dentición mixta (edad media de 9,6 años). Se realizó un estudio transversal, en el que se evaluaron 1637 dientes utilizando el Tooth Wear Evaluation System (TWES). El BS se evaluó mediante CSHQ, mientras que los hábitos dietéticos se investigaron mediante el uso de la versión en español del cuestionario para el reporte de frecuencia de ingesta de alimentos HBSC-FFQ. El análisis de los datos, con la prueba de correlación de Spearman y regresión múltiple ordinal, mostró una falta de correlación entre los hábitos dietarios y el BS, con el desgaste dental en la dentición mixta. Solo los hábitos alimenticios mostraron tener efectos en términos de aumento en la severidad del desgaste dental.

En conclusión, no hay elementos suficientes para sugerir que el BS en sí se relaciona con aspectos biológicos, psicológicos y sociales particulares de los niños. Sin embargo, las limitaciones para la evaluación de AMM y la cuantificación de los aspectos psicológicos, deben tenerse en cuenta al discutir estos hallazgos.



List of publications

a n d p r e s e n t a t i o n s

Publications 2011-

Restrepo C, Lobbezoo F, Castrillon E, Svensson P, Santamaria A, Alvarez C, Manrique R, Manfredini D. Agreement between jaw-muscle activity measurement with portable single-channel electromyography and polysomnography in children. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28:33-42.

Restrepo C, Manfredini D, Manrique R, Lobbezoo F. Association of dietary habits and parental-reported sleep tooth grinding with tooth wear in children with mixed dentition. *BMC Oral Health*. 2017;17:156-164.

Restrepo C, Manfredini D, Lobbezoo F. Sleep behaviors in children with different frequencies of parental-reported sleep bruxism. *J Dent*. 2017;66:83-90.

Restrepo C, Michelotti A. Case 3.3. Myalgia in adolescents. In: Elmberg M, Alstegren P. *Clinical Cases in Orofacial Pain*. Wiley Blackwell. England. 2017. pp: 107-114.

Manfredini D, Lobbezoo F, Giancristofaro RA, Restrepo C. Association between proxy-reported sleep bruxism and quality of life aspects in Colombian children of different social layers. *Clin Oral Investig*. 2017;21:1351-1358.

Restrepo CC, Tirado M, Jimenez KJ. Association of sleep bruxism and dental plaque factors on signs of periodontal disease in children in the mixed dentition. *Int J Paediatr Dent*. 2016;26:477-485.

Restrepo CC, Álvarez CP, Jaimes J, Gómez AF. Cervical column posture and airway dimensions in clinical bruxist adults: a preliminary study. *J Oral Rehabil*. 2013;40:810-817.

Manfredini D, Restrepo C, Diaz-Serrano K, Winocur E, Lobbezoo F. Prevalence of sleep bruxism in children: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil*.

2013;40:631-642.

Restrepo CC, Medina I, Patiño I. Effect of occlusal splints on the temporomandibular disorders, dental wear and anxiety of bruxist children. *Eur J Dent*. 2011;5:441-450.

Restrepo Claudia. Bruxism in children. In: *Bruxism. Theory and Practice*. Cap 8. Quintessence Publishing 2011. ISBN: -978-1-85097-191-7.

Presentations 2011-

2011

Participation as speaker in the XXII meeting of the Colombian Association of Faculties of Dentistry (ACFO), VI meeting of the International Association for Dental Research (IADR), Colombian division. Cali, Colombia. September 15th, 16th and 17th, 2011.

2012

Participation as speaker. Integrated course of temporomandibular disorders and bruxism. XVI Latin-American and IX Chilean congress of pediatric dentistry. Viña del Mar, Chile, May 17th – 19th, 2012.

Participation as speaker. 90th general session of the International Association for Dental Research (IADR). Iguazu Falls, Brazil, June 20th-23th, 2012. Investigation presented: Head posture and occlusion in self-reported bruxist adults.

Participation as speaker. XXIII meeting of the Colombian Association of Faculties of Dentistry (ACFO), VII meeting of the International Association for Dental Research (IADR), Colombian division. Bogota, Colombia. September 27th, 28th and 29th, 2012. Investigation presented: Sleep characteristics of children with reported sleep bruxism.

2013

Participation as speaker. 91th general session of the International Association for Dental Research (IADR). Seattle, WA, USA, March 20th-23th, 2013. Investigation presented: Sleep characteristics of children with reported sleep bruxism. Lunch and learning: Evidence for the diagnosis and treatment of bruxism in children.

Participation as speaker. XXVI meeting of the Colombian Association of Faculties of Dentistry (ACFO), VIII meeting of the International Association for Dental Research (IADR), Colombian division. Pasto, Colombia. September 26th, 27th, and 28th, 2013. Investigation presented: Periodontal predictors of sleep bruxism in children.

2015

Participation as speaker. General session of the International Association for Dental Research (IADR). Boston, MA, USA, March 10th-14th, 2015.

Investigation presented: Catecholaminergic predictors of parental-reported, PSG and EMG sleep bruxism in children.

Participation as speaker. Symposium: Bruxism in children. Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas. Sao Paulo, Brazil. May 22nd and 23rd, 2015. Conference: Diagnosis and treatment of bruxism in children based on the evidence.

Participation as speaker. Congress of the Uruguay Dental Association. Montevideo, Uruguay, November 27th and 28th, 2015.

2016

Participation as speaker. XVIII Congress of the Latin-American Academy of Pediatric Dentistry (ALOP) and XXV of the Colombian Academy of Pediatric Dentistry (ACOP). Santa Marta, Colombia, April 13th -16th, 2016. Conference: Bruxism in children: beyond tooth grinding and dental wear.

Participation as speaker. Annual meeting of the postgraduate program of pediatric dentistry. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia. October 21st, 2016. Conference: Bruxism in children: beyond tooth grinding and dental wear.

2017

Participation as speaker. Congress of the Mexican Academy of Pediatric Dentistry. Mexico D.F. March 10 and 11. 2017. Conference: Sleep bruxism in children. Beyond tooth wear and teeth grinding.

Participation poster presentation. General session of the International Association for Dental Research (IADR). San Francisco, CA, USA. March 22nd – 25th 2017. Investigation presented: Polysomnographic assessment of sleep bruxism in children.

Participation as a speaker. Miniresidence of Pediatric Dentistry. Universidad CES. Medellín, May 30th – June 4th. Conference: Sleep bruxism in children. Beyond tooth wear and teeth grinding.

Participation as speaker. Bruxism and parafunction symposium. Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. September. 2nd 2017. Conference: Sleep bruxism in children. Beyond tooth wear and teeth grinding.

Participation as speaker. 26th IAPD congress. Santiago de Chile, October 4-7 2017. Conference: Sleep bruxism in children. Paradigms and evidences.

Participation as speaker. 2nd international dental congress. Universidad del Sinú. Montería, Colombia. October 20th 2017. Conference: TMJ 360°

Financial disclosure summary

This thesis was funded by Universidad CES (Medellín, Colombia) and by Banco de la República de Colombia. The financial disclosure has been added to the publications.



Acknowledgement

This PhD thesis is the result of a project supported by Professors Lobbezoo and Manfredini, to whom all my appreciation and acknowledgment are directed. Without your help and strong support, it would be impossible to come through this hard path successfully. I can say, this is one of the periods of my life, in which I have learned the most. Many and many thanks.

This thesis is also dedicated to Universidad CES, which has been my “Alma Mater” for more than 20 years, and especially to Doctors Julian Velez, Ana María Cerón, Adriana Santamaría and Ruben Manrique, for your personal and professional support. Without your encouragement, this PhD would not had been possible. Thank you for giving me wings everyday.

Professionally, I want to thank all the colleagues and students that helped me in developing the projects contained in this thesis. A list should miss someone, so I preferred to include everyone in one common acknowledgment. We built a great team, thank you for your dedication.

Finally, the family...I first want to say that I love you all so much! I know I could not be where I am, without the extraordinary support of Felipe, who is my first admirer and my life-mate. Thank you for always believe that I can give more than I think and for giving me the enthusiasm to perform this big project. Grego, thanks for challenging me all time and Ital, thank you for giving me strength to be a better mother for both of you each day. I really hope you remember this period of our lives, as an example of effort to reach out dreams. I will always be there to help you meet all the objectives you set.

I also want to acknowledge my parents Fabiola and Moncho and to my brother Juan Da. They have been fundamental to determine my personality and my willingness to achieve the targets... My mother taught me tenacity and my father discipline to follow dreams. My brother is my never-ending company, no matter where we are.