



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD.**

**Ultrasonido cuantitativo (QUS) en la evaluación de la salud ósea
en población mexicana**

**Modalidad de graduación
T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**P R E S E N T A:
RODOLFO RIVAS RUIZ**

**T U T O R:
DRA. PATRICIA CLARK PERALTA
Hospital Infantil de México Federico Gómez/Facultad de Medicina UNAM**

Ciudad de México, Septiembre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Ultrasonido cuantitativo (QUS) en la evaluación
de la salud ósea en población mexicana**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD en la modalidad de
TESIS
CAMPO EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**P R E S E N T A:
RODOLFO RIVAS RUIZ**

Facultad de Medicina



**T U T O R:
DRA. PATRICIA CLARK PERALTA,
Doctora en Ciencias Médicas
Especialista en Reumatología.**

2016

TUTOR:

DRA. PATRICIA CLARK PERALTA_
Doctora en Ciencias Médicas
Especialista en Reumatología.

Comité tutorial

Dr. Jorge Salmerón

Doctorado en Salud Pública

Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Morelos.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan O. Talavera Piña

Especialista en Medicina Interna

Doctorado en Ciencias Médicas

Centro de adiestramiento en Investigación Clínica

Coordinación de Investigación en Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Agradecimientos

Esta tesis fue realizada gracias a Gaby y a Ofito que me ayudaron y me dieron energía, comprensión y amor hasta en los momentos más difíciles.

**Para ustedes que me han apoyado y seguido en este largo camino.
Gracias**

Un especial agradecimiento al Dr. Juan Tamayo, por ser parte del comité tutorial, a pesar de que la UNAM no lo reconoce, es en esta tesis un campeón sin corona, muchas gracias.

Índice

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	10
¿PORQUÉ ESTUDIAR EL HUESO EN LA ETAPA PEDIÁTRICA?	11
OSTEOPOROSIS	14
<i>Fisiopatología del Hueso</i>	16
MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA:	22
<i>Métodos diagnósticos</i>	22
<i>Densitometría dual de rayos X</i>	24
<i>Limitantes del DXA</i>	25
<i>Interpretación del DXA</i>	25
OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	26
<i>Tomografía Computada (TAC)</i>	26
<i>Tomografía computada de alta resolución (HR-pQCT)</i>	27
<i>Ultrasonido Cuantitativo</i>	30
<i>Fundamentos Teóricos del QUS</i>	31
QUS CALCÁNEO.....	32
<i>Limitaciones del QUS</i>	34
COMPARACIÓN ENTRE EL DXA Y QUS	36
<i>Implicaciones en el diagnóstico de la calidad ósea</i>	38
<i>Implicaciones pronósticas del uso del QUS</i>	39
TABLAS DE REFERENCIA	41
PROYECTO DE TESIS	45
CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL PRESENTE ESTUDIO	46
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
SOMATOMETRÍA	46
<i>Tamaño de muestra</i>	49
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	49
<i>Consideraciones éticas</i>	51
AVANCES DEL PROYECTO DE TESIS	54
COMPORTAMIENTO DE LA SOS DURANTE LA VIDA (TABLAS DE REFERENCIA)	
ANEXO 1	54
COMPARACIÓN DE TABLAS PEDIÁTRICAS ENTRE LOS NIÑOS MEXICANOS Y OTRAS	
PUBLICADAS (META-ANÁLISIS). ANEXO 3.....	55
CORRELACIÓN DXA VS QUS ANEXO 4.....	59
ANEXO 1 BONE SPEED OF SOUND THROUGHOUT LIFETIME	
ASSESSED WITH QUANTITATIVE ULTRASOUND IN A MEXICAN	
POPULATION	62

ANEXO 2. PROPUESTA METODOLÓGICA PARA LA COMPARACIÓN DE VALORES EN UN META-ANÁLISIS.63

ANEXO 3. VALUES FOR BONE SPEED OF SOUND IN PEDIATRIC POPULATIONS: META-ANALYSIS64

ANEXO 4. CORRELATION BETWEEN QUANTITATIVE ULTRASOUND AND DXA IS AGE-SPECIFIC:CROSS-SECTIONAL STUDY OF HEALTHY POPULATION FROM 1 TO 90 YEARS.67

DISCUSIÓN.68

CONCLUSIONES76

BIBLIOGRAFÍA79

Índice de Figuras

Figura 1 Células del tejido Óseo17

Figura 2 Estructura Microscópica del hueso19

Figura 3 Determinantes del pico de masa ósea21

Figura 4 DXA usado en un paciente pediátrico.26

Figura 5 Imágenes típicas de la Tomografía de Alta resolución HR-pQCT31

Figura 6 Publicaciones donde se usó el HR-pQCT.....32

Figura 7 Ultrasonido cuantitativo y computadora33

Figura 8 Comparación de los grupos de pacientes evaluados con QUS..41

Figura 9 Curvas de crecimiento óseo a lo largo de la vida. A) para radio y B) para tibia.58

Figura 11 Algoritmo de la búsqueda de la información64

Figura 12 Forest plot de la comparación hipotética de diferencia de medias65

Figura 13 Forestplot de la comparación de los valores del SOS en neonatos66

Figura 14 Forest plot de las comparación de los valores de referencia de Mexicanos vs los Israelitas67

Figura 15 Comparación de la SOS en distintos sitios anatómicos69

Índice de Tablas

<u>Tabla 1 Comparación DXA vs QUS</u>	37
<u>Tabla 2 Definición Operacional de las variables</u>	55
<u>Tabla 3 Comparación de medias usando la T de student para grupos independientes</u>	64
<u>Tabla 4 Correlación entre DXA vs QUS en las distintas edades, divididas por sexo</u>	80
<u>Tabla 5 Regresión Lineal de la correlación de QUS tibia con DXA</u>	81

Índice de ecuaciones

<u>Ecuación 1 T- Score para la comparación en adultos mayores</u>	61
---	----

Abreviaturas

AAPs	American Academy of Pediatric Society
CC	Cardiopatías Congénitas
CMN	Centro Médico Nacional
COMOP	Comité Mexicano para la Osteoporosis
CTS	Cohorte de Trabajadores de la salud
DMO	Densidad Mineral Ósea
DS	Desviación Estándar
DXA-C	DXA completo sin cabeza
DXA	Densitometría dual por rayos X
EG	Edad Gestacional
FDA	Food and Drug Administration
HIM	Hospital Infantil de México
HP	Hospital de Pediatría
HR-PQCT	Tomografía computada de alta resolución
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IOF	International Osteoporosis foundation
ISCD	International Society of Clinical Densitometry
LOESS	Locally weighted regression model
MA	Meta-análisis
MAO	Micro Arquitectura Ósea
OMS	Organización Mundial de Salud
OP	Osteoporosis
PAS	Pediatric Academic Societies
PMO	Pico de Masa Ósea
pQCT	Tomografía computada cuantitativa

QUS	Ultrasonido cuantitativo
SOS	Velocidad del sonido (Speed of sound)
SXXI	Siglo XXI
UAEM	Universidad Autónoma del Estado de México
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

Antecedentes

El ultrasonido cuantitativo (QUS) es un dispositivo que se ha usado recientemente para la evaluación del estado óseo. Hasta la fecha su uso es controvertido debido a diferencias que se han atribuido a las características de la población y por lo tanto indican que su uso requiere de valores de referencia locales. Por otro lado, se ha referido que existe una pobre correlación con el DXA, ya que existen reportes con grandes diferencias en la correlación. Lo que se traduce en valores heterogéneos de sensibilidad y especificidad entre las publicaciones.

Por lo anterior planteamos la presente tesis sobre el desempeño y utilidad del QUS en la evaluación de la salud ósea de pacientes mexicanos sanos.

Objetivo:

Evaluar la utilidad del QUS (Sunlight Onmisenca) para evaluar el estado óseo en la población mexicana sana.

Objetivos particulares

- a) Determinar los valores de referencia en la población mexicana, en la cohorte de trabajadores de la salud (CTS)
- b) Comparar los valores de referencia nacionales contra los internacionales
- c) Correlacionar la velocidad del sonido (speed of sound SOS) obtenidas mediante el QUS con los valores de la densidad mineral ósea (DMO) obtenida con el DXA.

Pacientes, material y métodos

Se utilizaron los datos de la medición basal de los pacientes de la cohorte de trabajadores de la salud (CTS), en la que se incluyeron las características demográficas de la población, la medición de la antropometría completa, la medición de DXA y QUS.

Se reclutaron a niños de 0 a 7 años en el COMOP a los cuales se les realizaron las mismas mediciones que a los sujetos de la CTS.

Cálculo de tamaño de muestra: Se realizó el cálculo para el objetivo principal que fue la realización de las curvas de referencia, por lo que usamos la fórmula para estimar la media (y una desviación estándar (DS)) de una sola población, por grupo de edad y por sexo. Asumiendo un valor mínimo de 3100 m/s y una precisión de 45 m/s. Asumiendo un valor de alfa de 0.05. Por lo que se requerían de 20 pacientes por cada año de vida que se desea representar, iniciando desde la edad de 1 año hasta los 75 años.

Análisis estadístico: Se estimó el tipo de distribución de la muestra, mediante histogramas de frecuencia (curvas de normalidad), gráficos de papel normal y prueba de hipótesis de normalidad Kolmogorov-Smirnov por grupo de edad y sexo. Se utilizaron promedios y desviación estándar ($X \pm 1DS$) para las variables continuas (edad, peso, talla, SoS y DMO) y frecuencias y proporciones para las variables categóricas (sexo).

Para cada estudio específico se realizó un análisis estadístico específico.

Para el primer objetivo particular (a):

En el caso específico de la SoS, se calcularon la media y desviación estándar (DE) divididas por sexo y por grupos de edad con el fin de calcular el Z score. Para los valores de la población adulta de referencia calculamos el T-Score.

Se utilizó un modelo de regresión lineal aditiva o también llamada Regresión Polinómica ponderada (del inglés Locally weighted regression model LOESS) para el cálculo de los puntos de inflexión del desarrollo óseo.

Para el objetivo particular (b):

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y se contrastaron los valores referencia usando el modelo de diferencia de medias ponderadas por efectos fijos. Se calculó además la I^2 de todas las comparaciones. Se realizó un modelo por grupos de edades y por cada una de las poblaciones de cada país.

Para el objetivo particular (c):

Se calculó la correlación simple de las variables DXA vs QUS estratificada por los grupos de edad y sexo.

Para el objetivo particular (d):

Se realizó un modelo multivariado usando un modelo de regresión lineal de efectos mixtos, con el fin de ajustar por las principales variables clínicas.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 9.128 participantes de entre 1-75 años, en los cuales se midieron QUS y DXA.

Se realizaron los valores de referencia para el SOS. En las curvas encontramos que la acreción medida con QUS comenzó 5 años antes en las niñas que a los niños ($p < 0,05$). El pico de masa ósea (PMO) de la SoS se observó a los 28 años en la radio y en 22 años en la tibia. Las mujeres posmenopáusicas (45-50 años) mostraron disminución SOS significativa en ambos sitios ($p < 0,05$) en comparación con los hombres. Usando el modelo de LOESS, encontramos cinco fases diferentes que constituyen el desarrollo biológico del hueso a lo largo de la vida, desde las edades 1-6, 7-12, 12-25, 25-50 y 50-75 años ($p < 0,05$).

b) En la revisión sistemática, se encontraron nueve estudios con 6963 pacientes los cuales fueron incluidos en el Meta-análisis. Para la población de los recién nacidos se encontraron tres estudios (Italia, Portugal e Israel). Estos estudios incluyeron a sujetos de 27 a 42 semanas de edad gestacional (EG). La diferencia de medias entre las poblaciones de Portugal-Israel fue de 23.62 m/s [IC 95% 6.29, 40.95]. No se encontró diferencia entre Italia-Portugal ($p=0.69$), o Italia-Israel ($p=0.28$).

En la población pediátrica encontramos ocho estudios: Canadá, México, Israel, Grecia, Portugal y Turquía. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de referencia del SoS entre las poblaciones de Israel vs Turquía, Israel vs Grecia o Israel vs Canadá

($p > 0.05$). Solo hubieron diferencias significativas en las poblaciones de México vs Israel -105.29 m/s [CI 95% -140.05, -70.54] ($p < 0.001$); México vs Portugal -115.14 m/s [CI 95% -164.86, -65.42] ($p < 0.001$); México vs Grecia: -239.14 m/s [CI 95% -267.67, -210.62] ($p < 0.001$); México vs Turquía: -115.14 m/s [CI 95% -164.86, -65.42] ($p < 0.001$); México-Canadá: -113.51 m/s [CI 95% -140.25, -86.77] ($p < 0.001$).

c) En el estudio de correlación, se muestra la relación total entre los parámetros del DXA completo sin cabeza (DXA-C) y QUS tibia en la población total de [$r^2=0.154$] ($p < 0.001$). En específico, la SoS en mujeres fue de [$r^2=0.345$] y en varones de [$r^2=0.248$]. Con respecto a DXA-C y QUS radio en el total de la población [$r^2=0.057$], en mujeres de [$r^2=0.093$] y varones de [$r^2=0.053$]. Al evaluarse en siete estratos etarios encontramos en QUS tibia en varones que la correlación más alta se obtuvo en el grupo de 12-19 años [$r^2=0.197$]; y en mujeres la correlación más alta ocurrió en el grupo de 7-12 años con una [$r^2=0.209$], y en el grupo de >65 años [$r^2=0.300$]. En cuanto a QUS radio para varones el mejor estrato de edad fue de 12-19 años con [$r^2=0.197$]. En mujeres el estrato con correlación más alta fue entre 7-12 años [$r^2=0.200$], >65 años [$r^2=0.177$]. Ajustado los resultados por IMC encontramos en varones [$r^2=0.093$] y el grupo etario con mejor correlación fue el de 7 a 12 [$r^2=0.229$] y el de 12 a 19 años [$r^2=0.201$], en mujeres [$r^2=0.093$], los más relacionados fueron los grupos de 7 a 12 [$r^2=0.379$] y en los mayores de 65 años [$r^2=0.226$].

Realizando un modelo de regresión en toda la población donde se ajustó por edad y talla se encontró un incremento en la relación entre el SoS y el DXA [$r^2=0.630$]. Al realizar la estratificación por grupo de edad se incrementó la concordancia entre los grupos.

Conclusiones

El ultrasonido cuantitativo tiene una utilidad clínica limitada del modo que se utiliza actualmente. En la presente tesis encontramos que la mayor

correlación es la que se presenta en la edad pediátrica y en adultos mayores de 60 años. Con base en esta correlación y en sus características de ser inocuo (no requiere sedación, ni utiliza radiación), ser portátil y de fácil uso lo hacen una opción atractiva en la evaluación ósea en especial en la forma de tamizaje y detección de alteraciones óseas en los pacientes pediátricos y en la evaluación de los adultos mayores.

Introducción

El ultrasonido cuantitativo (QUS) es un sistema que se ha usado recientemente para la evaluación del estado óseo. En sus inicios se propuso como prueba de tamizaje para la detección de osteoporosis (OP) en la población adulta, en especial como un paso previo a la densitometría dual de rayos X (DXA). El DXA es el método más preciso y preferido para la evaluación ósea, por lo que es considerado como el estándar de oro. Sin embargo, debido a que esta herramienta utiliza radiación, tiene costos relativamente elevados y requiere de personal calificado, su uso es limitado en especial en pediatría.

Hoy en día el QUS se utiliza para evaluar tanto a pacientes adultos como población pediátrica o en pacientes con distintas enfermedades como las cardiopatías congénitas, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, cáncer o en aquellos con carencias nutricionales en especial de vitaminas y minerales, debido a sus características de portabilidad, bajo costo y nulas emisiones de radiación.

Hasta la fecha su uso es controvertido debido a la pobre reproducibilidad de la correlación con el DXA, ya que existen reportes de distintos valores de referencia, de distintos valores de correlación. Lo que se traduce en valores controversiales de sensibilidad y especificidad. Lo que se traduce en poco uso en la práctica clínica. Sin embargo, el QUS parece reproducir los modelos biológicos del crecimiento óseo, por lo que resulta muy atractivo su estudio, tanto de las causas de desacuerdo, como su desempeño en poblaciones específicas.

¿Porqué estudiar el hueso en la etapa pediátrica?

La osteoporosis primaria (OP) es una enfermedad silente, y tiene como consecuencia ser la causa de fracturas, principalmente en la tercera edad, con consecuencias devastadores. La OP, una enfermedad que se caracteriza por el aumento de la fragilidad ósea, es una causa importante de morbilidad y carga económica en todo el mundo. Se estima que para el año 2020, la mitad de los estadounidenses mayores de 50 años va a estar en riesgo de fracturas osteoporóticas.¹

Se ha propuesto que la OP pudiera tener sus orígenes en la edad pediátrica, contrastando la idea de que la OP es únicamente una enfermedad que se presenta en la vejez.

Este paradigma menciona que la osteoporosis puede establecerse en la infancia y adolescencia cuando, durante este periodo de la vida el incremento en la masa ósea no es el deseado, por lo tanto es importante optimizar la salud ósea desde la niñez, con el fin de disminuir la OP en la edad adulta.²

De hecho, se cree que la masa ósea alcanzada en la primera infancia parece ser el determinante modificable más importante de la salud del esqueleto de toda la vida.³ Por lo tanto es de suma importancia la procuración del adecuado crecimiento óseo en esta etapa.

Para lograrlo se requiere de la medición directa del hueso, siendo la densitometría dual de rayos X (DXA) el método más preciso y preferido. Sin embargo, debido a que esta herramienta utiliza radiación, tiene costos relativamente elevados y requiere de personal calificado, su uso es limitado.

Por esta razón se han buscado otros métodos diagnósticos no invasivos donde destaca el Ultrasonido Cuantitativo (QUS) el cual no utiliza radiación, es de relativo bajo costo y puede ser utilizado en las clínicas de primer nivel de atención.

Hasta la fecha su uso es controvertido debido a que requiere de valores de referencia locales, ya que se sospecha que las características óseas puedan

cambiar dependiendo de la población, además de que existe controversia en la correlación con el DXA, y por lo tanto con su desempeño diagnóstico. Lo anterior aunado a que el estudio y desarrollo de los métodos de evaluación y diagnóstico de la masa ósea son relativamente recientes. La OP fue una enfermedad ignorada y considerada una consecuencia inevitable de la edad. Durante las últimas tres décadas, la investigación sobre este padecimiento ha permitido avanzar en el conocimiento de la fisiopatología del hueso sano y enfermo, su epidemiología e impacto, las técnicas en el estudio de la masa ósea que permiten cuantificar la cantidad del mineral óseo y diagnosticar de forma certera la OP antes de que las fracturas se presenten, así como avances importantes en su tratamiento.⁴

Tratando de entender la fisiopatogenia y el desarrollo de la OP se inició con el estudio del desarrollo del hueso desde la edad pediátrica; con el advenimiento de la medición de la masa ósea a través de la densitometría dual de rayos X (DXA) fue posible tener un mayor y más fácil acceso al estudio del hueso de forma no invasiva, lo que inicio una era de investigación moderna en estos aspectos. Se estableció la clasificación de la OP por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de criterios basados en la densitometría, que posteriormente pudieron definir en niños y adolescentes los criterios de masa ósea baja y OP que se verán más adelante. Esto permitió igualmente describir el fenómeno de acreción ósea y desarrollar el concepto de masa ósea pico, que hoy es un determinante en la competencia del esqueleto en la edad adulta.

Como resultado de estos años de investigación, hoy se reconoce que uno de los determinantes para disminuir el riesgo de OP en la edad adulta es el desarrollo de una masa ósea pico por arriba de la media para la edad (t score).⁵ Existe evidencia que durante el periodo de la niñez y, en específico de la adolescencia el hueso crece, se modela y debe adquirir la fuerza y flexibilidad que se necesita para garantizar la salud ósea en la etapa adulta. En caso de existir problemas o déficit en la formación y modelaje óseo, es difícil la recuperación de este tejido. Por esta razón, durante la niñez y

adolescencia se requiere una vigilancia y monitoreo para verificar el adecuado crecimiento óseo.⁶ Suena por demás lógico contar con un examen que permita de forma fácil y sencilla monitorear en la niñez el adecuado crecimiento óseo para poder intervenir y recomendar modificaciones en los estilos de vida (nutrición y actividad física) que garanticen la adecuada evolución del hueso en esta etapa.

Para el seguimiento y monitoreo del crecimiento óseo existen varios métodos diagnósticos. En el caso de los niños se prefieren los métodos no invasivos como el ultrasonido cuantitativo (QUS) y las medidas antropométricas.⁷ En los adultos utilizar el estándar de oro que es la densitometría dual de rayos X (DXA).⁸

Pensando en la utilidad que potencialmente tendría el QUS en el monitoreo del hueso en las primeras etapas de la vida y durante la adolescencia nos propusimos realizar la presente tesis para evaluar la utilidad del QUS en población mexicana en este periodo de la vida y además contrastarla con el comportamiento que presenta en el resto de la vida. Por lo que durante el desarrollo de esta tesis utilizamos los datos de la fase basal de CTS y se utiliza población pediátrica, adultos y adultos mayores. El primer trabajo fue el de desarrollar los valores de referencia con este instrumento de medición, mismas que no existían en nuestra población o en alguna población de América Latina, además permitió mostrar la relación que tiene la evaluación de la velocidad del sonido (SoS speed of sound por sus siglas en inglés) con la edad. Esta permitió además sostener el paradigma sobre la génesis de OP en la etapa infantil al evaluar los deltas de crecimiento que se presentan en cada etapa. El siguiente paso fue el de contrastar los valores de referencia emitidos con los reportados internacionalmente, con el fin de emitir una recomendación sobre su uso en nuestro medio, también realizamos la correlación entre el QUS y el estándar de oro que es el DXA.

Osteoporosis

La OP es una enfermedad esquelética, caracterizada por la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) que se acompaña o produce un deterioro en la micro arquitectura ósea (MAO).⁹ Esta alteración se relaciona con el incremento de la fragilidad ósea y el consecuente incremento del riesgo de fractura.¹⁰

Esta enfermedad carece de datos clínicos por lo que la han llamado la *Enfermedad silenciosa*, lamentablemente el dato clínico con el que debutan los pacientes son las fracturas. El impacto de las fracturas, en especial de la cadera, en sujetos mayores de 60 se presenta en la calidad de vida con la incapacidad para realizar las actividades cotidianas; adicionalmente existe en estos pacientes un incremento en la mortalidad secundaria a las complicaciones que se suceden en cascada después de la fractura^{11,12} En los Estados Unidos se estima que ocurren más de 250 000 fracturas de cadera al año,^{13, 14} y hasta el 90% de estas fracturas son atribuibles a la osteoporosis; siendo las mujeres mayores de 70 años, el grupo etáreo más vulnerable.^{15, 16}

Este fenómeno es costoso, incluso en países desarrollados y con una población relativamente pequeña como Canadá, los costos de atención gubernamental se cuentan en millones de dólares anuales, relativos tanto al costo directo como indirecto de las fracturas.¹⁷ En el futuro, debido al incremento en la expectativa de vida, se espera que estas cifras se incrementen, por lo que se espera que para el 2050 se presenten en el mundo cerca de 6.3 millones de casos.¹⁸

La carga social de la osteoporosis también es alta en México, Centro y Sudamérica¹⁹, los costos directos van de \$4500 a \$6000 dólares al año, cifras mayores al ingreso per cápita de la mayoría de estos países que van de \$410 a \$7550.²⁰

En México el costo directo individual de una fractura para los servicios de salud varían, desde los \$37,363.73 MXN en el Instituto Mexicano del Seguro Social hasta \$20,286.86 MXN en el instituto nacional de rehabilitación.²¹

Fisiopatología del Hueso

El hueso es una estructura viva que comprende una matriz de colágeno, cristales de hidroxapatita y proteínas de colágeno. La matriz se mineraliza con depósitos de calcio y fosfato, que confiere resistencia a la estructura. El depósito mineral óseo comienza durante el embarazo, teniendo su mayor peso durante el tercer trimestre.²² Sin embargo, Solamente se conocen aspectos limitados de la transferencia de calcio a través de la placenta al feto. Estudios clínicos sugieren que existe una relación entre el hueso (masa mineral) de los recién nacidos con el tamaño de la madre y su consumo de productos lácteos. Los datos disponibles indican que la deficiencia de vitamina D también puede afectar la acumulación mineral ósea en el fetal. Los datos recientes, además, sugieren que el estado materno de vitamina D afecta los huesos de la niñez. Estos datos encuadran la importancia de la alimentación durante el embarazo. En una revisión de la literatura encontramos una relación entre las concentraciones de ingesta de calcio y vitamina D materna con el estado del recién nacido. Varios estudios informaron una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D materna (que varía del 15% al 66%) la cual esta asociado con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D neonatal [odds ratio (OR) 17,2; IC del 95%: 8,8 a 34,3]. También se encontró una fuerte asociación positiva entre la madre y el suero de la sangre del cordón de la vitamina D ($r = 0,70$ y $r = 0,755$ $p < 0,001$). Las madres que eran deficientes en vitamina D tuvieron descendencia con menor contenido mineral óseo (BMC) (media de $1,04 \text{ kg} \pm 0 \cdot 16$ vs. $1,16 \text{ kg} \pm 0,17$, $p = 0,002$).²³

Componentes de la masa ósea

El tejido óseo es *sui generis* y resulta de la combinación de células vivas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) y materiales inertes (sales de calcio

y fósforo), además de sustancias orgánicas de la matriz ósea como el colágeno, proteína que también está presente en otros tejidos.

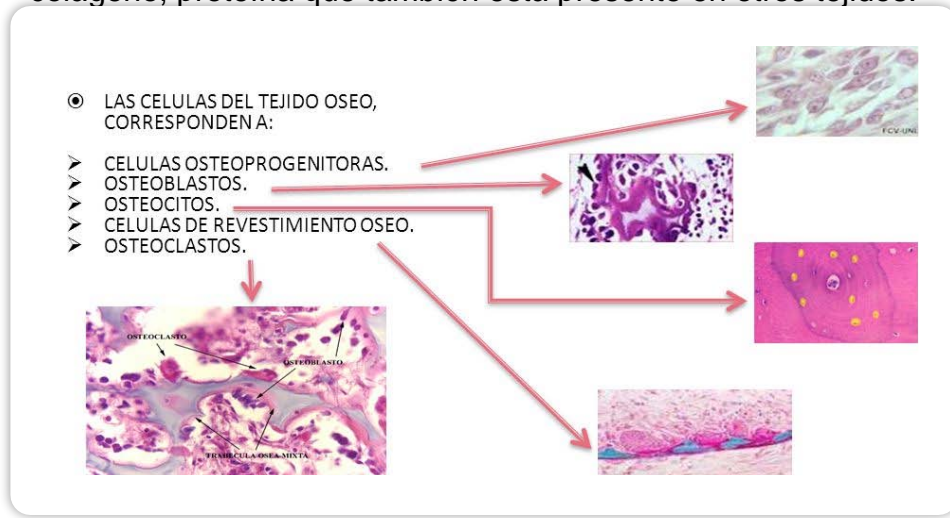


Figura 1 Células del tejido óseo

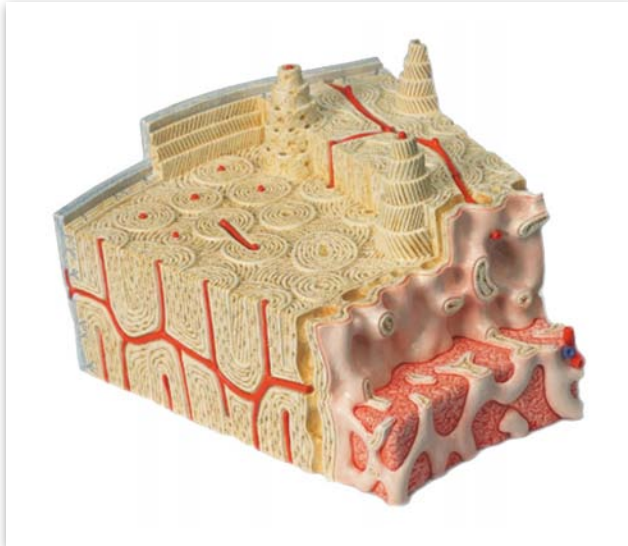
Más de un 99% en volumen de la matriz ósea se halla mineralizado (hueso cortical: 99,9%; hueso esponjoso: 99,2%). Se compone, en promedio, de un 25% de agua, 45% de minerales como fosfato y carbonato de calcio y 30% de materia orgánica, principalmente colágeno y otras proteínas. Así, los componentes inorgánicos alcanzan aproximadamente 2/3 (65%) del peso óseo (y tan sólo un 35% es orgánico). El componente inorgánico de la matriz ósea está constituido en un 98% por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita.

El componente orgánico se halla integrado por colágeno tipo I (85-90%) y una pequeña proporción de otras proteínas (10-15%): proteoglicanos (biglicano, decorina), proteínas implicadas en la adhesión celular (trombospondina, osteonectina, sialoproteína ósea), osteocalcina y factores de crecimiento.²⁴

Para construir cualquier unidad de modelado o remodelado del esqueleto se requiere que la colágena y algunas otras proteínas (tales como la osteocalcina o glicosaminoglicanos) adhieran un átomo de fósforo mediante la acción de la Vitamina D3. Esto da lugar a que se cristalice fosfato de calcio y que mediante un proceso conocido como mineralización, madure formando

matrices cristalinas hasta consolidarse alrededor de la colágena como hidroxilo apatita.

Figura 2 Estructura Microscópica del hueso



El esqueleto que se va modelando puede adoptar dos formas de micro arquitectura; en la figura 2, encontramos la estructura llamada trabecular que contiene en su interior la médula ósea, dada su apariencia de esponja, también se le denomina hueso esponjoso y tiene la función de actuar como amortiguador de impactos. Esta estructura al estar en contacto

con la médula ósea de cada hueso es la que tiene mayor intercambio de calcio y logra mantener la homeostasis del calcio para que el líquido extracelular de todas las células del organismo tengan siempre abastecida su necesidad de este mineral. Este intercambio que simplemente se hace por gradientes de concentración sucede principalmente entre comidas, dos horas después de que la persona termina de ingerir alimentos. Si la demanda es permanente, se empieza a disolver el mineral de la hidroxapatita y si esta demanda no se satisface empieza a participar el otro tipo de tejido esquelético, dibujado en este diagrama en amarillo: el hueso cortical o compacto.

Este otro tipo de microarquitectura obedece a que adherido a este tipo de hueso, en sus superficies periósticas se encuentra todo el sistema de músculos estriados, llamados esqueléticos por estar adheridos e interactuar con el hueso compacto. No sólo son los músculos son los que están adheridos al esqueleto sino también los tendones, los ligamentos, las fascias aponeuróticas, los elementos articulares, incluidos los cartílagos, los discos intervertebrales, etc. Es por esto, que el esqueleto cortical es el mas

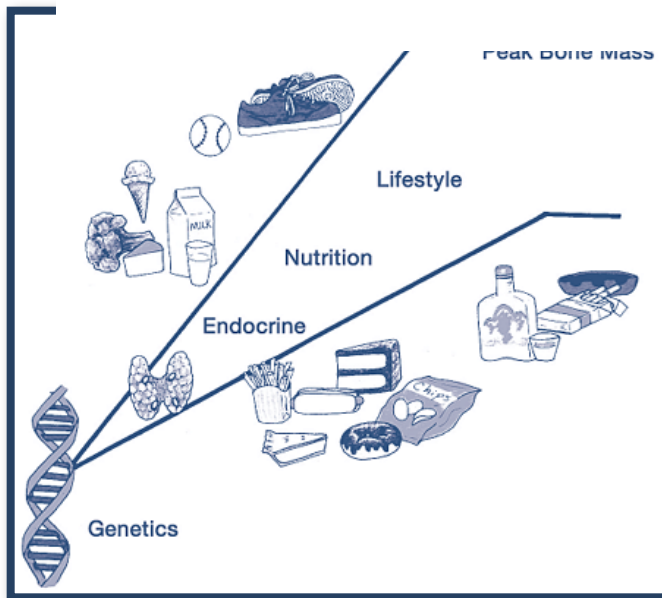
abundante del organismo, 85% de la reserva esquelética, y sus funciones son predominantemente biomecánicas y tienen que ver con la dinámica articular, el movimiento, los desplazamientos como la marcha y la conservación de la postura (alineación y balance entre articulaciones).

Masa Ósea Pico

En apartados anteriores habíamos mencionado la hipótesis de que la OP puede originarse desde la edad pediátrica, debido a que en esta etapa se pueden expresar diferentes fenotipos de acuerdo a las condiciones intrauterinas para formar el esqueleto (tanto la matriz de colágeno como el

depósito de mineral).²⁵

Figura 3 Determinantes del pico de masa ósea



Durante la niñez y adolescencia la acreción ósea alcanza su máximo pico conocido como “píco de masa ósea” (PMO), la cual depende tanto de factores genéticos, sexo y estilos de vida como: la actividad física y la nutrición como podemos ver en la figura 3.^{26,27} Las

alteraciones que ocurran en esta etapa pueden influenciar

el futuro del hueso adulto y el riesgo de potencial de osteoporosis.²⁸

Se ha postulado que cada raza tiene características particulares, tanto por aspectos genéticos como culturales.²⁹ Entre las mujeres mexicanas, este pico óseo parece tener la misma tendencia entre las madres y las hijas, demostrando así el conjunto de datos clínicos que incluyen el componente genético, ambiental y de estilo de vida que presentamos como mexicanos.³⁰

El acretismo óseo es un proceso que ocurre a un ritmo acelerado durante la pre adolescencia, y por lo general se completa durante la cuarta fase del estadio de desarrollo de Tanner (a los 10 años de edad en las niñas y a los 14 años en los niños).^{6,7} Después de este periodo, la remodelación ósea continua lentamente hasta que se alcanza el pico de masa ósea alrededor de los 25 a 30 años según diferentes autores.^{10, 14}

A pesar de que se conoce que la vigilancia de los niños que están en riesgo de presentar una pobre acreción ósea es importante, aún se desconoce cuál es el método de monitoreo más apropiado. Por lo que los grupos pediátricos se han preocupado en establecer métodos para conocer la densidad mineral ósea, así como obtener marcadores de la fuerza ósea y por lo tanto la posibilidad de establecer medidas oportunas que incrementen la adecuada acreción ósea y puedan garantizar una PMO óptima para la edad adulta.³¹

Métodos para la medición de la masa ósea:

Métodos diagnósticos

Recientemente, los investigadores interesados en la salud ósea han centrado sus investigaciones en buscar herramientas para mejorar el proceso diagnóstico y los sistemas de monitoreo para determinar la salud ósea de los individuos, conocer su PMO y prevenir el riesgo de fracturas por fragilidad.³² Estas herramientas buscan también la predicción del riesgo de fracturas y monitorear los cambios en el hueso por los diferentes tratamientos para la osteoporosis.

La absorciometría dual por rayos x de baja densidad (DXA por sus siglas en inglés) ha sido probada con suficiencia y aceptada internacionalmente.³³ Su baja dosis de radiación, su gran exactitud, excelente precisión, su corto tiempo de exploración, su calibración estable, su sensibilidad al diagnóstico para predecir fracturas, su alta especificidad (90%) y la posibilidad de medir la DMO en cualquier zona del esqueleto le avalan para ser en la actualidad el estándar de oro en el diagnóstico y manejo clínico de la OP. Se ha tomado la medición de la DMO como predictor de la dureza ósea, en especial del hueso cortical.

Sin embargo, el DXA tiene como desventajas el requerir de centros y personal especializado y el no ser portátil; Por lo cual, esta técnica es poco accesible en la población general además de tener un alto costo. Por estas razones el ultrasonido cualitativo (QUS) ha generado grandes expectativas: sus características de seguridad (libre de radiaciones), facilidad de uso y portabilidad y bajo costo lo hacen un método atractivo a explorar.³⁴

La DMO está influenciada por factores genéticos y de estilo de vida, los cuales pueden variar significativamente entre grupos étnicos. Actualmente, los equipos DXA, cuentan con valores de referencia para población caucásica, latina, afroamericana y mexicana.³⁵ Esto no sucede en los equipos de ultrasonido por lo cual, en el presente estudio planteamos la

realización de tablas de referencia de uno de los equipos QUS (Ommisence sunligh) en población mexicana.

La fuerza del hueso se integra de dos cualidades: la cantidad de DMO y la calidad del hueso que es la microarquitectura (ej. grosor, dirección y cantidad de las trabéculas óseas, composición y cantidad del osteoide, relación de la masa cortical vs la trabecular). Por otro lado, estas nuevas técnicas pretenden identificar a pacientes con alto riesgo de presentar DMO disminuida, es decir discriminar entre sanos y pacientes con baja masa ósea que pudieran verse beneficiados con la realización oportuna de una DXA.³⁶

La DMO que se evalúa mediante DXA, mide los cristales de hidroxapatita del hueso con un movimiento transversal y longitudinal (en zig-zag). Esto permite recorrer un área más amplia, ya que la atenuación de los rayos X depende de la estructura que atraviesan y de la energía de los fotones, la medición de los factores de transmisión en dos energías diferentes (DUAL) permite determinar la densidad del contenido mineral óseo.

El QUS, a diferencia del DXA logra la estimación de la masa ósea mediante la emisión de ondas de ultrasonido que a través de la atenuación de la velocidad del sonido y la amplitud de la onda, reflejan no solo al mineral (cristales de hidroxapatita) sino a los otros contenidos del hueso como lo son la matriz blanda (colágeno) que da al hueso su arquitectura y elasticidad.^{37,38,39}

Densitometría dual de rayos X

La DXA es un método que utiliza a los rayos X para evaluar el estado óseo. La DXA puede discriminar diferentes estructuras del organismo. Su modalidad más habitual en la práctica clínica es la densitometría ósea axial, centrada sobre la columna lumbar y la cadera. Esta técnica permite cuantificar la DMO.

Figura 4 DXA usado en un paciente pediátrico.



La DXA se basa en la absorción variable de los rayos X por los diferentes componentes del organismo y emplea fotones de rayos X de alta y baja energía. Dependiendo de los equipos, estos fotones pueden obtenerse por dos mecanismos. En unos casos, el generador emite de forma alternante radiación de alto (140kVp) y bajo (70-100kVp) kilovoltaje mientras se desplaza sobre la superficie del cuerpo que va a estudiar. En otros, el generador emite un haz constante a la vez que se interpone un filtro de tierras raras que separa fotones de alta (70KeV) y baja energía (40KeV).

En cuanto al tiempo de realización, los primeros densitómetros con haz en lapicero tardaban unos 5 minutos por estudio, pero los actuales adquieren la imagen en menos de un minuto. Según el catálogo de exploraciones de la SERAM30, el tiempo de ocupación de sala para una densitometría de columna o cadera es de 8 minutos, y de 10 minutos para cuerpo entero.

La DXA utiliza una baja dosis de radiación. Los equipos no precisan plomado de la sala ni medidas especiales de protección para el operador. En equipos con haz en lapicero la dosis equivalente en superficie de los estudios de columna y cadera es aproximadamente 20-100 μ Sv por estudio, y la dosis equivalente efectiva 1-5 μ Sv por estudio.⁴⁰ Los equipos con haz en abanico depositan una dosis algo mayor, alrededor de 56 μ Sv en la cadera, 59 μ Sv en la columna y 75 μ Sv en los estudios de cuerpo entero. La dosis que el operador recibiría a 1 m de la mesa por radiación dispersa utilizando en un equipo con haz en abanico, y asumiendo 4 estudios de cadera y 4 columnas por hora, sería alrededor de 4 μ Sv⁴¹. En niños se recomienda el DXA a niños mayores de 3 años que cooperen para la toma. La toma de estudios de seguimiento se recomienda cada 2 años.

Limitantes del DXA

El DXA tiene algunos limitantes para su uso en la práctica clínica habitual, entre los que se incluyen la poca accesibilidad, el uso de sedación en niños pequeños que no cooperan y el uso de radiación

En la población pediátrica la Asociación Americana de Pediatría (AAPs) recomienda el uso del DXA únicamente en pacientes con antecedentes de fracturas de sospechosas (definidas como caídas de su altura) o en aquellos pacientes con enfermedades con afectación ósea.⁴²

Interpretación del DXA

Tras la adquisición y análisis de la DXA, el equipo calcula varios parámetros. En primer lugar calcula el contenido mineral óseo (BMC por sus siglas en inglés *Bone Mineral Content*) que es la cantidad de calcio determinada mediante la energía absorbida por él DXA en una región concreta. La DMO, es la cantidad media de mineral por unidad de área. Se calcula dividiendo el contenido mineral óseo por unidad de superficie (g/cm^2).⁴³ Comparando con

la base de datos de referencia se obtienen los valores empleados para diagnóstico, es decir, la puntuación T y puntuación Z.

La puntuación T es el valor empleado para diagnosticar la OP en mujeres postmenopáusicas y varones con edad igual o superior a 50 años. Se define la puntuación T como el número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia adulta joven del mismo sexo. Se considera normal una puntuación $T > -1,0$, osteopenia cuando la puntuación T está entre -1 y $-2,5$ y osteoporosis con una puntuación $T < -2,5$).⁴⁴

La puntuación Z se utiliza en mujeres premenopáusicas, en varones con edad inferior a 50 años y en niños y adolescentes (hasta 20 años). Se define la puntuación Z como el número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia de la misma raza, sexo y edad. Con puntuación Z inferior a -dos desviaciones estándar, el diagnóstico es «densidad ósea baja para la edad»⁴⁵

Otros métodos diagnósticos

Actualmente contamos con tres métodos diagnósticos opcionales al DXA que pudiéramos dividir según la tecnología que usan: Los basados en la tomografía, en la resonancia magnética y en el ultrasonido.⁴⁶

Tomografía Computada (TAC)

La TAC es una opción reciente al DXA para determinar la DMO en la cadera, columna lumbar, radio y talón. Tiene la ventaja de utilizar la tecnología de la tomografía, de proveer imágenes en tercera dimensión y evaluar la DMO del hueso axial, ya que mide columna lumbar.⁴⁷ Para la Medición de hueso se pueden utilizar los tomógrafos convencionales, anexando software especializado. Sin embargo, debido a que requiere de altas dosis de radiación (50-100 μSv) este método está indicado únicamente para adultos y

no se recomienda en niños.⁴⁸ Por lo anterior es que, en caso de requerir de estas mediciones tridimensionales, se prefiere el uso de la TC periférica.

Tomografía computada de alta resolución (HR-pQCT)

La HR-pQCT por sus siglas en inglés (high resolution peripheral quantitative computed tomography) a hecho posible medir en tres dimensiones la microarquitectura del hueso, así como su volumen y su DMO *in vivo* con precisión similar a la histomorfometría ósea, con una relativa baja dosis de radiación.⁴⁹ La HR-pQCT también puede realizar mediciones en tercera dimensión permitiendo mediciones volumétricas de la morfología ósea y la identificación independiente de las características trabeculares y corticales del esqueleto apendicular.⁵⁰

Si bien depende de radiación las dosis (al ser periférica) son sustancialmente más bajas (<2 μ Sv). Las limitantes de este estudio, son similares a las del TCT, DXA, las cuales son: el uso de radiación, de requerir de personal especializado y alto costo. Por el momento este método, no está disponible para su uso clínico en niños.

A pesar de su utilidad clínica, en nuestro mejor conocimiento, aún no se cuenta con este tipo de aparatos en nuestro país.

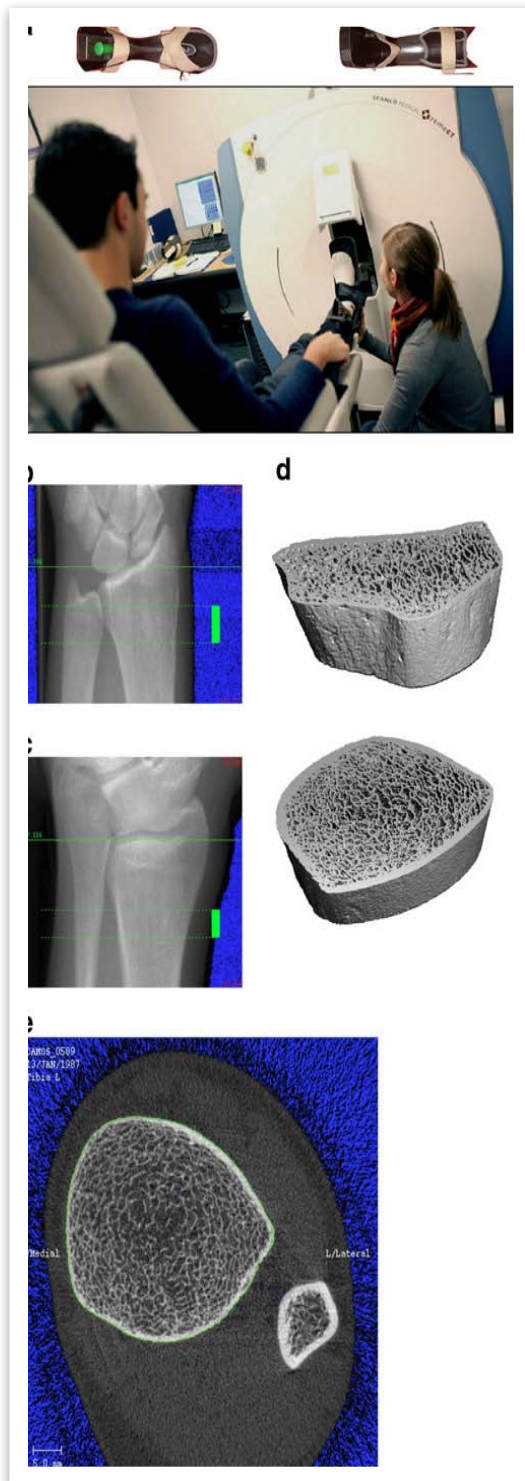
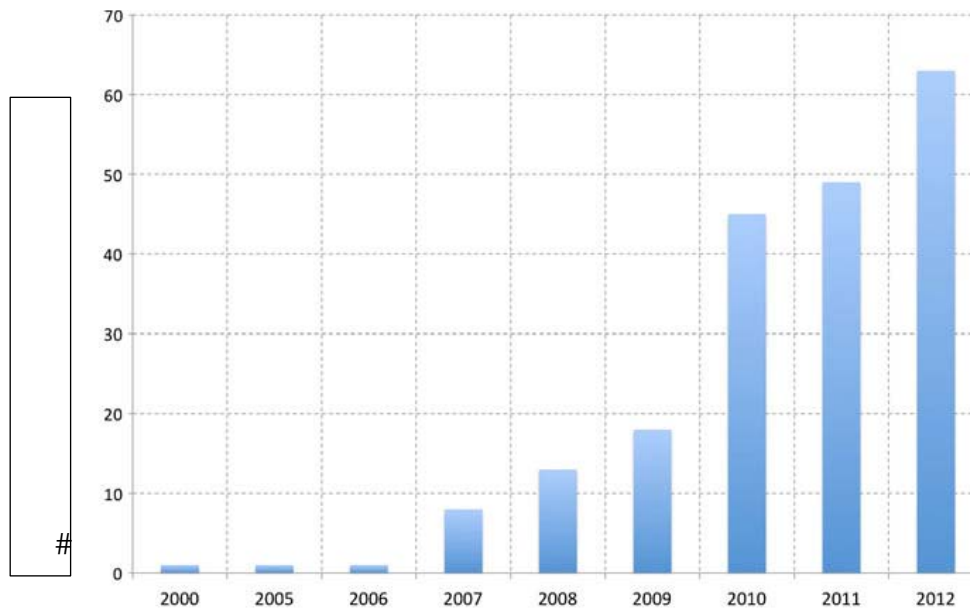


Figura 5 Imágenes típicas de la Tomografía de Alta resolución HR-pQCT

Figura 6 Publicaciones donde se usó el HR-pQCT



Sin embargo, su uso se difunde cada vez mas entre los investigadores involucrados en el estudio del hueso. En el pasado congreso de la IOF 2014, $\frac{3}{4}$ partes de los resúmenes fueron dedicados a su uso, en especial en países Europeos donde ha tenido mayor aceptación. Esto se puede deber a que resulta atractivo medir la micro-arquitectura ósea con este sistema, ya que se ha demostrado que las imágenes de 3-D son mas precisas en establecer el pronóstico de fractura que el DXA.⁵¹

Estas publicaciones destacan a la pérdida de la MAO como la responsable de las fracturas, por lo que resulta muy atractivo su estudio.

Ultrasonido Cuantitativo

El QUS, es un novedoso método diagnóstico que fue introducido al mundo de la clínica en 1985. Consiste en el uso de la emisión de ondas de ultrasonido las cuales se proyectan contra el hueso y son usadas para la evaluación del hueso. La ventaja principal del QUS radica en que es una técnica absolutamente inocua, cuyos aparatos son pequeños y portátiles, muy cómoda y sencilla de realizar, que no precisa de una preparación ni titulación específica de sus usuarios. Aunque requiere calibración y estandarización de usuarios y es una técnica de bajo costo económico y rápida de realizar.⁵²

Figura 7 Ultrasonido cuantitativo y computadora



Al no depender de radiación, ser portable y tener un relativo bajo costo, el QUS se constituye como un medio prometedor para el monitoreo de la acreción ósea en los escolares y adolescentes y pacientes con alto riesgo de padecer OP como aquellos que usan esteroides, fenitoina, diuréticos, etc. donde el uso de radiación aunque sea en bajas dosis pudiera ser dañina.

A pesar de que se han probado algunas ventajas con esta técnica, su uso continua siendo controversial. Lo anterior, puede ser secundario al escaso conocimiento sobre los mecanismos físicos del ultrasonido para determinar las características del hueso, a las diferencias que existen entre los distintos aparatos que miden QUS, al uso de distintas variables para medir las características del hueso, y a la baja correlación reportada al compararlo con el DXA.

Fundamentos Teóricos del QUS

El ultrasonido utiliza ondas sonoras que se encuentran por arriba del umbral de la audición. Normalmente se consideran que están en el rango de los 20 kilohertz (kHz). Las propiedades físicas y mecánicas del hueso alteran progresivamente la forma, intensidad y la velocidad de la onda que se propaga. El tejido óseo por lo tanto, puede ser identificado en términos de velocidad y atenuación de la velocidad del sonido.

El QUS utiliza el ultrasonido para determinar las estructuras del hueso, logrando detectar no sólo la parte mineral, pero también la fase orgánica a diferencia del DXA que solo mide el contenido del mineral.⁵³ Sin embargo, un estudio in vitro demostró que la velocidad del sonido se relaciona más a la DMO que a la elasticidad.⁵⁴

La velocidad del ultrasonido se relaciona específicamente a las propiedades biomecánicas del hueso, como el módulo elástico (una medida de la resistencia a la deformación) y la fuerza de compresión (la capacidad de carga de hueso).⁵⁵

Al emitir el haz de ultrasonido, las estructuras del hueso lo cambian a su paso por el lugar de medición. Esto se denomina atenuación de sonido, la cual puede ser de dispersión (predominante del hueso trabecular) o de

absorción (disipación de la energía) predominante del hueso cortical.⁵⁶ La medición

de la atenuación del sonido mediante el QUS se llama ultrasonido de banda ancha (BUA) esta se expresa en dB/MHz, este se mide principalmente en el calcáneo. La medición del BUA se expresa de manera logarítmica y tiene un rango de valores del 0.1-1 MHz.

La velocidad del sonido (SOS) del sonido medida mediante el QUS, que es la velocidad que tarda el sonido en golpear contra el hueso y

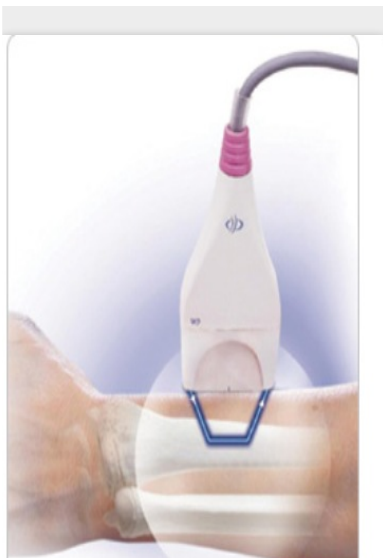


Figura 8 Medición de la Velocidad del sonido (SOS)

regresar se mide en metros sobre segundo (m/s) (figura 8). Esta se puede medir en el talón, radio, tibia y falanges, dependiendo del aparato que se utilice.

Hay dos tipos de métodos de medición del ultrasonido, los cuales se dividen según el eje de las ondas de ultrasonido que miden: aquellas que lo miden de forma longitudinal y las que lo miden de forma transversal. Las que lo miden de forma transversal tienen que viajar a través del hueso, como el del calcáneo o el de la falange. La transmisión longitudinal utiliza sondas que miden la velocidad del sonido en la capa cortical del hueso a una distancia fija, como la de la tibia y el radio (figura 9). Los segmentos de hueso medidos

como tales son falanges,

tibia y el radio como se

ilustra en la figura 9. La

medición transversal más

utilizada, es la medición del

calcáneo.⁵⁷ En pacientes

pediátricos se prefiere la

longitudinal debido a que

solo mide la parte cortical

del hueso, mientras que la

Transversal



Longitudinal



Figura 9 Métodos de medición del QUS

transversal, mide también la médula ósea, por esta razón se miden huesos con escasa médula ósea como el calcáneo o las falanges.

QUS Calcáneo

Existen múltiples aparatos que usan la tecnología del Ultrasonido. Entre los más usados se encuentra el QUS calcáneo que por su facilidad de uso, en especial en pacientes adultos, los cuales no requieren de desvestirse y puede ser usado en el consultorio es el de mayor aceptación entre los clínicos. El QUS calcáneo miden el índice de rigidez (stiffness index), el cual se obtiene con una fórmula matemática, donde se multiplica el BUA x SOS.

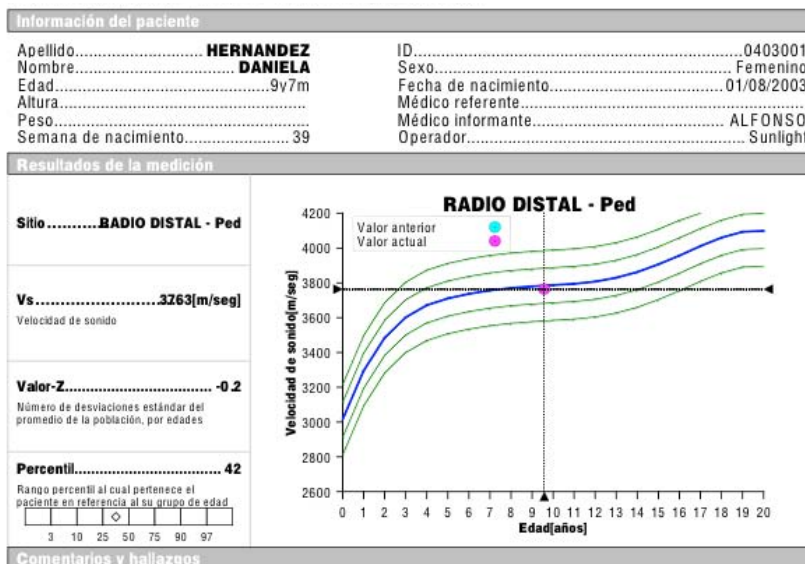
El resultado se expresa en porcentaje. Este sistema mide de forma transversal al hueso.

El QUS omnisense

Este sistema mide al hueso de modo longitudinal. La cual se puede hacer en falanges, radio, tibia o metatarso. Este sistema utiliza dos transductores, los cuales funcionan uno de envío y el otro de recepción. Este sistema utiliza el principio de Fermat para identificar el patrón de ondas, las cuales se propagan en el tejido blando, impactan en el hueso y son rebotadas en un patrón de ondas que siguen la ley de Snell. al cual se llama velocidad del sonido (speed of sound) y la unidad de medición es metros/segundo. Al inicio de las mediciones se realiza una calibración con un prisma llamado phantom, que calibra las ondas por la temperatura ambiental.

Este sistema fue el que utilizamos en la presente tesis, por sus mejor desempeño en distintas edades. Además de que es considerado el más preciso, ya que utiliza un software que solo toma en cuenta las mediciones correctas, indicando esto con un sonido y una luz verde, requiere de por lo

menos 5 mediciones correctas para dar el resultado. Este resultado se obtiene mediante el la suma de de las mediciones y el cálculo del valor medio de



ellas. Por esta razón es que el grado de precisión es alto. Los resultados son expresados en valores crudos de m/seg y en el caso de la población infantil

como valores Z y percentilas. Todo esto hace que el resultado no sea operador dependiente.

En resumen los ultrasonidos QUS, miden tres principales formas de transmisión del sonido:

- La atenuación del sonido, la cual se mide con la banda ancha del ultrasonido (BUA) y sus unidades son dB / MHz.
- La velocidad del sonido (SOS), que se mide en metros por segundo (m / s) (Este será el parámetro utilizado en el presente protocolo por ser el de mayor uso en la clínica).
- Índice de rigidez (SI), o índice de ultrasonido cuantitativo (QUI) es una variable compuesta que combina matemáticamente el BUA y SOS. (no se usa en la práctica clínica)

Limitaciones del QUS

Una de las principales limitaciones del QUS radica en la poca evidencia que sustente su uso en la práctica clínica. Según la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), el QUS calcáneo es la única medida reconocida de QUS como determinante de la condición de salud de los huesos, lo anterior debido a que este sistema tiene más investigación, en comparación con los otros segmentos de hueso.⁵⁸

Sin embargo, el QUS calcáneo tiene el inconveniente que no puede ser usado en pacientes pediátricos, ni en pacientes hospitalizados.

Ambos sistemas carecen de valores de referencia universalmente reconocidos, siendo esta, una de las principales limitaciones. Otra desventaja radica en la controversia que existe debido a una amplia gama de estudios sobre la correlación de DXA vs QUS, donde se encuentran valores de correlación heterogéneos.

En México nuestro grupo de estudio ha publicado usando el equipo de qus sunlight (Chico-Barba 2012,⁵⁹ Rivas-Ruiz 2014,⁶⁰ Rivas-Ruiz 2015⁶¹) y esta tesis incluye estos temas controversiales.

Comparación entre el DXA y QUS

Como hemos visto el DXA y el QUS no son equiparables desde el punto de vista técnico (tabla 1). Debido a que utilizan distintos tipos de tecnología para medir la masa ósea. Ambas técnicas, tienen la capacidad de predecir fracturas y ayudar a la decisión del inicio de tratamiento. Ambos sistemas tienen múltiples diferencias que enlistamos en la tabla 1 a continuación.

En los estudios publicados donde se compara el QUS con el DXA para la determinación de la DMO, se refiere una sensibilidad del primero 98% y una especificidad de 45%, por lo que se recomienda el uso del QUS como herramienta de tamizaje.

Los estudios de correlación simple son controversiales, mostrando valores altos de correlación y valores no significativos.

Tabla 1 Comparación de las características técnicas del DXA vs QUS

	DXA*	QUS**
Radiación	2mRems	0.2mRems
Lugar de medición	Cualquier parte del esqueleto	Solo huesos periféricos
Precisión	Error del 1%	Error del 3.4%
Porcentaje mínimo de cambio detectado.	2.8%	9.6%
Portabilidad	Nula	Completa
Nivel de atención	Tercer nivel o especialistas	Primer contacto
Precio	1,000 USD	100 USD
Precio por medición	40 USD	0.1 USD
Uso sugerido	Confirmación y Diagnóstico de osteopenia / osteoporosis	Prueba de tamizaje para la identificación de sujetos en riesgo de osteoporosis

*dual-energy x-ray absorptiometry (absorciometría dual de rayos X) ** Quantitative Ultrasound (ultrasonido cuantitativo)

Implicaciones en el diagnóstico de la calidad ósea

En el momento actual, se llevan a cabo múltiples estudios para determinar si el uso del QUS en realidad mide a la masa ósea. En estudios realizados por Hans Didier en el 2003 se reportó que este método permite identificar a pacientes con riesgo alto o bajo de tener OP ⁶², ⁶³ La Fundación Internacional para el estudio de la Osteoporosis (IOF) ha definido que el QUS es una herramienta de tamizaje en población primaria de alto riesgo por su alta sensibilidad aún a pesar de su baja especificidad. En un meta-análisis donde se estudió la utilidad del QUS calcáneo para el diagnóstico de osteoporosis al compararlo con el DXA, se encontraron 25 artículos, que mostraron que para un punto de corte de score T de 2.5 ds o menos en cadera o columna lumbar, el QUS mostró una sensibilidad del 79% (IC95% 69 a 86%) y especificidad del 58% (IC95% 44 a 70%). Mientras que para un punto de corte de score T de 0, la sensibilidad fue del 93% (IC95% 87 a 97%) y especificidad del 24% (IC95% 10 a 47%).⁶⁴

La elevada sensibilidad apoya el uso del QUS para el tamizaje de los pacientes en primer nivel de atención.

Implicaciones pronósticas del uso del QUS

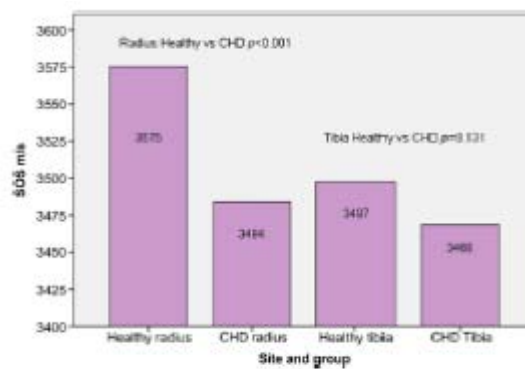
Se ha demostrado que el QUS puede predecir el espesor del hueso y las dimensiones del canal medular.⁶⁵ Con lo que se sustenta el uso del QUS en el pronóstico de los pacientes. Recientemente la agencia reguladora de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado el uso del QUS en el diagnóstico y evaluación pronóstica del estado mineral óseo en base a estudios de seguimiento de 10 años donde se ha podido comprobar su utilidad en el primer nivel de atención.⁶⁶ Pero ninguna de las guías nacionales o internacionales lo incluyen en el diagnóstico de OP. El QUS fue aprobado por la FDA en mujeres mayores de 60 años donde se utilizó específicamente la medición del SOS, encontraron que aunado a los factores de riesgo clásico, el QUS permite clasificar adecuadamente a las pacientes con alto riesgo sufrir fracturas en los próximos 10 años.⁶⁷

El uso del QUS se ha propuesto como un método que permite evaluar el cambio de la composición ósea con un intervalo de tiempo variable, siendo los intervalos de tiempo más estudiado los de tres a seis meses, pero recientemente se ha considerado que se pueden detectar incluso cambios mensuales en el caso de los niños menores de 1 año.⁶⁸

Más aún, en un estudio transversal donde se incluyeron a más de 3000 sujetos adultos entre 40 y 90 años de edad, se demostró que el estilo de vida y calidad de vida (medido mediante el Physical Activity Scale for the Elderly) se relaciona tanto con el BUAP, como con el SOS.⁶⁹ Lo anterior evidencia las posibilidades que tiene el QUS para ser usado con fines de evaluación del pronóstico de pacientes con OP.

En un estudio de casos y controles,⁷⁰ una muestra poblacional de 75 niños con cardiopatía congénita (CC) (edad: 0-6 años) del Departamento de Cardiología Pediátrica en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se comparó con 106 niños sanos durante 2009. El peso y altura se determinaron en ambos grupos; el estado de los huesos se midió en el radio y la tibia como la velocidad del sonido (SOS). El estado nutricional se definió

de acuerdo con el índice de Waterloo y Gómez. Con el fin de evaluar diferencias entre los grupos, se realizaron análisis de regresión lineal ajustado por edad, peso, altura, tipo de CC, y el peso al nacer. Ambos grupos fueron similares en la distribución por sexos, la prematuridad y el peso al nacer. La cardiopatía congénita con aumento del flujo pulmonar fue la más frecuente (61,3%). La prevalencia de desnutrición fue mayor en el grupo de CC en comparación con los niños sanos ($p < 0,001$), y el radio SOS fue menor en los niños con CC en comparación con los niños sanos (3.484 ± 180 vs 3575 ± 159 m / s, respectivamente; intervalo de confianza del 95%: 39,8



--143; $p = 0,001$).

Figura 10 Comparación de los grupos de pacientes evaluados con QUS

Una correlación positiva entre CC y reducción de la SOS (en el modelo de regresión lineal ajustada, $r^2 = 0,455$ ($p < 0,001$)). En este estudio se demostró que los niños con CC tienen valores de radio SOS más bajos en comparación con los niños sanos, presentando una menor penetración del SoS de los huesos, independientemente del estado nutricional.⁶⁹

Como vimos previamente el QUS puede ser usado en el escenario hospitalario y debido a que no usa radiación, las visitas de seguimiento pueden ser programadas en un menor tiempo, obteniendo resultados en tiempos menores.

Tablas de Referencia

Las tablas de referencia fueron el primer paso que planteamos para el uso de nueva tecnología diagnóstica. En el caso tanto del DXA como del QUS las tablas de adultos han sido más difundidas y utilizadas, lo anterior debido a que el diagnóstico tanto de osteopenia como de OP se presenta en estas edades. Las tablas de referencia en adultos utilizan dos parámetros la puntuación T y la puntuación Z.

La primera compara la DMO de la persona estudiada con la de un sujeto joven y saludable.

La segunda compara la DMO de la persona con la de otras personas de la misma edad, género y raza.

Una puntuación T normal será cuando el valor sea -1.0 o por arriba de este valor, mientras que un valor de -1 a -2.5 indica osteopenia y -2.5 indica osteoporosis. La interpretación de la puntuación Z es similar. En general estos valores son calculados con los valores de referencia; los validados y utilizados mayormente son los de NHanes de USA.

De cualquier forma es importante el realizar tablas de referencia locales en búsqueda de diferencias. Relacionado con el QUS un estudio coreano, encontró que el usar tablas de referencia realizadas en otras latitudes puede conducir al subdiagnóstico de osteopenia y OP, encontrando que con puntos T de -2.5 del QUS, se subdiagnostica de un 11.7% de prevalencia a un 8.7%, por lo que sugieren el ajuste diagnóstico a un punto z de -1.85 .⁷¹ Lo que deja claro, que cada población debe de adaptar los resultados del QUS. No conocemos si en la población mexicana pueda haber un fenómeno similar.

En los niños tanto en su consulta pediátrica especializada como en el primer nivel de atención es importante evaluar el crecimiento del hueso, y sería deseable tener un instrumento que nos permita de forma fácil y relativamente barata poder observar de forma longitudinal este crecimiento. Si bien el

estándar de oro es el DXA, su implementación no ha sido universal en los hospitales pediátricos existiendo muy pocos equipos. Por lo tanto, el QUS podría convertirse en una herramienta de tamizaje para la detección de masa ósea baja.

.

Planteamiento del Problema

Como puede observarse en los antecedentes, la edad pediátrica es fundamental para adquirir un adecuado pico de masa ósea y hacer un esqueleto competente para la vida adulta. Para que esto pueda realizarse se requiere que los pediatras y médicos generales tengan un instrumento que les permita valorar la masa ósea. La propuesta de esta tesis que el QUS, puede ser un instrumento útil para evaluar el fenómeno de crecimiento óseo e indicar si existe masa ósea baja; con base en estas mediciones se podrá intervenir a estos niños oportunamente.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los valores normales (media y desviación estándar) de la velocidad del sonido en hueso de sujetos sanos de 1 a 75 años, medidos mediante el ultrasonido cualitativo sunligh omniscense?

Objetivo General:

Estimar las curvas de referencia de normalidad de la población mexicana sana de 1 a 75 años.

Objetivos específicos

- Emitir las curvas de referencia de normalidad de la población pediátrica dividida por edad y género (punto Z).
- Emitir las curvas de referencia de normalidad de la población adulta dividida por edad y género (Punto Z).
- Determinar el pico de masa ósea en la población mexicana.
- Calcular el score T del QUS en población Mexicana.
- Comparar los valores de las tablas de referencia de QUS emitidas en este estudio contra los estándares internacionales.
- Correlacionar los valores de QUS tanto en tibia como en radio con el DXA.
- Realizar la ecuación con los datos clínicos con el fin de mejorar el desempeño del resultado del QUS para predecir el valor del DXA en la población Infantil.

Proyecto de tesis

Población: Se utilizaron los datos de los sujetos de la Cohorte de trabajadores de la Salud, dirigida por el Dr. Jorge Salmerón.

Los trabajadores y sus familiares que integran la cohorte provienen de tres institutos gubernamentales y de una institución privada: Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) en Toluca, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Cuernavaca, Morelos y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), el Comité para la Prevención de la Osteoporosis (COMOP). Esta última es una institución Privada. Esta cohorte inició en el año de 2002 para estudiar a los trabajadores de la salud, con el objetivo de conocer su estilo de vida y factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas.

La población total de estudio está constituida por todos los sujetos que aceptaron participar en la cohorte, previo consentimiento informado. En todos los casos se contestó un cuestionario basal para recabar datos demográficos, factores de riesgo para enfermedades crónicas y estilos de vida. Adicionalmente en todos los casos se realizó densitometría ósea de nueve regiones con un equipo Lunar DPX y el mismo día se les realizó la medición de la velocidad del sonido (SOS) del radio, mediante el ultrasonido cuantitativo Omnisence 8000p de la marca Sunlight.

Los criterios de inclusión de los participantes fueron los siguientes:

- Trabajadores o familiares de los trabajadores de las Instituciones mencionadas
- Sexo indistinto.
- Firmar carta de consentimiento informado por los padres y/o el joven familiar.
- Contestar completamente los cuestionarios.
- Que asistan a la toma de muestras sanguíneas.
- Personas sanas que no presenten ningún tipo de proceso infeccioso 15 días previos a la toma de las muestras sanguíneas.

- Que no hayan recibido tratamiento con antiinflamatorios
- Se excluyeron las siguientes condiciones de salud: presentar cualquier tipo de síndromes genéticos, tener retraso mental, analfabetismo, diagnóstico de enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso, artritis reumatoide, etc.

Criterios de inclusión para el presente estudio

- Que cuenten con medición de DXA dentro de límites normales
 - o Definida como punto T $< \pm 2.5$ y Punto Z $< \pm 2.5$.
 - o Que no se encuentran bajo medicación de esteroides por más de un mes, medicamentos biológicos o cualquier medicación crónica.
 - o Que cuenten con medición de la velocidad del sonido obtenido por el Ultrasonido Cuantitativo.
- Que no hayan recibido tratamiento crónico (más de un mes) con esteroides, anticonvulsivantes, diuréticos.
- Que no presenten enfermedades como Marfán, Osteogénesis imperfecta, osteoporosis juvenil ideopática, etc.

Criterios de exclusión

- Sujetos que no cuenten con los datos completos
- Jóvenes con sospecha de pubertad precoz o retardada.

Somatometría

El peso y la talla de los participantes se midieron por personal capacitado y utilizando estadímetros convencionales y básculas previamente calibradas. Los voluntarios portaban su uniforme de trabajo y se encontraban descalzos al momento de las mediciones. Para obtener el Índice de Masa Corporal (IMC) se dividió el peso por la talla al cuadrado (kg/m^2). De acuerdo a su

valor, este índice se dividió como se enuncia a continuación: IMC normal (<25), sobrepeso (25-29.99), obesidad (30-34.99) u obesidad extrema (>= 35).

Las medidas de densidad ósea fueron realizadas en el fémur proximal no dominante, espina lumbar (L1-L4), y todo el cuerpo con una DXA Lunar DPX instrumento NT. Se siguieron estrictamente los procedimientos del manual del usuario y la ISCD. Todas las mediciones fueron realizadas por técnicos en densitometría previamente estandarizados. Se realizó la calibración de los instrumentos diariamente con los requerimientos propuestos por el fabricante; los técnicos se aseguraron de que el coeficiente de variación diaria fuera normal y dentro de las normas operativas. El coeficiente de variación válido fue menor al 1,5%.

Los resultados obtenidos por DXA se expresan en gramos de hidroxapatita por centímetro cuadrado (OMS Serie de Informes Técnicos: Prevención y Manejo de la Osteoporosis). El instrumento utiliza absorciometría dual de Rayos X (DXA), técnica con error de precisión menor de 2% aplicable en estudios epidemiológicos a gran escala^{72, 73}.

Descripción de la técnica de ultrasonido cuantitativo.

1. Antes de empezar la medición, el medidor introdujo los datos del paciente al software del equipo (nombre, peso, talla, edad, fecha de medición, sexo, lugar de medición).
2. Verificar que el sujeto no lleve objetos en el miembro donde se realizará la medición que puedan interferir con la misma como anillos, pulseras, ligas, entre otros. La medición siempre se deberá realizar en el lado no dominante o en el lado izquierdo.
3. Localizar el lugar a medir. En el caso del radio se deberá localizar con cinta métrica 1/3 distal del radio, midiendo la longitud del codo hasta la punta del dedo medio, en el caso de la tibia se mide la longitud de la pierna desde

la planta del pie a la rodilla y se mide a la mitad de esta medida. Se pondrá una marca con marcador para piel.

4. Se aplica una capa de gel uniforme, especial para ultrasonido, en el lugar marcado de la piel del paciente.

5. Se coloca la sonda en el área marcada y se realizan una serie de movimientos continuos sobre la superficie (de 4 a 5 veces) para completar un ciclo de medición, una medición completa del sitio se compone de un mínimo de tres ciclos, con un tiempo total de 5 minutos en total de los dos sitios (tibia y radio).

6. Al terminar los ciclos, el equipo habilita el botón del resultado. El medidor limpia el gel de la piel del paciente y el de los transductores. El equipo proporciona la calidad del hueso en m/s y en percentiles.

Tamaño de muestra

Debido a que la presente tesis se compone de distintas preguntas y objetivos, se realizaron los cálculos de tamaño de muestra *ad-hoc* para cada uno de ellos.

La cohorte de trabajadores de la salud se compone de 10,769 sujetos participantes. El principal cálculo de tamaño de muestra se realizó para las curvas de referencia que era el objetivo primario.

Las curvas de referencia se basaron en el cálculo de media y desviación estándar de los valores de la velocidad del sonido por edad desde un año hasta 85 años, divididos por sexo, el tamaño de la muestra se estimó con la fórmula para estimar la media en una población infinita.⁷⁴ Con la que se requirieron 30 pacientes por año de vida a estudiar.

Ya que la cohorte cuenta con 9,533 pacientes medidos con DXA y QUS, se consideró que el estudio aquí propuesto era factible. Con el fin de garantizar los criterios de normalidad necesarios para hacer las curvas de referencia, se realizaron pruebas de normalidad.

Este tamaño de muestra es además suficiente para otras hipótesis como la de la correlación DXA vs QUS.

Análisis Estadístico

De acuerdo a los diferentes objetivos de este estudio se realizó un análisis estadístico específico.⁷⁵

Para el caso del cálculo de los valores de referencia se realizaron estratos por año y en cada año por sexo. Para la descripción de la población, esta se dividió en grupos de acuerdo al sexo, y edades de 1 a 6 años, 6 a 12 años, de 12 a 30 años y de 30 a 60 años. Se realizaron las comparaciones entre estos grupos usando la prueba de comparación de medias de grupos independientes (t de Student).⁷⁶

Para emitir los valores de referencia específicos se realizó el análisis del tipo de distribución de la muestra, posterior a la división por sexo y por los grupos

de edad propuesto. Se usaron inicialmente los métodos mentales, cálculo de sesgo y curtosis con un punto crítico de ± 0.5 . Finalmente para corroborar estos resultados se usaron pruebas de hipótesis de normalidad (H_0 = normalidad) y se asignaron según el tamaño de muestra de cada grupo. Para $n < 30$ se usó Shapiro-Wilk y para muestras > 30 se usó Kolmogorov-Smirnoff.⁷⁷

En caso de asumir normalidad, el análisis descriptivo de las variables demográficas cuantitativas se realizó calculando la media y la desviación estándar y de las cualitativas proporciones.⁷⁸

Para cada uno de los grupos se determinó la media y el valor de dos desviaciones estándar de QUS, estratificados por año de vida.

El PMO se obtuvo a partir de la máxima velocidad del sonido dividido, tanto para hombres como para mujeres.

Utilizando un modelo de regresión lineal múltiple donde la variable dependiente fue la velocidad del sonido y las variables independientes la edad se calculó el incremento (crecimiento) de la SOS, en el momento que el B fue no significativo, se estableció el máximo punto de crecimiento, usando los grupos de edad arriba mencionados se obtuvieron los % de crecimiento óseo. Se realizó la misma maniobra para la disminución de la SOS en la edad de los adultos mayores.⁷⁹ Con toda la población se realizó un modelo de regresión polinómica ponderada (LOESS por sus siglas en Inglés locally weighted regression), usando a la SOS como variable dependiente y a la edad como variable independiente.⁸⁰ Se graficaron los datos usando un gráfico de dispersión de puntos.

Con los datos anteriores se realizaron tablas de referencia de puntos Z (edad contra velocidad del sonido) y puntos T (máximo pico óseo).

Para el meta-análisis

Se realizó una análisis de comparación de medias ponderadas, usando los datos obtenidos en nuestra tablas de referencia y se compararon con las

tablas internacionales. Debido a que se compararon dos poblaciones con N diferentes se uso el modelo de efectos aleatorios.

Las comparaciones se realizaron por cada año de edad, y por separado en hombres y mujeres.

Estudio de Correlación

En este estudio se realizaron modelos de correlación simple de Pearson, DXAt vs QUS radio, DXAt vs QUS tibia y QUS radio vs QUS tibia.

Se hicieron análisis estratificados por los grupos de edad arriba mencionados.

Con los resultados del análisis bivariado se realizaron modelo predictivos de los valores del DXA. Para este análisis se uso como variable dependiente al DXAt en gramos/cm² y como variables dependientes a la edad, el peso y la talla.

Consideraciones éticas

Todos los sujetos, que ingresaron a la cohorte previo a la toma de las mediciones, firmaron consentimiento informado. El proyecto se sometió a los comités de investigación de cada una de las instituciones participantes, las cuales avalaron el proyecto. ⁸¹

Tabla 2 Definición Operacional de las variables

Variable	Definición operacional	Escala de medición	U n i d a d de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del QUS	C u a n t i t a t i v a continua	Días, Meses, Años
Sexo	Caracteres sexuales externos.	Cualitativa nominal, dicotómica	M a s c u l i n o , Femenino
Peso	Composición corporal general	C u a n t i t a t i v a continua	Kilogramos
Talla	Estatura corporal	Cualitativa continua	Centímetros
Procedencia	Zona Geográfica donde pertenece el sujeto	Cualitativa nominal	Región Territorial
Velocidad del sonido	Tiempo que transcurre para que una onda de sonido atraviese un hueso	C u a n t i t a t i v a continúa	Metros/segundo
DXA	Absorción dual de rayos X. Medidos en gramos/cm ²	C u a n t i t a t i v a continua	T-Score
Índice de Masa corporal	Peso sobre talla al cuadrado	C u a n t i t a t i v a continua	Kg/(talla) ²
C o m o r b i l i d a d	E n f e r m e d a d e s diagnosticadas previamente	Cualitativa nominal	diagnóstico
Ingesta de calcio	Recordatorio de dieta de alimentos con calcio	C u a n t i t a t i v a continua	Gramos al día

A c t i v i d a d Física	Nivel de actividad física que realiza un individuo durante el día	Cualitativa ordinal Politónica	Bajo Moderado Alto
---	---	-----------------------------------	--------------------------

Avances del proyecto de tesis

En esta sección se enumeran las publicaciones derivadas de esta tesis, así como el avance de la publicación de correlación DXA vs QUS que se proponen derivadas de esta investigación.

La primer publicación (Anexo 1) que se refiere al estudio de la composición ósea mediante el ultrasonido cuantitativo.

Comportamiento de la SOS durante la vida (tablas de referencia) Anexo 1

(Rivas-Ruiz R, Clark P, Talavera JO, Huitrón G, Tamayo JA, Salmerón J Bone speed of sound throughout lifetime assessed with quantitative ultrasound in a Mexican population. J Clin Densitom. 2015 Jan-Mar;18(1): 68-75. Epub 2014 Feb 22 Anexo 1)

Un primer paso para el uso de las nuevas tecnologías es el realizar tablas de referencia, por esta razón es que el primer artículo publicado de esta tesis fue sobre la elaboración de la tablas de referencia, las cuales al igual que el resto de la tesis, fueron realizadas en la cohorte de trabajadores de la salud y en pacientes reclutados en el Comité Mexicano para la prevención de la Osteoporosis (COMOP).

El segundo paso fue comparar las tablas que obtuvimos contra las publicadas en otras regiones. Para hacer esta comparación se diseño una revisión sistemática con Meta-análisis.

Debido a que actualmente no existe un modelo de meta-análisis que permita comparar las medias y DE entre estudios, diseñamos un análisis basado en la prueba T de student, el cual se basa en el cálculo del error estandarizado.

Ese modelo se realizó inicialmente con una base de datos hipotética y luego se usó el software de la colaboración Cochrane Rev.Man. El primer paso para realizar este análisis (que en el mejor conocimiento de nuestro equipo) no se había realizado previamente, fue la de validar la teoría de que este tipo de comparaciones. El supuesto es que las fórmulas de la diferencia de medias ponderadas que usa el MA propuesto es similar a la T de student de grupos independientes, por lo que realizamos un modelo con datos crudos y se realizó la T de student para grupos independientes en el SPSS 20 y luego se contrastó con la comparación de medias de los dos grupos. Esta propuesta de análisis requirió de un artículo completo para probar su pertinencia y fue publicada el año pasado.^{82, 83} Esta propuesta se publicó en la revista médica del instituto mexicano del seguro social. (Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2014;52 (5):558-65. **Anexo 2.**

Una vez que se obtuvo el modelo de análisis estadístico se procedió a realizar la revisión sistemática y meta-análisis de la comparación de los valores de referencia de distintos países. **Anexo 3.**

[Comparación de Tablas Pediátricas entre los niños mexicanos y otras publicadas \(meta-análisis\). Anexo 3.](#)

(Enviado y aceptado para publicación en el Journal of Clinical Densitometry con la siguiente cita: Rivas-Ruiz R, Méndez-Sánchez L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Tamayo J, Talavera JO, Huitrón G, Salmerón-Castro J. Comparison of International Reference Values for Bone Speed of Sound in Pediatric Populations: Meta-analysis. J Clin Densitom. 2015 Jun 16.)

La interpretación del estado óseo en niños es importante en la prevención de la osteoporosis. La acreción ósea se presenta durante toda la infancia, pero la mayor acreción se da durante la adolescencia. Por lo anterior, el monitoreo de la acreción ósea es obvia. Sin embargo, aún se desconoce cuál es el

mejor método para evaluar este crecimiento. El DXA que es, sin duda, el estándar de oro, tiene los inconvenientes de no ser portátil, no estar ampliamente disponible por lo que se usa poco en la práctica clínica pediátrica. Sin embargo, debido a la importancia de la acreción ósea se han realizado tablas de referencia, siendo la más reconocida la emitida por la universidad de Cincinnati.⁸⁴ En estas tablas de referencia se hacen notar las diferencias raciales, encontrando por lo menos tres estratos que son los caucásicos, los afroamericanos y los latinos. Sin embargo, las características étnicas a las que se refiere el rubro de latinoamericanos, responde a la población de latinos viviendo en Estados Unidos de América, lo cual consideramos que pudiera no ser representativa de nuestro país o de América Latina.³ Por lo anterior decidimos, como tercer trabajo del doctorado, la propuesta de una revisión sistemática de la literatura, y un meta-análisis, donde se compararon los valores publicados en otros estudios.

En este estudio donde se comparan estudios transversales de donde surgen las tablas de referencia de los distintos países, se usaron los mecanismos de búsqueda electrónica convencional.⁸⁵

La novedad de este análisis fue la extracción de los valores de referencia de cada artículo para ser comparado con otro. Es decir a diferencia de los meta-análisis (MA) tradiciones donde los estudios están en las filas y los desenlaces en las columnas, en esta propuesta metodológica, los estudios se encuentran en las columnas y los desenlaces son los distintos grupos de edad (filas).

El primer análisis se realizó en recién nacidos de distintas edades gestacionales (EG), donde se encontraron diferencias pequeñas, las cuales aunque fueron estadísticamente significativas, no lo fueron clínicamente diferentes.

En este estudio demostramos que existe diferencia estadísticamente significativa entre la población pediátrica mexicana y la de la población de Israel, Turquía, Grecia, Portugal y Canadá. Como podemos ver en este gráfico, si bien existen diferencias entre los grupos, teniendo a México una diferencia significativa menor. También podemos ver que durante la adolescencia se pierde esta diferencia. Es decir lo que notamos es que tenemos distintos tiempos de crecimiento óseo, como podemos ver en la figura a continuación.

Correlación DXA vs QUS Anexo 4

(Avances de la tesis, publicada como tesis de maestría de la Maestra en Epidemiología Clínica Lucia Méndez y actualmente se encuentra en forma de borrador para enviarse a publicación: Correlation between quantitative ultrasound and dxa is age-specific: Cross-sectional study of healthy population from 1 to 90 years. **Anexo 4**).

La densitometría dual de Rayos X (DXA) es el estándar de oro para la evaluación de la salud ósea en todas las edades. Sin embargo, esta medición es poco accesible por lo que se han buscado alternativas más accesibles y económicas, en especial para hacer tamizaje en población general aparentemente sana. Una herramienta que se propone para evaluar el estado óseo es el Ultrasonido cuantitativo (QUS) dado que es un método no invasivo, libre de radiación y más barato.

Existen múltiples estudios controversiales sobre la correlación del QUS vs DXA, probablemente debido a que estos estudios se han hecho en poblaciones limitadas tanto de población como de grupos étnicos. En general los estudios publicados, solo incluyen a grupos específicos de edad como el grupo de pacientes pediátricos,⁸⁶ postmenopáusicas. Proponemos estudiar la correlación DXA vs QUS en una población de 1 a 90 años. En este estudio encontramos que la correlación global del DXA vs QUS es moderada. El QUS es capaz de mostrar las distintas etapas del desarrollo del hueso durante la vida al igual que el DXA. El QUS tiene una alta correlación con el DXA en la edad pediátrica, muy baja (no significativa) en los adultos y moderada en los adultos mayores. El comportamiento óseo a lo largo de la vida no tiene un comportamiento lineal (a mayor edad, mayor SOS), tiene por lo menos tres momentos, dos de los cuales si tienen este comportamiento, en la edad pediátrica es directamente proporcional y adultos mayores es

indirectamente proporcional), mientras que en los adultos no se asume linealidad.

Discusión.

Esta tesis aborda el problema de la medición de la masa ósea y propone al QUS como herramienta con énfasis en la edad pediátrica de tamizaje para detectar casos con alteración de la masa ósea. El problema nace de la necesidad de medir o al menos tamizar a un amplio extracto población que esté en riesgo de fracturas por fragilidad. En este punto, la atención se ha centrado en encontrar una herramienta que sea menos costosa y mas accesible que el DXA, con el fin de llegar a la mayor población posible. El QUS ha demostrado ser costo-efectiva para la detección de OP.⁸⁷ A pesar de que existen estudios a favor del uso del QUS como herramienta de tamizaje, existe controversia debido a resultados contradictorios. En esta tesis demostramos que su uso en población general pudiera no ser óptimo, en esta tesis demostramos que en la edad de los 25 a los 50 años cuando no hay cambios en el hueso, su utilidad es mínima. En el análisis de la correlación del QUS vs DXA no encontramos diferencias significativas en esta edad. Donde si encontramos diferencias fueron en la edad pediátrica y en los adultos mayores. En estos grupos de edad parece que el QUS tienen su mayor utilidad.

En la edad pediátrica se ha reconocido que la falta de adquisición de masa ósea durante esta etapa es uno de los factores que se relacionan con el desarrollo de osteoporosis.⁸⁸ Por lo anterior, es que se recomienda poner atención en la salud ósea no solo en la edad adulta si no también en la pediátrica.⁸⁹ Aquí es donde el QUS puede tener su mayor utilidad, por ser inoiva y de fácil obtención.

El DXA es el estándar de oro para la evaluación del estado óseo en niños y se prefiere el DXA total o también llamado DXAt, el cual ha demostrado ser útil en especial en los mayores de 3 años. Sin embargo, esta medición solo debe usarse en niños que no se muevan o que sean muy cooperadores. Hoy en día el software pediátrico permite hacer estas mediciones en tan solo 3 minutos. Sin embargo, requiere que el paciente esté inmóvil.⁹⁰ Por este

motivo es que solo se recomienda su uso para escolares y adolescentes donde los resultados pudieran ser más feásientes.⁹¹

La recomendación de la ISCD del 2013⁹² basa su recomendación del uso de DXA en población pediátrica a que hoy en día el DXA Lunar y GE cuentan con software pediátrico que permite medir a individuos cada vez más pequeños, requerir dosis bajas de radiación (5-6 mSv) y de ser de fácil aplicación.⁹³

Aún a pesar de estas ventajas la AAPS y la ISCD aún no lo recomienda para su uso en niños sanos y se refiere que solo debe usarse en niños con enfermedades como la osteogenesis imperfecta, Enfermedad de Gaucher o en pacientes con desnutrición crónica o deficiencia de vitamina D, donde se sospeche que la baja masa ósea los conduzcan a la presencia de fracturas, pero que además exista alguna terapia que ofrecer.⁹⁴ Esto es una base clínica básica, que el resultado del estudio modifique el manejo clínico.

Además el DXA como método de monitoreo en población abierta resulta altamente costoso, por lo que hay un creciente interés en el uso de la ecografía cuantitativa (QUS) dado que es portátil, no invasiva y más barata. siendo que permite la evaluación de la microestructura de los huesos y la evaluación del riesgo de fracturas⁹⁵. Por este motivo es que consideramos que los resultados de esta tesis apoyan el uso del qus en población pediátrica sana, donde se pueden incrementar las recomendaciones tanto dieteticamente como en la recomendación de tipos de ejercicio. Es en la población pediátrica donde se aprecia mayor correlación con los valores de DXAt.

Esta alta relación del QUS con la DMO en la etapa pediátrica cobra importancia dado que la DMO está influenciada por múltiples factores determinantes en etapa prenatal, como la edad gestacional, dado que niños nacidos prematuramente tiene alto riesgo a desarrollar déficit de mineralización⁹⁶o el bajo peso al nacimiento, o en recién nacidos con déficit en los aportes nutricionales⁹⁷; o a otros factores en la infancia como determinantes genéticos, deficiencias hormonales, nutricionales y

ambientales⁹⁸. En estos pacientes son los que el que se puede medir al pie de la cama, pudiera tener su mayor utilidad. Durante esta tesis, iniciamos un estudio en la edad neonatal, donde se encontró que los pacientes con enterocolitis necrosante tienen menor SOS. Este estudio se llevó a cabo en la unidad de cuidados intensivos neonatales, donde la detección de una baja masa ósea permitió incrementar las dosis de vitamina D y el aporte de calcio.⁹⁹

Además, esto representa una oportunidad de mostrar que estos factores en la edad neonatal pueden influir en el riesgo de padecer osteopenia y consecuentemente osteoporosis, en especial por que pueden ser potencialmente modificables como mediante el ejercicio¹⁰⁰, o administración de determinados medicamentos, cambios en el estilo de vida las cuales pueden ser diferentes entre etnias¹⁰¹.

Esto da el énfasis del monitoreo en todas las etapas de vida, debido a que resulta importante para una adecuada salud ósea. Antes de esta tesis no existían valores de referencia de SOS de población mexicana sana lo que resulta particularmente necesarios dada nuestra particularidad genética, étnica, cultural y alimenticia¹⁰². Cabe mencionarse que en esta tesis se mostró que existen diferencias significativas con los valores de referencia internacionales.

Nuestro equipo considera que en ausencia de valores en América Latina, nuestros valores de referencia podrían ser usados como valores de referencia más factibles.

Con estos valores, podemos tener una opción para el diagnóstico, identificación de baja masa ósea o una opción para el seguimiento de la población pediátrica, en especial para la población de escasos recursos o a los pacientes que acuden al primer nivel de atención. Esto no tan solo con base a sus especificaciones de portabilidad, bajo costo por estudio, estandarización automática, si no por su rapidez y alta precisión.

La primera publicación tenía la meta de resolver estos inconvenientes, como el que requiere de valores de referencia locales. La segunda publicación abordó el tema de las diferencias étnicas en la velocidad del sonido. El estudio de correlación DXA vs QUS nació en los estudios de correlación del DXA vs QUS que mostraban valores de correlación contradictorios, algunos muestran valores elevados y otros valores pobres, por lo anterior es que el uso del QUS requiere de mayores estudios para evaluar la utilidad de hacer estas mediciones en la práctica clínica. En esta tesis encontramos que los valores de correlación que se han reportado, no son consistentes entre ellos, debido a que como la correlación de Pearson asume linealidad, y esta solo se presenta en dos etapas de la vida: en la población pediátrica donde se encuentra con una relación directamente proporcional es decir a mayor edad mayor cantidad de hueso y en la tercera edad, donde se presenta una relación indirectamente proporcional es decir a mayor edad menor hueso. En esta tesis encontramos que en estas dos etapas se encontró una relación estadísticamente significativa, mientras que en la etapa de madurez, no encontramos una correlación significativa. Por lo anterior para analizar la correlación del DXA vs QUS en todas las etapas de la vida, usamos un modelo de regresión lineal ajustada por etapas (LOESS) este modelo permitió mostrar las tres etapas del crecimiento óseo. En el artículo de correlación de DXA vs QUS mostramos que el estudio mediante QUS, muestra etapas similares a las que se pueden obtener mediante la toma de DXA en las mismas condiciones. A pesar de que no se muestren correlaciones perfectas, ambas mediciones muestran las etapas mostradas y comprobadas en la fisiopatología.

Esta tesis aborda todos estos problemas arriba mencionados de forma integral, usando los datos de la cohorte de trabajadores de la salud y pacientes pediátricos provenientes del COMOP.

En resumen podríamos decir que la primer parte del análisis de esta tesis iniciamos con el planteamiento de valores de referencia nacionales, además

se realizó un análisis de tendencia donde se encontró que la curva de acresión ósea es similar a la que se puede obtener mediante el estudio de los huesos con la DEXA, en este gráfico de LOESS se identificaron distintos momentos de crecimiento del hueso o deltas de crecimiento, estos muestran que la mayor velocidad de crecimiento se presenta (como ya se sabía) en la etapa infantil. Sin embargo, lo más notable, fue el contraste con la pérdida de masa ósea en la edad adulta, que representó un valor mínimo de 12% en mujeres y de 10% hombres en el grupo de la tercera edad. Con lo que se fortalece el cambio de paradigma donde a partir de que el crecimiento del hueso es mas importante que el decremento, justificamos la teoría de que la OP es una enfermedad pediátrica que tiene sus repercusiones en la edad adulta. Probar esta hipótesis mediante un estudio longitudinal, requeriría seguimiento de los pacientes por lo menos por 50 años. Situación que hace poco o nada factible realizar estos tipos de seguimiento. Por lo anterior, es que se prefieren este tipo de estudios trasnversales en pacientes sanos de distintas edades. Este tipo de estudios ha sido utilizadp para hacer los valores de referencia de peso, talla e IMC, por organismos como la OMS o la CDC de los Estados Unidos de América. A estos estudios se les llama en inglés “Longitudinal Cross-Sectional Studies”. Y es considerado apropiado cuando se combinan los datos de sujetos con las mismas características, como en el caso de los pacientes sanos. Esta es una de las principales fortalezas de esta tesis, al usar los datos de la cohorte de trabajadores de la salud, donde se incluyeron a sujetos aparentemente sanos.

Otra ventaja de esta cohorte es el tamaño de muestra. Esto permite hacer grupos por año de vida y analizados por separado en hombre y mujer, los cuales son los mas grandes estudiados en la literatura médica sobre el tema. Si bien una limitante es que la muestra representa solo a los pobladores de la meseta del Anáhuac o ahora llamada megalópolis. Sin embargo, debido al tamaño de muestra y a la migración prevalente en nuestro país consideramos que los valores aquí emitidos pueden representar a los posibles valores reales de la población mexicana, como lo demuestran las

tablas de medias y desviaciones estándar correspondientes. En este mismo estudio, propusimos por primera vez la generación de valores T para le QUS sunlight, estos valores propuestos aún deben de probar su utilidad en para este sistema de ultrasonido, es estudios prospsectivos en poblaciones de alto riesgo.

Esta es sin duda una área de oportunidad para futuros estudios de esta cohorte donde se utilicen estos datos como predictores de fracturas tanto de vértebras como de fémur, usando el seguimiento a 7 años que está a punto de concluir.

El primer artículo derivado de esta tesis fue el de valores de referencia el cual sirvió de base para la siguiente publicación. La segunda fue una revisión sistemática de la literatura, con meta-análisis donde se compilan todos los estudios publicados sobre valores de referencia del SOS sunlight.

En este estudio proponemos un tipo de meta-análisis para estudios transversales, los cuales utilizan la fórmula de diferencia de medias ponderadas para evaluar la diferencia estadística entre dos medias considerando el número total de pacientes que se incluyeron en cada estudio, la media y la desviación estándar. Este tipo de análisis se basa en el primer meta-análisis propuesto en 1904 por Karl Pearson en el BMJ, donde se compararon poblaciones de soldados de distintos frentes de batalla (India, Sudáfrica y América) mediante la fórmula de la observado-esperado (O-E) fórmula que se usa hasta hoy día con cambios mínimos los cuales han cambiado en relación al cálculo dela heterogeneidad. Nuestra tesis es que se podría realizar algo similar, pero con la variables cuantitativas continuas con distribución normal, es decir, comparar las medias de los estudios de valores de referencia publicadas en países distintos, siempre y cuando fueran reportados con pacientes sanos.

Para probar esta teoría que con las variabes cuantitativas, se podría obtener valores similares a las que se pudieran obtener mediante la comparación de medias para variables independientes se realizaron modelos con pacientes

reales, haciendo análisis con T de student para grupos independientes y luego contrastándolos usando la técnica del meta-análisis para la diferencia de medias ponderadas. Esta propuesta fue publicada en la revista médica del instituto Mexicano del seguro Social en el volumen 52 número 5 del 2014. En esta publicación hicimos la demostración de que el análisis es igual al que se puede obtener mediante la t de student para grupos independientes, donde se utilizan los valores individuales de los pacientes. También se realizó *a mano* calculando las diferencias de los intervalos de confianza entre los grupos, usando la determinación del error estandarizado y posteriormente el cálculo del intervalo de confianza del 95%. Con el fin de demostrar que se podría usar en publicaciones que tuvieran los componentes de ambas fórmulas, es decir la media, la cantidad de pacientes (N) y la desviación estándar.

Una vez corroborados estas medidas de tendencia central, se procedió a usar el software de la colaboración cochrane Revman 3.1.

No encontramos diferencias entre los tres métodos en relación a la media de diferencia de medias. La diferencia que encontramos entre estos dos métodos se presentó en el IC 95% con una diferencia de +/- 0.04 m/segundo entre uno y otro método, siendo más amplio en el caso del análisis por diferencia de medias ponderada obtenida por el Revman 4.

Esta propuesta fue la base para comparar los valores de referencia del QUS entre las distintas poblaciones. Esta propuesta fue aceptada y publicada por la revista de la ISCD, la cual es una revista con arbitraje por pares. Desde nuestro mejor conocimiento esta es la primera publicación usando este método.

Con este método pudimos contrastar los valores publicados en otras latitudes con los naciones, encontrando que existen diferencias significativas estadísticamente, entre los valores internacionales con los valores propuestos como de referencia nacional. Algunas de estas diferencias también las consideramos clínicamente significativas ya que rondan los 100 m/s. Estas diferencias fueron similares a las que encontró nuestro grupo de

trabajo en un estudio de casos y controles, donde se estudiaron a pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas, los cuales mostraron menos SoS que los voluntarios sanos. (Chico, Rivas-Ruiz 2011)

La búsqueda de una solución para evaluar diferencias entre poblaciones nació de la publicación de valores de referencia de la población Mexicana publicada por el Tamayo y cols, en el 2009, donde se proponía que existían diferencias entre la población mexicana y las de otras latitudes. Estas diferencias encontradas tenían implicaciones clínicas como el sobre diagnóstico y por lo tanto el sobre tratamiento. Esta tesis corrobora esa teoría, por lo menos en la población pediátrica. Además muestra, como los valores previamente publicados donde se refieren que son diferentes entre las poblaciones Israelitas vs Portuguesas (por ejemplo), no tienen diferencias significativas entre ellos.

Otra área pendiente en el estudio de la utilidad del QUS lo constituye la correlación del DEXA con el QUS.¹⁰³ Esta parte del estudio, fue parte de la tesis de maestría de la Maestra en Ciencias Médicas Lucia Méndez. En este estudio contrastamos de modo cuantitativo los resultados en gramos de hidróxilo apatita medido en gramos / cm² y lo contrastamos con la velocidad del sonido medida en metros /segundo obtenida con el QUS. El hallazgo mas interesante es que las variaciones de los valores de la correlación se deben a la edad y al sexo. En la literatura se menciona que existe controversia en los resultados publicados con distintos valores que van del 0.21 al 0.73. Sin embargo estos estudios al tomar solo un grupo etéreo, solo veían parte del fenómeno fisiológico Llamado acresión ósea. Lo que encontramos y se puede ver en los resultados, es el principio de linealidad en el que se basa la fórmula de la regresión. Y debido a que el fenómeno de acresión ósea no es lineal, no es susceptible a ser revisado con este método. Al menos no para ser estudiado de modo general. El abordaje que le dimos es estudiar a los distintos grupos etéreos separa comprobar esta teoría y encontramos que en la edad pediátrica, que es donde existe mayor incremento de masa ósea,

como lo habíamos probado previamente, es donde se presentan los valores de correlación más altos ($r=0.85$) y en la etapa de la meseta de los 30 a los 50 años donde los cambios en el huesos son mínimos es donde se presentan los valores más bajos ($r=0.21$) por lo anterior postulamos que el mejor abordarse para la evaluación de lo equivalente de las mediciones se hiciera de manera gráfica. Por lo que realizamos dos gráficos donde se contrasta la edad vs los valores de la velocidad del sonido y la emparejamos con una gráfica similar con los valores del dxa medido en gramos de hidróxilo apatita y encontramos que el comportamiento es similar: un punto de acresión ósea que se presenta en la infancia, el periodo de meseta durante la edad adulta y un periodo de disminución en los adultos mayores.

Conclusiones

El QUS es un método de tamizaje promisorio para su uso en la práctica clínica de primer nivel de atención especialmente en pediatría. También puede ser una alternativa para el estudio en poblaciones pediátricas en riesgo e incluso en recién nacidos, donde el DXA no está recomendado.

Con base a su alta correlación con el DXA, puede ser utilizado en la práctica de pediatría general, donde la medición pueda ayudar a la evaluación y monitoreo de la eficacia de intervenciones dietéticas y de ejercicio.

Este método puede ayudar a mejorar la salud ósea, en especial en la población pediátrica.

Alumnos-colaboradores.

Lucia Méndez que obtuvo el título de Maestra en epidemiología Clínica en el 2013

Michell Segundo que obtuvo el grado de Neonatología en el 2014 y el título de Maestra en Ciencias Médicas en el 2015

Bibliografía

(se destaca en negrillas las publicaciones del autor y de los colaboradores durante la elaboración de esta tesis)

- ¹ US Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004
- ² Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. [Modifying bone mass in child and adolescent: why?]. *Praxis (Bern 1994)*. 2004 Mar 10;93(11):415-21.
- ³ Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e1229-43
- ⁴ Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, Stepan JJ, de Vernejoul MC, Kaufman JM; IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2735-48.
- ⁵ Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am*. 2015 May;99(3):587-606.
- ⁶ Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan--from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Sep;11(9):513-21.
- ⁷ Wang KC, Wang KC, Amirabadi A, Cheung E, Uleryk E, Moineddin R, Doria AS. Evidence-based outcomes on diagnostic accuracy of quantitative ultrasound for assessment of pediatric osteoporosis - a systematic review. *Pediatr Radiol*. 2014 Dec;44(12):1573-87.
- ⁸ Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1439-43.
- ⁹ Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650; 1993.
- ¹⁰ Anónimo. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
- ¹¹ Riggs BLaM, LJ, 3rd, Medical progress series: Involutional osteoporosis: *N Engl J Med* 1986;314:1676-1686.
- ¹² Riggs BL, LJ Melton, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17(5 suppl):505S-511S.

- ¹³ Kelsey JL, Hoffman S. Risk factors for hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316(7):404-406.
- ¹⁴ Statistics NCH. Advance data from vital and health statistics: 1985 summary: national hospital discharge survey. 1986, US Public Health Service (PHS): Hyattsville. p. PHS 86-1250.
- ¹⁵ Cummings SR, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178-208.
- ¹⁶ Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Epidemiology of age-related fractures, in *The osteoporotic syndrome: detection, prevention, and treatment*. Grune & Stratton: New York, 1987:45-72.
- ¹⁷ Brown J, Josse R. Clinical practices guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10):S1-S34.
- ¹⁸ Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop* 1990(252): 163-166.
- ¹⁹ Murrillo-Urbe A, et al. Osteoporosis in Mexican postmenopausal women. Magnitude of the problem. Multicenter study. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:227-233.
- ²⁰ Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int* 2004;15(8):625-632.
- ²¹ Carlos F, **Clark P**, Maciel H, **Tamayo JA**. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican Social Insurance Health Care System. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:S108-13
- ²² Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):604S-607S
- ²³ Ana Cecilia Garza-Gisholt, **Rodolfo Rivas-Ruiz, Patricia Clark**. Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood. Review of the literature. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 03/2012; 69(2):83-9
- ²⁴ Termine JD. Bone Matrix Proteins and Mineralization Process. En: Favus MJ. ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition Nueva York: Raven Press, 1993: 21-24.
- ²⁵ Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e1229-43.
- ²⁶ Leonard MB, Zemel BS. Currents concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(1):143-173.

- ²⁷ Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CCJr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991;6:1227-1233.
- ²⁸ Morris EB, Shelso J, Smeltzer MP, Thomas NA, Karimova EJ, Li CS, Merchant T, Gajjar A, Kaste SC. The use of bone age for bone mineral density interpretation in a cohort of pediatric brain tumor patients. *Pediatr Radiol*. 2008;6:231-38.
- ²⁹ Pollitzer WS, Anderson JJB. Ethnic and genetic differences in bone mass: a review with a hereditary vs environmental perspective. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1244-1259.
- ³⁰ Lazcano-Ponce E, **Tamayo J**, Cruz-Valdez A, Díaz R, Hernández B, Del Cueto R, Hernández-Avila M Peak bone mineral area density and determinants among females aged 9 to 24 years in Mexico. *Osteoporos Int*. 2003;14(7):539-47.
- ³¹ Shaw N. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol*. 2008;11:307-15
- ³² Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:S38-45
- ³³ WHO. 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva.
- ³⁴ Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int* 1999;9:230-237
- ³⁵ **Tamayo J**, Díaz R, Lazcano-Ponce E, Muñoz M, Huitrón G, Halley E, Díaz-Montiel JC, Mudgal J, Hernández-Ávila Mauricio, **Salmerón J**. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:S56-83.
- ³⁶ Hans D, Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348(9026):511-514.
- ³⁷ Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST et al. Non invasive assessment of bone mineral and structure:state of art. *J Bone Miner Res* 1996;11:707-30
- ³⁸ **Clark P**. Osteoporosis in Mexico: 'the challenge'. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:S2-3
- ³⁹ Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporosis Int* 2001;12:1-15

- ⁴⁰ Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporos Int*. 1992; 2:82-7.
- ⁴¹ Steel SA, Baker AJ, Saunderson JR. An assessment of the radiation dose to patients and staff from a Lunar Expert-XL fan beam densitometer. *Physiol Meas*. 1998; 19:17-26.
- ⁴² Bachrach LK, Sills IN; Section on Endocrinology. Clinical report—bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(1):189–194.
- ⁴³ Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2087–2099.
- ⁴⁴ Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):75–91.
- ⁴⁵ Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, Fuleihan GE, Kutilek S, et-al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom*. 2008; 11:43-58.
- ⁴⁶ Bacchetta J, Boutroy S, Delmas PD, Cochat P. New bone imaging techniques in children with chronic kidney disease. *Arch Pediatr* 2009;16(11):1482-90
- ⁴⁷ Lang TF, Guglielmi G, van KC, De SA, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 2002; 30(1):247-250.
- ⁴⁸ Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 2005;146:726-731.
- ⁴⁹ Cheung A et. al. High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography for the Assessment of Bone Strength and Structure: A Review by the Canadian Bone Strength Working Group. *Curr Osteoporos Rep* 2013
- ⁵⁰ Leonard MB, Shults J, ElliottDM, Stallings VA, Zemel BS Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2004;34:1044–1052.
- ⁵¹ Vilayphiou N, Boutroy S, Sornay-Rendu E, et al. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in postmenopausal women. *Bone*. 2010;46:1030–7.
- ⁵² Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound. American Institute of Ultrasound in Medicine. Bioeffects Committee. *J Ultrasound Med* 1988; 7 (Supl. 9): S1-38.

- ⁵³ Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997; 7:7–22.
- ⁵⁴ De Terlizzi F, Battista S, Cavani F, Cané V, Cadossi R. Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. *J Bone Miner Res* 2000;15: 2458-66.
- ⁵⁵ Hans D, Wu CY, Njeh CF, Zhao S, Augat P, Newitt D, Link T, Lu Y, Majumdar S, Genant HK. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int* 1999;64:18–23
- ⁵⁶ Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res* 2008;63:220-28.
- ⁵⁷ Laugier P. An overview of bone sonometry. *Int Congr Ser.* 2004;1274:23-32
- ⁵⁸ Krieg M-A, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Barquero LDR. et al. Quantitative Ultrasound in the Management of Osteoporosis: The 2007 ISDN Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:163-87
- ⁵⁹ Laura Gabriela CB, Nalleli VM, Dalia Patricia AT, **Talavera JO, Rivas-Ruiz R**, Alfonso BH, **Clark P**. Bone quality and nutritional status in children with congenital heart defects. *J Clin Densitom.* 2012 Apr-Jun;15(2):205-10
- ⁶⁰ **Rivas-Ruiz R, Clark P, Talavera JO, Huitrón G, Tamayo JA, Salmerón J**. Bone speed of sound throughout lifetime assessed with quantitative ultrasound in a Mexican population. *J Clin Densitom.* 2015 Jan-Mar;18(1):68-75.
- ⁶¹ **Rivas-Ruiz R**, Méndez-Sánchez L, Castelán-Martínez OD, **Clark P, Tamayo J, Talavera JO**, Huitrón G, Salmerón-Castro J. Comparison of International Reference Values for Bone Speed of Sound in Pediatric Populations: Meta-analysis. *J Clin Densitom.* 2015 Jun 16.
- ⁶² Patel R, Blake GM, Fogelman I. An evaluation of the United Kingdom National Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int.* 2004 Jun;15(6):497-504.
- ⁶³ Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2003; 14:251e258.
- ⁶⁴ Nayak M, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen E, et al. Meta-Analysis: Accuracy of Quantitative Ultrasound for Identifying Patients with Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2006;144:832-841.

- ⁶⁵ Guglielmi G, de Terlizzi F, Scalzo G, Battista C, Scillitani A. Cortical thickness and medullary canal dimensions of the bone phalanx are predicted by quantitative ultrasound parameters. *J Clin Densitom.* 2010;13(2):219-27.
- ⁶⁶ Gonnelli S, Cepollaro C. The use of ultrasound in the assessment of bone status. *J Endocrinol Invest* 2000; 25:389–397.
- ⁶⁷ Jokinen H, Pulkkinen P, Korpelainen J, Heikkinen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jämsä T, Korpelainen R. Risk factors for cervical and trochanteric hip fractures in elderly women: a population-based 10-year follow-up study. *Calcif Tissue Int.* 2010 Jul;87(1):44-51.
- ⁶⁸ Tansug N, Yildirim SA, Canda E, Ozalp D, Yilmaz O, Taneli F, Ersoy B. Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life. *Eur J Radiol.* 2010 Apr 1
- ⁶⁹ Pye SR, Devakumar V, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D, Adams JE, et al. EMAS Study Group. Influence of lifestyle factors on quantitative heel ultrasound measurements in middle-aged and elderly men. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(3):211-9.
- ⁷⁰ **Talavera JO, Rivas-Ruiz R.** [Clinical research XI. From the clinical judgment to the case and controls design]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012 Sep-Oct;50(5):505-10
- ⁷¹ Rhee Y, Lee Y, Jung JY, Lee J, Park SY, Kim YM, et al. Modifications of T-Scores by Quantitative Ultrasonography for the Diagnosis of Osteoporosis in Koreans. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 232-6
- ⁷² Mazess R, Barden H, Bisek J, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1106-1112.
- ⁷³ Genant H, Faulkner K, Glüer C. Measurement of bone mineral density: current status. *Am J Med* 1991;91(suppl 5B):49S-53S.
- ⁷⁴ **Talavera JO, Rivas-Ruiz R,** Bernal-Rosales LP. [Clinical research V. Sample size]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011 Sep-Oct;49(5):517-22
- ⁷⁵ **Talavera JO, Rivas-Ruiz R.** [Clinical research XIV. From the clinical judgment to the statistical model]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013 Mar-Apr;51(2):170-5
- ⁷⁶ **Rivas-Ruiz R,** Pérez-Rodríguez M, **Talavera JO.** [Clinical research XV. From the clinical judgment to the statistical model. Difference between means. Student's t test]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013 May-Jun;51(3):300-3.
- ⁷⁷ **Rivas-Ruiz R,** Moreno-Palacios J, **Talavera JO.** [Clinical research XVI. Differences between medians with the Mann-Whitney U test]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013 Jul-Aug;51(4):414-9.

- ⁷⁸ **Talavera JO, Rivas-Ruiz R.** [Clinical research IV. Relevancy of the statistical test chosen]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011 Jul-Aug;49(4):401-5
- ⁷⁹ Palacios-Cruz L, Pérez M, **Rivas-Ruiz R, Talavera JO.** [From clinical judgment to linear regression model.] *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013 November-December;51(6): 656-661
- ⁸⁰ Cleveland, W.S.; Devlin, S.J. Locally-Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting. *Journal of the American Statistical Association.* 1988; 83 (403): 596–610.
- ⁸¹ Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, **Rivas-Ruiz R, Talavera JO.**[Clinical research XXIV. From clinical judgment to ethics in research on humans]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014 Nov-Dec;52(6):666-72.
- ⁸² **Rivas-Ruiz R,** Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, **Talavera JO.**[Clinical research XXIII. From clinical judgment to meta-analyses]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014 Sep-Oct;52(5):558-65
- ⁸³ **Rivas-Ruiz R,** Pérez-Rodríguez M, **Talavera JO.**[Clinical research XV. From the clinical judgment to the statistical model. Difference between means. Student's t test]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013 May-Jun;51(3):300-3.
- ⁸⁴ Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, et al. The Bone Mineral Density in Childhood Study: Bone Mineral Content and Density According to Age, Sex, and Race *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2087–2099.
- ⁸⁵ **Rivas-Ruiz R, Talavera JO.**[Clinical Research VII. Systematic search: how to look for medical documents].*Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012 Jan-Feb;50(1):53-8.
- ⁸⁶ Srichan W, Thasanasuwan W, Kijboonchoo K, Rojroongwasinkul N, Wimonpeerapattana W, Khouw I, Deurenberg P. Bone status measured by quantitative ultrasound: a comparison with DXA in Thai children. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Oct 28.
- ⁸⁷ Mueller D, Gandjour A. Cost effectiveness of ultrasound and bone densitometry for osteoporosis screening in post-menopausal women. *Appl Health Econ Health Policy.* 2008;6(2-3):113-35.
- ⁸⁸ Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics.* 2014 Oct;134(4):e1229-43.
- ⁸⁹ Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone.* 2010 Feb;46(2):294-305.

- ⁹⁰ Koo WW, Walters J, Bush AJ. 1995 Technical considerations of dual-energy X-ray absorptiometry-based bone mineral measurements for pediatric studies. *J Bone Miner Res* 1995;10:1998e2004.
- ⁹¹ Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:43e58.
- ⁹² Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WW, Specker BL, Weiler H; International Society for Clinical Densitometry. Bone densitometry in infants and young children: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014 Apr-Jun;17(2):243-57.
- ⁹³ Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*. 1994;4(1):11-15.
- ⁹⁴ Bachrach LK, Sills IN; Section on Endocrinology. Clinical report—bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*.2011;127(1):189-194.
- ⁹⁵ Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2003;14:251-8.
- ⁹⁶ Horsman A., et all. Osteopenia in extremely low-birthweight infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 485-8.
- ⁹⁷ Morei R. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 years of age in preterm children. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 822-8.
- ⁹⁸ Salle BL., et all. Assessment of bone mineral content in infants. The new age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 709-10.
- ⁹⁹ **Rivas-Ruiz, R**; Villanueva, D; Segundo, M; Ibarra, D; Castelan-Martinez, DO; **Clark, P**; Islas, FR; Zayas, J. Bone accretion in High risk newborns assessed by qualitative ultrasound. *Osteoporos Int*. 2014; 25: S163.
- ¹⁰⁰ Moyer-Mileur L. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr* 1995; 127: 620-5.
- ¹⁰¹ **Tamayo J**, Díaz R, Lazcano-Ponce E, Muñoz M, Huitrón G, Halley E, Díaz-Montiel JC, Mudgal J, Hernández-Avila M, **Salmerón J**. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1:S56-83.
- ¹⁰² Kanis JA for the WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int*. 1994; 4:368-381

¹⁰³ Lochmüller EM, Zeller JB, Kaiser D, Eckstein F, Landgraf J, Putz R, et al. Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ with intact soft tissues, with the *in vitro* failure loads of proximal femur. Osteoporos Int 1998;8:591-8.

**Anexo 1 Bone speed of sound throughout lifetime
assessed with quantitative ultrasound in a Mexican
population**



Bone Speed of Sound Throughout Lifetime Assessed With Quantitative Ultrasound in a Mexican Population

Rodolfo Rivas-Ruiz,^{1,2} Patricia Clark,^{*,1} Juan O. Talavera,^{2,3} Gerardo Huitrón,³ Juan A. Tamayo,⁴ and Jorge Salmerón⁵

¹Hospital Infantil de México, Federico Gómez-Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México City, D.F., México; ²Centro Médico Nacional S, XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México; ³Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México; ⁴Comité Mexicano para la Prevención de la Osteoporosis, A.C., México, D.F., México; and ⁵Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca, Morelos, México and Centro de Investigación de Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

Abstract

The purpose of this study was to assess the bone speed of sound (SoS) through lifetime of a large Mexican population sample by determining the SoS from the radius and tibia using quantitative ultrasound (QUS). This is a cross-sectional evaluation of participants in the Mexican Health Workers Cohort Study. QUS measurements were performed using Sunlight Omnisense 8000P; Z- and T-scores were calculated for both sexes at the distal third of the radius and midshaft tibia, both on the nondominant side. A locally weighted regression smoothing scatterplot model was used to identify different phases of bone accretion and loss. A total of 9128 participants aged 1–75 yr were measured with QUS. Bone SoS accretion began 5 yr earlier in girls than boys ($p < 0.05$). Maximal SoS or peak bone SoS was noted at 28 yr in the radius and at 22 yr in the tibia. Postmenopausal women (45–50 yr) showed significant SOS decrease at both sites ($p < 0.05$) compared with men. Using the locally weighted regression smoothing scatterplot model, we found 5 different phases that constitute the biological development of bone over the life course, from ages 1–6, 7–12, 12–25, 25–50, and 50–75 yr ($p < 0.05$). Our study shows the age- and sex-dependent changes and different phases of bone development expressed by SoS measurements of the radius and tibia. The values reported in this study can be used as a reference for urban Mexican population.

Key Words: Bone health; osteoporosis; quantitative ultrasound; reference values.

Background

Osteoporosis and fragility fractures are a widespread public health problem, and Mexico is not the exception (1). The quality of life consequences and high costs of treating fractures make osteoporosis a clear focus for clinical research, with growing interest in developing new methods for screening and assessing bone health (2,3). Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard for bone

assessment and has been used widely over the last 25 yr to determine bone mineral density (BMD) at various anatomical sites. This technology has also been used for early detection of individuals at high risk of osteoporotic fractures (4). Yet despite the proven efficacy of DXA, it is not widely available. According to a recent Latin America audit, in Mexico, there are only 1.8–2.3 DXAs per million individuals aged 50 yr and older (5).

An alternative technology for measuring bone density is quantitative ultrasound (QUS), a diagnostic method that measures the speed of sound (SoS) in bone. QUS has the advantages of being free of radiation, easy to use, portable, and lower in cost than DXA (6). It has also been suggested that QUS may identify aspects of bone quality not captured by

Received 05/28/13; Revised 09/27/13; Accepted 11/01/13.

*Address correspondence to: Patricia Clark, MD, PhD, DSc, Federico Gómez-Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México, 06720 Mexico City, Mexico. E-mail: patriciaclarkmx@gmail.com

DXA, such as bone microarchitecture or material properties [e.g., bone elasticity (7)].

QUS, thus, has potential for being used in bone health or integrity assessment (8) and has a fairly good correlation with vertebral and femoral DXA, $r = 0.48$ and 0.70 , respectively (9). It can be used in varied pathologies, treatment results, and growth assessment in pediatric population (10–12).

In Mexico, evidence shows that both the quality and quantity of bone can vary between populations and different ethnic groups (13). Therefore, reference values must be developed for each population where this technology is available, as has already been done in Portugal (14), Israel (15), Turkey (16), and Greece (17). Here, we aim to provide this reference data, including sex comparisons and age-group differences in the attenuation of SoS in 2 anatomical sites (radius and tibia), measured simultaneously in a large sample of Urban Mexicans.

Methods

The study population was drawn from data of the healthy employees and their healthy relatives from 3 different health and academic institutions in México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto Nacional de Salud Pública in Cuernavaca, Morelos, Comité Mexicano para la prevención de la osteoporosis in México City, and employees from the Universidad Autónoma del Estado de México in Toluca, Estado de México. Pediatric population was recruited by invitation in Comité Mexicano para la prevención de la osteoporosis, in México City. The ethical committees of each participating institution approved this study, and informed consent was obtained in all cases.

Out of a total population of 13,275 study candidates identified between March 2004 and April 2006. For the present analysis, we included only healthy volunteers and relatives aged 1–75 yr who had QUS measurements done either at the radius (9229) or tibia (9308).

Anthropometric Parameters

Basic anthropometric parameters were taken for each subject. These included height (measured using a wall-mounted ruler [mm]), weight (measured on a standardized scale), and body mass index, calculated as the ratio of weight/height² (kg/m²).

BMD Assessment

Bone density measurements were performed at the non-dominant proximal femur and whole body using a DXA Lunar DPX NT instrument. The user manual instructions and International Society of Clinical Densitometry procedures were strictly followed (18). Densitometry technicians performed all BMD measurements according to standardized protocols. Instruments were calibrated daily using the phantom provided by the manufacturer; technicians ensured that the daily coefficient of variation was within normal operational standards, and in vivo coefficient of variation was lower than 1.5%.

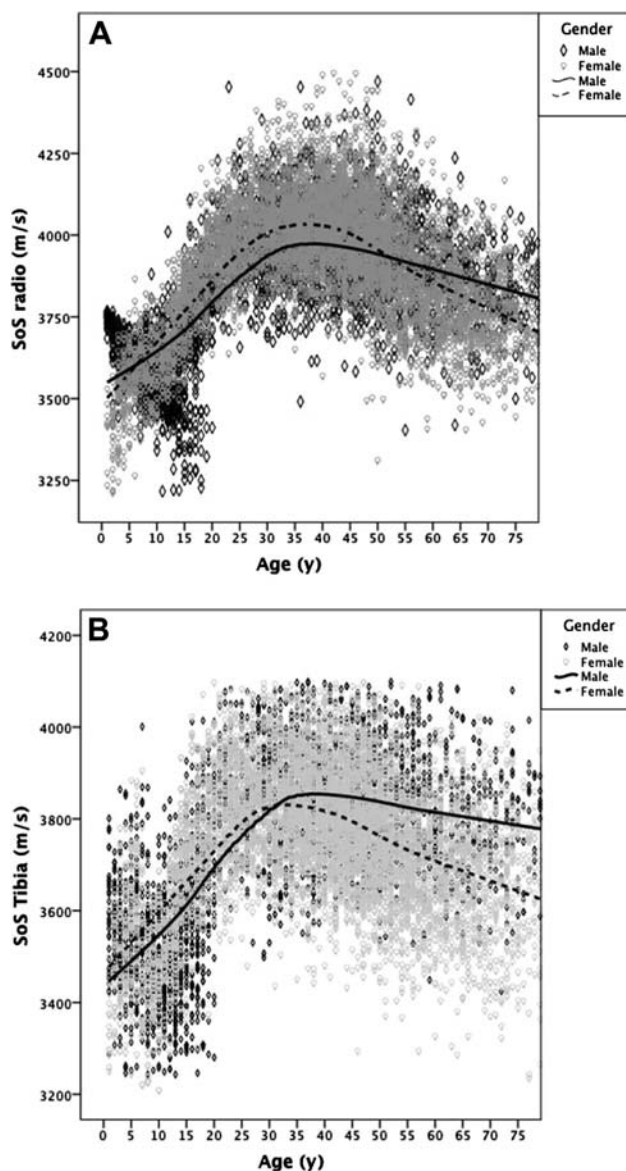


Fig. 1. (A) Plot with original data from SoS radius across the life course. LOESS model curve included. (B) Plots with original data from SoS age-related accretion in the tibia. LOESS model curves by sex. SoS, speed of sound.

Quantitative Ultrasonography Assessment

QUS measurements were performed using a commercial device (Sunlight Omnisense 8000P; BeamMed Ltd, Tel Aviv, Israel) equipped with a hand-held probe. This probe contains 4 sets of transducers (2 transmitters and 2 receivers) that produce pulsed acoustic waves at a mean frequency of 1.25 MHz. These generated waves traverse the soft tissue and enter the bone at an expected “critical angle.” The shortest propagation time of the signal between the transmitter and the receiver is used to calculate the SoS (19).

SoS was measured at 2 sites on the nondominant side—distal third of the radius and midshaft tibia—and was expressed

Table 1
Demographic and Anthropometric Data of the Studied Population Categorized by Groups of Age and Gender

Age (y)	N = 9308	Weight (kg)	Height (cm)	BMI	SoS radius (m/s)	SoS tibia (m/s)	BMD total (g/cm ²)	BMD hip (g/cm ²)
Female		6313						
1–6	248	16.85 ± 5.9	100.8 ± 14.3	16.8 ± 4.9	3495.2 ± 157.3	3508.4 ± 176.6	0.73 ± 0.1	0.78 ± 0.1
6.1–13	458	40.45 ± 13.1	143.2 ± 12.9	19.5 ± 3.8	3637.5 ± 100.1	3513.9 ± 121.5	0.92 ± 0.1	0.85 ± 0.1
13.1–19	474	56.11 ± 10.9	157.9 ± 5.8	22.6 ± 4	3832.2 ± 108.3	3737.2 ± 120.0	1.08 ± 0.1	1.01 ± 0.1
19.1–25	483	59.24 ± 11.0	158.2 ± 6.2	23.7 ± 4	3970.0 ± 109.4	3838.6 ± 129.5	1.14 ± 0.1	1.04 ± 0.1
25.1–40	1545	63.27 ± 11.3	156.9 ± 6.4	25.7 ± 5.6	4041.5 ± 122.7	3842.5 ± 127.0	1.17 ± 0.1	1.05 ± 0.1
40.1–50	1425	66.41 ± 12.3	155.5 ± 6.0	27.4 ± 4.7	4018.4 ± 138.2	3802.9 ± 131.2	1.16 ± 0.1	1.03 ± 0.1
50.1–75	1680	65.91 ± 11.5	153.1 ± 5.8	28.1 ± 4.6	3849.1 ± 150.7	3702.7 ± 137	1.06 ± 0.1	0.93 ± 0.1
Male		2995						
1–6	264	16.98 ± 4.85	100.9 ± 13.1	14.3 ± 3.9	3450.7 ± 85.6	3550.9 ± 129.8	0.74 ± 0.1	0.61 ± 0.1
6.1–13	440	40.32 ± 14.9	142.7 ± 13.8	19.3 ± 4.5	3574.4 ± 99.6	3586.9 ± 125.8	0.91 ± 0.1	0.88 ± 0.1
13.1–19	353	63.58 ± 13.8	168.9 ± 7.8	22.1 ± 4.1	3659.9 ± 103.7	3589.1 ± 180.0	1.09 ± 0.1	1.07 ± 0.1
19.1–25	209	72.31 ± 12.2	170.7 ± 7.6	24.9 ± 3.8	3906.5 ± 181.7	3831.7 ± 164.6	1.22 ± 0.1	1.16 ± 0.1
25.1–40	712	76.84 ± 13.0	169.3 ± 6.8	26.8 ± 3.4	3985.2 ± 137.4	3860.4 ± 131.4	1.24 ± 0.1	1.12 ± 0.1
40.1–50	466	78.50 ± 12.9	168.8 ± 6.8	27.5 ± 3.9	3971.2 ± 136.1	3859.4 ± 126.9	1.23 ± 0.1	1.09 ± 0.1
50.1–75	551	75.92 ± 11.9	166.8 ± 7	27.2 ± 3.6	3892.0 ± 139.9	3822.3 ± 131.2	1.2 ± 0.1	1.05 ± 0.1

Note: Results are expressed as mean ± 1 SD.

Abbr: BMD, bone mineral density; BMI, body mass index, SoS, speed of sound.

Table 2
The Mean Speed of Sound of the Tibia and Radius in a Healthy Population of Mexicans

Age (y)	Tibia						Radius					
	Men			Women			Men			Women		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
1	31	3582.3	121.9	28	3245.7	174.4	31	3626.4	104.2	16	3230.3	205.3
2	39	3546.6	162.2	28	3445.7	166.9	40	3663.5	144.5	40	3563.5	144.5
3	49	3548.1	110.9	42	3504.3	167.2	49	3661.4	157.4	42	3453.3	161.2
4	50	3550.9	132.7	50	3535.0	102.1	50	3649.7	47.7	50	3532.8	97.5
5	50	3541.6	129.3	50	3572.4	129.1	50	3623.5	46.1	50	3554.7	97.7
6	45	3546.4	124.1	50	3603.6	137.2	45	3607.3	50.0	50	3585.1	99.5
7	48	3541.2	154.1	21	3435.7	105.5	48	3579.9	72.5	51	3595.4	99.6
8	61	3489.7	131.9	29	3448.7	121.4	61	3591.9	71.5	59	3603.2	86.8
9	56	3463.1	94.7	35	3463.1	84.4	56	3592.4	86.6	35	3600.9	102.6
10	66	3478.6	129.4	34	3475.3	127.6	36	3617.8	99.9	34	3611.5	95.2
11	53	3486.8	98.0	32	3520.7	75.4	53	3621.2	95.9	32	3634.8	76.2
12	28	3459.7	109.0	42	3554.1	114.7	28	3601.3	97.2	42	3657.1	95.3
13	45	3455.7	92.1	62	3600.9	89.9	45	3595.5	94.4	62	3709.7	87.8
14	44	3546.1	93.8	51	3666.2	118.5	44	3633.1	76.8	51	3745.6	91.7
15	42	3578.4	97.8	73	3695.4	103.5	42	3637.7	106.8	73	3787.9	90.7
16	36	3610.5	104.4	50	3729.4	123.3	36	3728.1	79.3	50	3834.9	99.6
17	40	3644.7	130.0	48	3738.3	125.4	40	3712.0	104.6	48	3842.7	92.3
18	31	3690.4	114.7	47	3763.3	120.0	31	3779.1	104.4	47	3869.7	98.4
19	22	3760.7	135.4	61	3776.2	111.8	22	3811.1	126.3	61	3898.1	104.9
20	18	3787.9	107.1	44	3830.1	106.4	18	3887.9	141.2	44	3952.4	110.7
21	24	3843.3	126.8	69	3836.9	168.1	24	3924.1	116.7	69	3966.0	106.4
22	23	3876.5	97.6	78	3824.5	146.9	22	3918.5	121.4	79	3945.1	99.2
23	24	3891.6	137.4	96	3843.3	119.7	25	3951.8	141.3	98	3973.2	110.1
24	19	3840.4	120.4	98	3834.6	101.0	19	3973.7	105.5	100	3990.8	111.7
25	27	3895.6	140.1	74	3856.1	133.1	26	3983.5	144.6	75	3988.4	114.8
26	28	3836.8	146.3	70	3833.4	105.5	28	3937.0	117.4	70	3998.7	119.0
27	24	3879.0	133.8	99	3854.1	118.3	24	3975.6	108.5	99	4042.3	115.1
28	30	3896.4	120.2	74	3834.9	112.8	29	3969.5	117.2	72	4030.0	108.8
29	43	3869.8	130.0	69	3872.2	141.1	42	3989.9	126.7	69	4044.7	128.8
30	37	3842.4	142.7	81	3873.8	126.4	37	3972.5	135.6	81	4063.3	111.7
31	31	3878.1	130.8	104	3820.3	134.3	32	3999.8	146.1	105	4031.7	119.3
32	39	3842.4	148.8	89	3859.3	132.5	39	3967.7	124.9	89	4033.3	138.7
33	38	3854.8	129.1	97	3844.9	116.3	38	3983.1	122.2	97	4052.0	126.2
34	50	3861.8	127.1	123	3836.1	124.9	50	4008.7	148.3	123	4050.3	123.8
35	39	3895.7	118.9	125	3855.3	117.9	39	3999.2	113.1	124	4035.0	120.7
36	46	3877.8	126.0	121	3831.3	112.6	46	3990.2	168.1	122	4040.4	108.8
37	37	3862.2	139.1	135	3842.3	132.9	37	3993.1	153.1	133	4036.3	106.8
38	50	3824.0	131.8	106	3832.5	148.1	50	3970.1	144.0	106	4035.3	134.4
39	40	3846.2	128.5	127	3828.6	117.7	40	4012.4	172.2	126	4068.1	126.9
40	32	3855.5	117.6	129	3838.1	141.5	32	3986.4	116.9	131	4044.7	138.7
41	40	3905.9	113.9	133	3823.6	119.9	40	4016.9	129.1	134	4051.5	116.3
42	40	3845.2	108.8	154	3800.3	126.7	40	3958.7	120.7	150	4030.9	117.6
43	44	3862.7	111.3	143	3823.9	111.8	43	3952.5	130.7	143	4048.3	134.6
44	32	3897.8	162.4	149	3805.9	123.2	32	4006.1	139.4	145	4042.2	142.7
45	47	3872.5	147.0	124	3809.8	137.5	45	3973.4	119.4	124	4023.5	139.1
46	63	3849.8	122.8	164	3803.5	141.3	63	3960.1	144.2	162	4012.0	134.6
47	52	3858.7	131.4	172	3802.8	136.1	52	3956.8	126.4	170	4012.2	122.0

(Continued)

Table 2 (Continued)

Age (y)	Tibia						Radius					
	Men			Women			Men			Women		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
48	43	3845.0	126.9	125	3802.1	130.1	43	3958.6	134.1	125	3996.2	148.3
49	58	3870.1	106.9	146	3784.3	130.2	57	4002.0	135.9	143	3994.6	147.0
50	52	3808.8	125.6	120	3770.6	148.2	51	3941.9	161.0	117	3963.6	163.3
51	34	3841.3	123.7	112	3740.0	124.1	32	3943.6	144.3	115	3948.8	143.1
52	36	3836.6	151.1	125	3755.4	125.9	36	3901.7	125.1	121	3938.0	131.8
53	35	3873.5	120.1	87	3756.6	135.6	35	3925.4	131.6	86	3940.5	152.8
54	34	3873.5	139.2	96	3711.9	150.7	35	3933.5	142.2	92	3914.7	155.2
55	29	3845.0	115.9	108	3719.8	107.5	29	3930.8	175.7	107	3853.4	137.8
56	38	3888.7	130.6	94	3727.1	138.8	38	3937.5	146.1	86	3900.7	148.2
57	39	3843.8	151.3	83	3713.3	147.8	39	3928.1	150.3	81	3886.3	146.7
58	29	3781.0	112.9	70	3700.1	119.3	28	3915.5	119.0	70	3828.7	126.1
59	24	3853.1	145.9	70	3706.0	145.2	24	3925.7	195.9	68	3813.3	145.1
60	28	3792.9	97.8	56	3686.3	140.3	28	3853.5	110.7	55	3870.3	162.8
61	16	3849.9	134.5	84	3701.7	113.2	16	3876.3	112.3	80	3820.7	113.6
62	23	3789.2	133.7	63	3672.0	120.5	23	3866.2	116.7	64	3831.1	153.3
63	22	3804.0	113.2	56	3710.2	138.8	22	3910.1	122.9	55	3842.9	135.8
64	18	3800.5	154.8	62	3693.5	128.2	18	3877.6	176.9	62	3824.0	130.9
65	19	3801.0	124.1	79	3675.3	138.9	19	3874.5	110.0	80	3773.6	131.1
66	58	3870.1	106.9	146	3784.3	130.2	57	4002.0	135.9	143	3994.6	147.0
67	52	3808.8	125.6	120	3770.6	148.2	51	3941.9	161.0	117	3963.6	163.3
68	34	3841.3	123.7	112	3740.0	124.1	32	3943.6	144.3	115	3948.8	143.1
69	36	3836.6	151.1	125	3755.4	125.9	36	3901.7	125.1	121	3938.0	131.8
70	35	3873.5	120.1	87	3756.6	135.6	35	3925.4	131.6	86	3940.5	152.8
71	34	3873.5	139.2	96	3711.9	150.7	35	3933.5	142.2	92	3914.7	155.2
72	29	3845.0	115.9	108	3719.8	107.5	29	3930.8	175.7	107	3853.4	137.8
73	38	3888.7	130.6	94	3727.1	138.8	38	3937.5	146.1	86	3900.7	148.2
74	39	3843.8	151.3	83	3713.3	147.8	39	3928.1	150.3	81	3886.3	146.7
75	29	3781.0	112.9	70	3700.1	119.3	28	3915.5	119.0	70	3828.7	126.1

Note: Bold values indicate maximum peak bone mass register.

in meter per second. Repeatable positioning of the probe was guaranteed with the use of simple measuring gauges as instructed by the device’s manufacturers. The device was calibrated daily using the manufacturer’s verification phantom. Measurements were performed by investigators in each center who were trained in the QUS method.

T- and Z-Scores Estimates Procedures

To compute T-score by specific site (radius and tibia) in our population, we used the following Eq. (1):

$$T = \text{SoS} - \text{YN}/\text{SD}, \tag{1}$$

where T means the T-score and YN means the young normal mean of SoS. This was calculated with the highest value of SoS of each bone site separately for each sex. So we use the SoS average of the group of 25.1–40 y, and SD is the standard deviation of this value.

Similarly, the Z-value or Z-score represents the comparison between the subject’s SoS and the mean SoS value of

the healthy population of the same age and sex, referred to as SoS mean normal. It is also used as a measure of the SD of the reference population [see Eq. (2)]:

$$Z = (\text{SoS} - \text{SMN})/\text{SD} \tag{2}$$

Statistical Analysis

The results are expressed as mean ± SD. The normal distribution of the variables measured was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test for quantitative variables as the determinations of the SoS, both in the radius and tibia, measured in meter per second. Comparisons between men and women of different ages were determined with a t test.

We began our preliminary analyses by fitting a locally weighted regression smoothing scatterplot (LOESS) line to the data as shown in Fig. 1A for tibia and Fig. 1B for radius. The curvilinear shape of the LOESS line supported the fitting of the subsequently evaluated statistical models.

Table 3

The Speed of Sound T-score of the Tibia and Radius in a Healthy Population of Mexicans

Mean T-score	Tibia		Radius	
	Men	Women	Men	Women
-4	3334.8	3334.5	3435.6	3550.7
-3	3466.2	3461.5	3573.0	3673.4
-2	3597.6	3588.5	3710.4	3796.1
-1	3729.0	3715.5	3847.8	3918.8
0	3860.4	3842.5	3985.2	4041.5
1	3991.8	3969.5	4122.6	4164.2
2	4123.2	4096.5	4260.0	4286.9
3	4254.6	4223.5	4397.4	4409.6
4	4386.0	4350.5	4534.8	4532.3

With the LOESS model, we found 7 different biological stages of bone development throughout life and, thus, divided the sample population into 1–6.1, 6.1–13, 13.1–19, 19.1–25, 25.1–40, 40.1–50, and 50.1–75 y.

We ran a linear regression in each age to show the different phases of bone: accretion in the young groups and loss in the adult population. Data were analyzed with the SPSS Statistical Software Package (version 20.0 for Windows; SPSS, Inc., Chicago, IL). The significance level was set at $p < 0.05$ for 2 tails.

Results

A total of 9175 volunteers aged 1–75 y were evaluated. The complete study population’s demographic and anthropometric data are presented in Table 1. Table 2 provides a comprehensive reference for the tibia and radial Z-score values for Mexican males and females. In this table, we found that the radial SoS was significantly faster than the tibia SoS ($p < 0.05$) in all ages. In the other hand, Table 3 shows the

mean T-score and ± 4 SDs of the young normal value. This table can be used to find the T-scores for the urban Mexican population.

Age-Dependent SoS

The average SoS from the tibia increases until it reaches a peak bone SoS of 4047 m/s at the age of 28 y in tibia and 31 y in radius. The LOESS model shows 7 different phases of bone biology, and these measurements resemble the stages of growth and development that have been reported with other methods. Tibia measurements show that women had earlier SoS accretion between 11 and 19 y, but men achieved more bone mass than women at peak bone SoS, with a mean difference of 155 (m/s), whereas postmenopausal women had lower SoS than men, with a mean difference of 121 (m/s), $p = 0.001$.

We compared the SoS of men and women and found significant differences between male and female aged 7–25 y ($p < 0.001$). From the age of 7–18 y, a “faster” SoS was found in the girls group ($p < 0.001$) at both sites. No sex differences were found between the ages of 19 and 50. After 50 y, women had significantly lower SoS than men in both anatomic sites ($p < 0.001$; Fig. 1).

The different phases of bone development identified using a linear regression model with the formula $\text{SoS} = \text{constant (m/s)} + (\text{beta} * \text{age (y)})$ are shown in Table 4.

We found that bone SoS differs in men and women. Women on average have earlier bone accretion (BA), represented as a faster SoS at 1–6. Girls aged 6.1–13 years have a beta of 12.1, representing 63.5% of the peak SoS; those 13.1–19 have a beta of 31, with 56.93% of the PSoS; and those 19–25 have a lower bone gain, with a beta of 8.7 representing only 15.98% of PSoS. Finally, women’s bones also have a final accretion phase between 25 and 40 y, with a beta of 1.45 with a low 2.48% of bone gain. The fall of bone SoS in women between 40.1 and 50 y is 2 times higher than in men, with a beta of -8.321 (-8.32%); in postmenopausal women, the decrease is 11.93% of PSoS.

Table 4

Different Growth Moments Assessed by the Speed of Sound Measurement in the Radius, Estimated by a Linear Regression Model in Different Groups by Age and Sex

Age group (y)	Women				Men			
	Beta	<i>p</i>	%	B cumulative	Beta	<i>p</i>	%	B cumulative
1–6	61.37	0.001	53.04		20.00	0.001	20.00	
6.1–13	12.10	0.001	63.50	73.47	5.82	0.053	25.82	25.39
13.1–19	31.78	0.001	90.96	105.25	35.92	0.001	61.74	60.71
19.1–25	9.11	0.003	98.83	114.36	37.78	0.001	99.52	97.86
25.1–40	1.35	0.067	100.00	115.71	2.18	0.123	101.70	100.00
40.1–50	-8.32	0.001	92.81	107.39	-2.56	0.25	99.13	97.48
50.1–75	-8.18	0.001	85.74	99.20	-5.69	0.001	93.44	91.88

Note: Peak Bone Mass = $b_1 + b_2 + b_3 + b_4$; *p* from lineal regression.

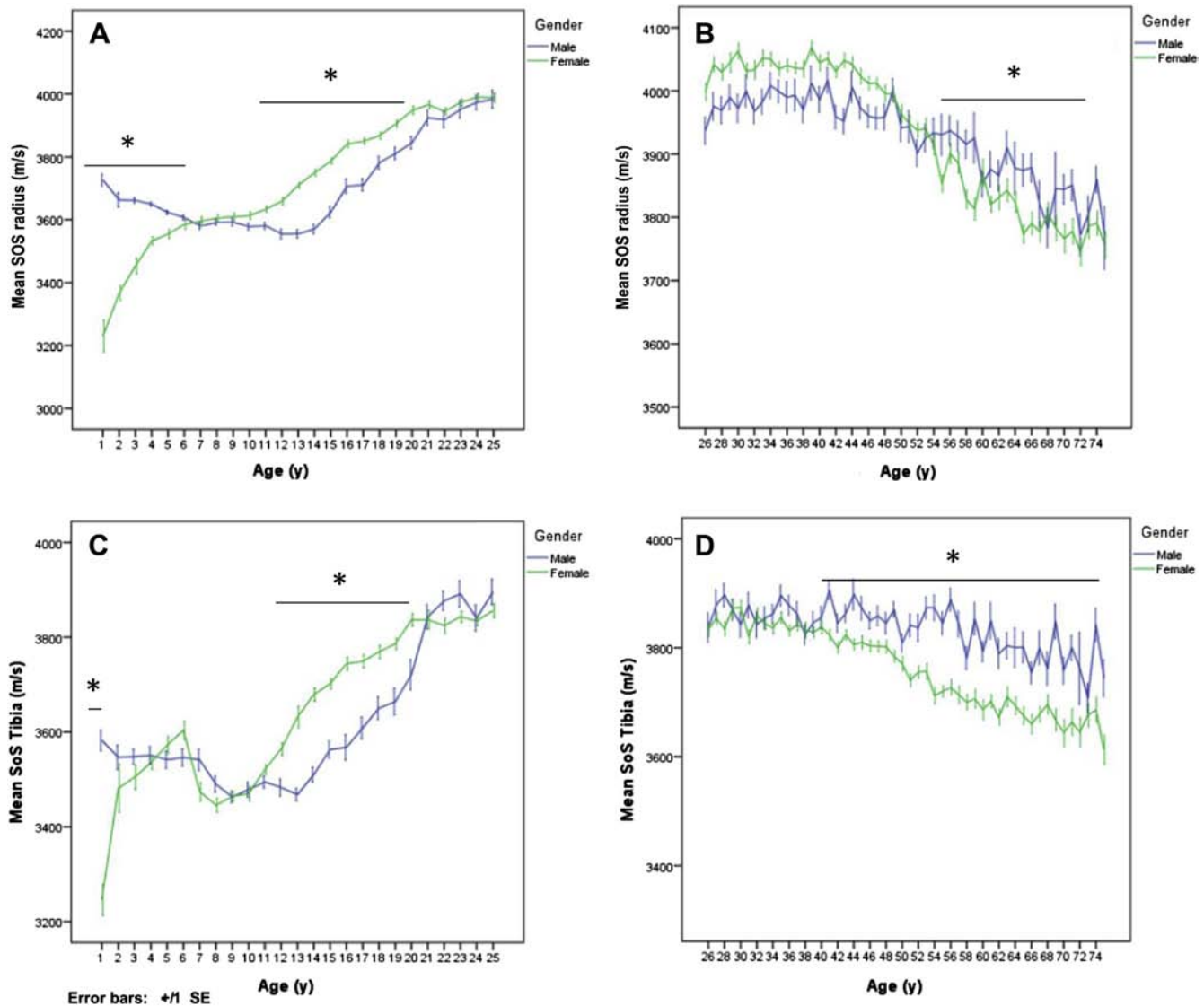


Fig. 2. Sex differences throughout lifetime of bone growth. (A) Pediatric mean SoS in Radius (1–25 yr). (B) Adult mean SoS in Radius (25–75 yr). (C) Pediatric mean SoS in Tibia (1–25 yr). (D) Adult mean SoS in Tibia (25–75 yr). SE, standard error; SoS, speed of sound. * $p < 0.05$ student t test.

Discussion

In the present study, we have developed SoS reference values for a large and representative sample of the Mexican population. Our sample had a wide age range (from 1 to 75 yr), which allowed us to describe the capability of QUS to assess the main physiological changes in bone.

Our findings demonstrate that QUS can resemble the specific bone changes that relate to age and sex in our Mexican population.

In the pediatric population, we found no mean SoS sex differences between 7 and 12 yr but also found that girls aged 12–19 yr had a higher mean SoS than boys of the same age. These results are consistent with studies from Portugal, Greece (9), and Israel (11), which report at puberty significant bone

differences emerge between boys and girls. These studies found that as 11 y in Greece (9) and 13 in Israel (11). In our study, we found that this sex difference lasts until the age of 19 yr. These local variations are related to hormonal changes attributed to the genetics (20,21) and lifestyle (22) of our population.

To our knowledge, this is the first study to show the percentage of BA measured with QUS. These percentages are based on the wide age range of the population studied, which allowed us to determine the peak bone SoS and should be of help to clinicians.

Whether the QUS can provide more information on bone structure and geometry than DXA [(23); e.g., detecting aspects of bone microarchitecture such as collagen and organic matrix abnormalities (24,25)] is outside the scope of this study. What our findings clearly show is that QUS is able to detect the

physiological bone changes that have been reported with DXA. So, in certain way, SoS measurement could be a subrogate for bone assessment, especially in vulnerable population (like pediatric population) or in sites where DXA is not available.

Some researchers argue that the information yielded by QUS is not always linked to the properties of bone tissue and cannot be readily interpreted scientifically (26–29).

In addition to providing reference values for our population, the wide range of age groups we assessed allows us to show that QUS captures bone changes across the life course with precision. Specifically, we found that (1) BA is higher in young women than in young children. (2) Males reach maturity, in terms of larger and denser bones, slower than women. (3) In postmenopause, women's bone formation lessens (Fig. 2). These data confirm that SoS can track bone behavior in this population in a similar way to DXA measurements of bone over the life span.

One advantage of our study is that its sample includes mainly healthy individuals and a wide representation of the socioeconomic urban and low- to middle-class Mexican population. These reference values could be added to the diagnostic equipment used and could then be used in screening programs to increase early detection of changes in bone health for different age groups and also could be used for other Latin American populations.

A limitation of this study is that it only includes cities from central Mexico, so we cannot generalize our results to northern and southern states, where lifestyle factors and socioeconomic conditions could make a difference. However, as stated earlier, an advantage is the large sample size and the inclusion of different age groups as this is the largest study that has been done with these characteristics.

References

1. Carlos F, Clark P, Galindo-Suárez RM, Chico-Barba LG. 2013 Health care costs of osteopenia, osteoporosis, and fragility fractures in Mexico. *Arch Osteoporos* 8:125–127.
2. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. 2012 Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int* 23:2579–2589.
3. Murrillo-Urbe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, et al. 1999 Osteoporosis in Mexican postmenopausal women: magnitude of the problem. Multicenter study. *Ginecol Obstet Mex* 67:227–233.
4. Kanis JA, WHO Study Group. 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 4:368–381.
5. The Latin America Regional Audit. 2013 Epidemiology, cost and burden of osteoporosis in 2012. Available at: <http://www.iofbonehealth.org>. Accessed: November 25, 2013.
6. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. 1999 Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int* 9:230–237.
7. Cortet B, Boutry N, Dubois P, et al. 2004 Does quantitative ultrasound of bone reflect more bone mineral density than bone microarchitecture? *Calcif Tissue Int* 74:60–67.
8. Weiss M, Koren-Michowitz M, Segal E, Ish-Shalom S. 2003 Monitoring response to osteoporosis therapy with alendronate by a multisite ultrasound device: a prospective study. *J Clin Densitom* 6:219–224.
9. Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. 2008 The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual-energy X-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women. *Climacteric* 11:296–303.
10. Guglielmi G, de Terlizzi F. 2009 Quantitative ultrasound in the assessment of osteoporosis. *Eur J Radiol* 71:425–431.
11. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, et al. 2006 Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. *Bone* 39:159–173.
12. Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, et al. 2002 German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporos Int* 13:55–61.
13. Tamayo J, Díaz R, Lazcano-Ponce E, et al. 2009 Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex* 51:S56–S83.
14. Baptista F, Fragoso I, Branco J, et al. 2011 Reference data for bone speed of sound in Portuguese girls and boys aged 9–13 years. *J Clin Densitom* 14:484–491.
15. Zadik Z, Price D, Diamond G. 2003 Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporos Int* 14:857–862.
16. Omar A, Turan S, Bereket A. 2006 Reference data for bone speed of sound measurement by quantitative ultrasound in healthy children. *Arch Osteoporos* 1:37–41.
17. Christoforidis A, Papadopoulou E, Dimitriadou M, et al. 2009 Reference values for quantitative ultrasonography (QUS) of radius and tibia in healthy Greek pediatric population: clinical correlations. *J Clin Densitom* 12:360–368.
18. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. 2004 Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 7:1–5.
19. Prevrhal S, Fuerst T, Fan B, et al. 2001 Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. *Osteoporos Int* 12(1):28–34.
20. Suuriniemi M, Mahonen A, Kovanen V, et al. 2003 Relation of PvuII site polymorphism in the COL1A2 gene to the risk of fractures in prepubertal Finnish girls. *Physiol Genomics* 14:217–224.
21. Paternoster L, Lorentzon M, Lehtimäki T, et al. 2013 Genetic determinants of trabecular and cortical volumetric bone mineral densities and bone microstructure. *PLoS Genet* 9:e1003247.
22. Pettinato AA, Loud KJ, Bristol SK, et al. 2006 Effects of nutrition, puberty, and gender on bone ultrasound measurements in adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 39:828–834.
23. Fricke O, Tuttlewski B, Schwahn B, Schoenau E. 2005 Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr* 146:764–768.
24. Mehta SS, Oz OK, Antich PP. 1998 Bone elasticity and ultrasound velocity are affected by subtle changes in the organic matrix. *J Bone Miner Res* 13:114–121.
25. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, et al. 1997 The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int* 7:89–99.
26. Specker BL, Schoenau E. 2005 Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 146:726–731.
27. Fewtrell MS. British Paediatric and Adolescent Bone Group. 2003 Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 88:795–798.
28. van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, et al. 2004 Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol* 13:700–710.
29. Williams JE, Wilson CM, Biassoni L, et al. 2012 Dual energy x-ray absorptiometry and quantitative ultrasound are not interchangeable in diagnosing abnormal bones. *Arch Dis Child* 97(9):822–824.

Anexo 2. Propuesta Metodológica para la comparación de valores en un meta-análisis.

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/266744584>

[Clinical research XXIII. From clinical judgment to meta-analyses]

ARTICLE *in* REVISTA MEDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL · SEPTEMBER 2014

Source: PubMed

READS

60

6 AUTHORS, INCLUDING:



[Rodolfo Rivas-Ruiz](#)

Mexican Institute of Social Security

74 PUBLICATIONS 133 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Osvaldo Daniel Castelán-Martínez](#)

Universidad Nacional Autónoma de México

20 PUBLICATIONS 17 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Lino Palacios Cruz](#)

Instituto Nacional de Psiquiatría

98 PUBLICATIONS 115 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Juan Talavera](#)

Mexican Institute of Social Security

97 PUBLICATIONS 532 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Investigación clínica XXIII

Del juicio clínico a los metaanálisis

Rodolfo Rivas-Ruiz^a, Osvaldo D. Castelán-Martínez,^a Marcela Pérez-Rodríguez,^a Lino Palacios-Cruz,^a Maura E Noyola-Castillo,^a Juan O Talavera^a

Yo sabía que no había ninguna evidencia real en el tratamiento que ofrecíamos para la tuberculosis. Me temo que yo acorté la vida de algunos de mis amigos gracias a intervenciones innecesarias.

ARCHIE COCHRANE (1909-1988)

Clinical research XXIII. From clinical judgment to meta-analyses

Systematic reviews (SR) are studies made in order to ask clinical questions based on original articles. Meta-analysis (MTA) is the mathematical analysis of SR. These analyses are divided in two groups, those which evaluate the measured results of quantitative variables (for example, the body mass index —BMI—) and those which evaluate qualitative variables (for example, if a patient is alive or dead, or if he is healing or not). Quantitative variables generally use the mean difference analysis and qualitative variables can be performed using several calculations: odds ratio (OR), relative risk (RR), absolute risk reduction (ARR) and hazard ratio (HR). These analyses are represented through forest plots which allow the evaluation of each individual study, as well as the heterogeneity between studies and the overall effect of the intervention. These analyses are mainly based on Student's *t* test and χ^2 . To take appropriate decisions based on the MTA, it is important to understand the characteristics of statistical methods in order to avoid misinterpretations.

Antecedentes

En las últimas décadas, el avance vertiginoso en las técnicas diagnósticas y en el tratamiento ha llevado a buscar estrategias que ayuden a organizar, revisar, analizar y gestionar de manera eficiente el conocimiento científico, principalmente en beneficio de los pacientes. Este tipo de estrategias han contribuido en los profesionales de la salud (PROSUD) a continuar con su proceso de aprendizaje a lo largo de la vida además de fortalecer su juicio clínico, ya que en muchas ocasiones estos pueden acceder a información de dudosa calidad, a pesar de estar publicada en revistas de prestigio, con un mensaje tan “contundente” que hasta el mejor de los clínicos podría caer en la interpretación incorrecta de los hallazgos.

Usted en este momento podría estarse preguntando si aspectos como la intuición del clínico, las emociones y las motivaciones en la consulta que pueden despertarse en el proceso de la relación médico-paciente, el contexto en el cual se realiza la práctica clínica, la propia experiencia empírica son importantes en los procesos llamados juicio clínico y aprendizaje; sin duda lo son. Sin embargo, para fines del presente artículo el enfoque se dará a una estrategia basada en evidencia científica que tiene que ver con la búsqueda y evaluación sistematizada además del análisis clínico y la toma de decisiones que va de la mano del quehacer del PROSUD. Esta misma estrategia, aplicada de manera correcta, ayudaría a mejorar la comunicación entre el PROSUD y el paciente para saber los alcances de cada opción de diagnóstico y tratamiento, además del pronóstico de cada entidad de acuerdo con las circunstancias para cada caso en particular. Por ejemplo, si se tratase de la fase diagnóstica, el PROSUD podría llegar a recomendar o no la realización de alguna prueba diagnóstica dependiendo de la utilidad o el costo-beneficio que ha mostrado dicha prueba en distintos reportes científicos o en el caso de la fase de tratamiento, o la elección de una u otra opción terapéutica dependiendo de los resultados de estudios que mostrasen su real magnitud de efecto. Finalmente, en el caso del pronóstico se podría emitir una estimación sobre la probabilidad de éxito del tratamiento o la duración de la enfermedad con base en lo que se muestre en estudios clínicos.

Keywords Palabras clave

Meta-Analysis	Metaanálisis
Review, Systematic	Revisión sistemática
Forest plots	Forest plots

^aCentro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC), Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: Rodolfo Rivas-Ruiz
Correo electrónico: rivasrodolfo@gmail.com

Recibido: 29/07/2014

Aceptado: 07/08/2014

Las revisiones sistemáticas (RS) son estudios que intentan contestar una pregunta clínica por medio del uso de artículos originales. Los metaanálisis (MTA) son el análisis matemático de las revisiones sistemáticas. Estos análisis se dividen en dos grandes grupos: aquellos que evalúan los resultados medidos como variables cuantitativas (por ejemplo, el índice de masa corporal —IMC—) y aquellos que evalúan variables cualitativas (por ejemplo, si un paciente está vivo o muerto, o si ha mejorado o no de su enfermedad). Los primeros utilizan en general la diferencia de medias. Para los segundos se puede utilizar el cálculo de

razón de momios (RM) u *odds ratio* (OR), riesgo relativo (RR), reducción absoluta del riesgo (RAR), *hazard ratio* (HR), etcétera. Estos análisis se grafican por medio de *forest plots* que permiten tanto la evaluación individual de los estudios como la del resultado final, así como la heterogeneidad de estas comparaciones. Asimismo, estos análisis se basan en análisis estadísticos básicos como la *t* de Student y la χ^2 . Para la toma de decisiones basadas en las RS y en los MTA, es importante evaluar cuidadosamente los posibles sesgos y los apartados estadísticos con el fin evitar malas interpretaciones.

Resumen

Ya desde mediados del siglo XIX Bichat y Magendi proponían un cambio sustancial en la manera de establecer las bases clínicas del diagnóstico precoz, el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades que podemos considerar como la base de lo que hoy conocemos como la medicina basada en la evidencia (MBE). El término metaanálisis fue empleado por primera vez en 1976 por Gene V. Glass, de la Universidad del Estado de Arizona, para referirse al análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre una misma pregunta de investigación. Sin embargo, las bases matemáticas se conocían desde el final del siglo XVII cuando Gauss y Laplace lo usaron y describieron estos métodos en el área de la astronomía para disminuir el error.

Las revisiones sistemáticas (RS) y/o metaanálisis (MTA) son compilaciones organizadas y de análisis sistematizado de todos los estudios que hasta ese momento se han realizado sobre algún tema específico, y que tratan de contestar una pregunta de investigación clínica en común. Las RS y MTA han tomado un gran auge en los últimos años, ya que han aparecido como una buena alternativa para los PROSUD, cuyo tiempo para la obtención y el análisis de la evidencia científica suele ser limitado. Sin embargo, estos estudios no están exentos de sesgos que lleven a los clínicos a terminar con una mala interpretación de la información.

Por todos estos motivos, es que consideramos de gran trascendencia el revisar en este número los análisis estadísticos más usados en las RS para realizar MTA y explicaremos el significado de los estadísticos, desde su fundamento hasta los gráficos que se han popularizado en las publicaciones de la colaboración Cochrane y que han permeado incluso en revistas de alto impacto como el *New England Journal of Medicine*.

Empezaremos con un poco de historia. Ya desde mediados del siglo XIX Bichat y Magendi proponían

entusiastamente un cambio sustancial en la manera de establecer las bases clínicas del diagnóstico precoz, el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades que podemos considerar como la base de lo que hoy conocemos como la medicina basada en la evidencia (MBE). El término metaanálisis fue empleado por primera vez en 1976 por Gene V. Glass, de la Universidad del Estado de Arizona, para referirse al análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre una misma pregunta de investigación. Sin embargo, las bases matemáticas se conocían desde el final del siglo XVII, cuando Gauss y Laplace lo usaron y describieron estos métodos en el área de la astronomía para disminuir el error.

Hoy en día, los conceptos han cambiado y se conciben las RS y los MTA como estudios secundarios. Esto significa que compilan los resultados de otros estudios con diversos fines. Entre los más destacados tenemos:

1. Ponderar los resultados obtenidos en distintos artículos del mismo tema. A esta circunstancia también se le ha llamado validez externa, pues se trata de una evaluación de los artículos realizada por otros autores diferentes a los autores que hicieron los artículos originales. Esto supone una revisión de los posibles sesgos que concluya en un resultado final con mayor credibilidad, que sea transparente y directo al resolver una pregunta clínica específica en un solo documento, a fin de que el clínico, tras usar su juicio, logre tomar la mejor decisión ante el paciente que tiene delante de él.
2. Evaluar la consistencia entre los ensayos clínicos de similares intervenciones inherentes al tema y generar un estimador del efecto más eficiente.
3. Mejorar el poder estadístico, es decir, la precisión de los resultados arrojados por artículos vistos de manera individual que por tener un tamaño de muestra pequeño no logren tener resultados estadísticamente significativos.

- Obtener información para el cálculo del tamaño de muestra para estudios futuros.

Cuando las RS tienen valores cuantitativos (como la media del índice de masa corporal —IMC—) o cualitativos dicotómicos (vivo o muerto) y estos son susceptibles de ser comparados y sumados, a estos análisis se les llama metaanálisis. Es decir los MTA son la parte matemática de las RS. Es común que se piense que es mejor un MTA que una RS, cuando en la realidad el mecanismo de búsqueda de la información es el mismo y solo difieren en la parte matemática; de hecho, muchas veces cuando el clínico no está adiestrado en la lectura de los MTA puede ser fácilmente manipulado por autores que se valen de herramientas estadísticas para mostrar resultados que no son necesariamente ciertos o que no tienen una relevancia clínica.

En general, tanto las RS como los MTA requieren de una metodología llamada sistema PICO o PICOST,¹ la cual permite hacer explícitos los métodos que llevaron a localizar los artículos.

En este sentido las revisiones sistemáticas con MTA usan distintas técnicas estadísticas para intentar analizar cada uno de los resultados de un artículo y luego compilarlos y resumirlos para dar un resultado final. En específico, en los MTA se pretende contestar preguntas en las que tenemos un estado basal similar entre estudios. Este se verifica mediante criterios de inclusión de los artículos. Casi siempre se comparan únicamente dos intervenciones, lo que se denomina como “cara a cara”. Estos estudios son analizados de manera individual (para reproducir los resultados de los autores) y finalmente son compilados en un resultado final (en un rombo final).

El gráfico más popular de los metaanálisis es el llamado *forest plot*, que recibe ese nombre por su apariencia similar a la de un bosque. En los *forest plots* la línea vertical del gráfico señala la ausencia de efecto y se despliega el efecto para favorecer a una u otra maniobra. Esta siempre se muestra en los gráficos, en el área de las columnas. El resultado se muestra en el área del gráfico (figuras 1a y 1b).

En este ejemplo, el gráfico muestra que el efecto del tratamiento favorece el uso de la aspirina al compararlo con el placebo para el manejo de una cefalea. En el ejemplo de consumo de café frente al del placebo no hay diferencias como antioxidante y en el ejemplo del grupo de sujetos con dislipidemias se favorece al grupo de los sanos (sin dislipidemia) para la prevención de infartos agudos al miocardio.

Estos gráficos son usados para evaluar tanto resultados cualitativos dicotómicos (como puede ser el estar vivo o muerto, o el estar infartado o sin infarto en pacientes usuarios de aspirina profiláctica) como resultados cuantitativos (horas de sueño posteriores a la ingesta de café o placebo). Cada uno de los artículos se representa con su comparación real (tal cual está publicada), que se basa en los números crudos y se representa gráficamente como un cuadrado, que es la media del efecto, y por intervalos de confianza (en general del 95 %) que se representan con una línea horizontal que atraviesa el cuadrado.

Diferencia de medias

Cuando el desenlace es cuantitativo, el gráfico se llama *forest plot* de diferencia de medias. Este análisis se basa en los estadísticos de la *t* de Student para

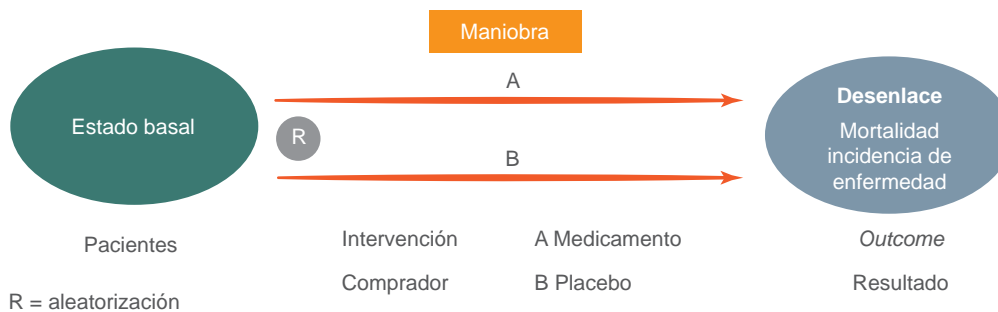


Figura 1a Ejemplo de las partes de la arquitectura de la investigación cuyas equivalencias las encontrará resaltadas el lector con colores en la figura 1b

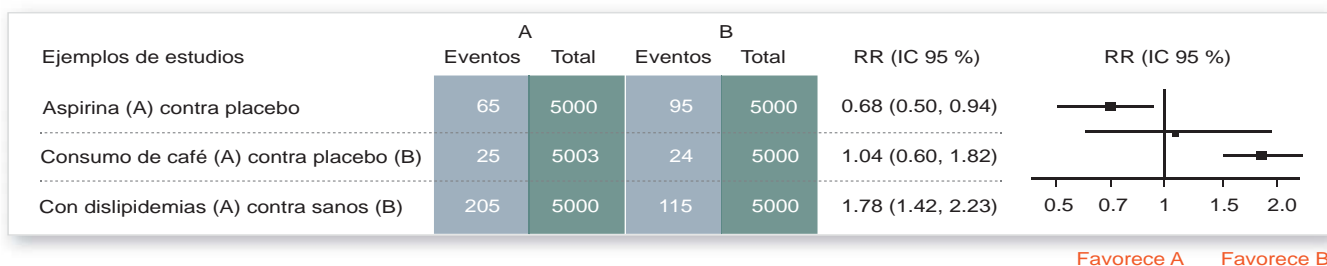


Figura 1b Partes de un *forest plot*

grupos independientes, con la diferencia de que en este caso el MTA es la suma de todos los resultados de cada uno de los artículos que forman parte de la revisión sistemática.

A continuación presentamos la fórmula general del MTA de la diferencia de medias, donde δ es igual al resultado final del diamante final (del *forest plot*) de los MTA. Y este resultado es igual a la suma de la media de cada uno de los estudios del grupo de tratamiento activo y se le resta la misma medida de los del grupo control o de comparación, todo lo anterior dividido entre la desviación estándar:

$$\delta = \frac{\mu_t - \mu_c}{\sigma}$$

El análisis de cada uno de los artículos se realiza de modo similar a la *t* de Student. En un ejemplo hipotético (figura 2) en el que se estudian dos grupos de veinte pacientes y en el que se compara un medicamento para bajar de peso (A) con un placebo (B), el primer análisis consistiría en la comparación del IMC entre los grupos por medio de la prueba *t* de Student para grupos independientes (como vimos en Investigación clínica XV).²

En la figura 3 podemos ver que el análisis individual de los artículos es similar al que se realiza con la *t* de Student. Sin embargo, el *forest plot* tiene la ventaja de mostrar la diferencia de medias (en verde) y los intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %).

Como vimos en el artículo de Investigación clínica VI (cuyo tema es la relevancia clínica),³ en el que mencionamos la importancia del uso de los IC del 95 %, en especial se puede obviar el valor de *p*, ya que si los intervalos de confianza atraviesan la uni-

dad, esta comparación no es estadísticamente significativa.³ En este ejemplo podemos ver las partes de un *forest plot*. En la columna donde dice Weight se hace referencia al peso de cada artículo sobre el resultado final que se aprecia en forma de rombo negro. En este caso hipotético solo hay un artículo, por lo que se infiere que el resultado final se debe en un 100 % al artículo de Rivas-Ruiz del 2013. En las filas podemos observar además los valores crudos del estudio con su media y su desviación estándar; una fila más abajo, la sumatoria total con su resultado. Y más abajo se presenta el análisis de heterogeneidad entre los estudios. Como solo se trata de un estudio, no es aplicable llevar a cabo este análisis. El tema de la heterogeneidad lo vamos a abordar más adelante.

En la línea final se encuentra el análisis estadístico para obtener el valor de *p* (la probabilidad de que el efecto final del metaanálisis —rombo negro— se deba al azar). Al igual que todos los análisis, este valor de *p* debe ser < 0.05 para considerarse significativo. En este caso el valor es de 0.06, lo que refiere que los tratamientos de A y B no son distintos en la efectividad para disminuir el IMC.

Ahora realizaremos combinaciones hipotéticas para ejemplificar con los componentes de las RS y los MTA.

Siguiendo el ejemplo hipotético, si combináramos los resultados de un estudio con otro estudio con menor tamaño de muestra, para incrementar el poder estadístico, pero con resultados similares (figura 4), lo que se encontraría es que el resultado final (rombo negro) tendría ya un resultado estadísticamente significativo; en este caso a favor del tratamiento B para la reducción del IMC.

Siguiendo el orden anterior, tendríamos el resultado de la *t* de Student del segundo estudio hipotético (Pérez-Rodríguez, 2014), el cual no resultó significa-

Maniobra	N	Media	Des. Est	Error típico de la media	
IMC	Tx A	20	34.2000	1.70448	.38113
	Tx B	20	32.8500	2.70039	.60383

Resultado de la *t* de Student de la comparación hipotética de la maniobra A frente a la B

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	<i>t</i>	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95 % intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior		Superior
IMC	Se han asumido varianzas iguales	2.554	.118	1.891	38	0.66	1.35000	.71405	-.09552	2.79552
	No se han asumido varianzas iguales			1.891	32.066	0.68	1.35000	.71405	-.10436	2.80436

Figura 2 Análisis de la maniobra A frente a la B mediante la prueba *t* de Student

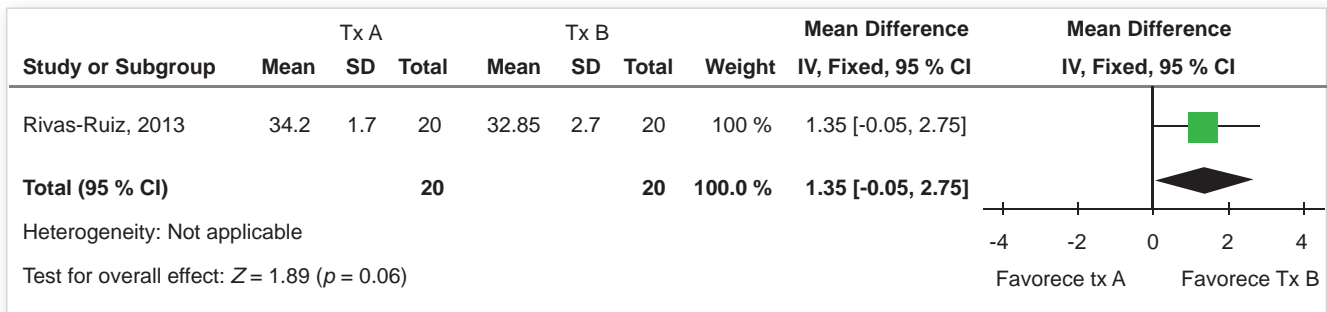


Figura 3 Forest plot del análisis individual de la comparación hipotética de A frente a B

tivo $p = 0.08$. Sin embargo, al combinar los dos estudios el resultado final (rombo negro) resulta a favor del tratamiento B ($p = 0.02$).

Como ya se había mencionado, la columna del apartado de peso (Weight) hace referencia al peso que tiene cada artículo a partir de la cantidad de pacientes que tiene cada estudio. La prueba de heterogeneidad de χ^2 que se observa en la figura evalúa si los resultados son homogéneos o heterogéneos: cuando el valor de p de la prueba es < 0.05 se dice que los resultados son heterogéneos y cuando el valor de p es ≥ 0.05 la prueba resulta no significativa, lo que quiere decir que los estudios tienen resultados homogéneos (es decir, similares, en este caso idénticos). Las siglas df de la prueba de heterogeneidad hacen referencia a los grados de libertad que se calculan restando una unidad al número de estudios incluidos en el análisis; en este caso, en el que son dos estudios los incluidos, se tiene 1 grado de libertad ($2 \text{ estudios} - 1 = 1$).

Siguiendo con el ejemplo hipotético, si añadiéramos otro estudio publicado con anterioridad con resultados completamente contrarios, el efecto final estadísticamente significativo desaparecería y refutaría los hallazgos de los otros dos artículos, lo cual nos daría como resultado que no hay diferencia entre ambos tratamientos ($p = 1.00$). En la figura 5, podemos observar que al incorporar un artículo más con mayor número de pacientes la columna de peso vuelve a cambiar y le da mayor peso (50 %) al grupo con más pacientes. Además, en el análisis de heterogeneidad la χ^2 con dos grados de libertad (df) por tener tres estu-

dios tiene un valor de $p = 0.005$, lo cual significa que alguno de los estudios tiene resultados heterogéneos (en este ejemplo el heterogéneo es el estudio del doctor Talavera, el cual es completamente contrario a los dos artículos publicados tiempo después).

Cuando los resultados de los estudios son heterogéneos se recomienda hacer el análisis de forma más robusta con efectos aleatorios, lo cual se explicará con más detalle más adelante. Con esto en mente encontramos que debido a que el estudio del doctor Talavera incorporó más pacientes y tiene un mayor peso, la heterogeneidad medida con I^2 es del 81 %.

Debido a que la comparación presentó esta heterogeneidad alta, el MTA debe ser analizado por efectos aleatorios (random), lo cual vemos en la parte superior de la figura 6.

Cuando se analiza por métodos aleatorios, no se toma en cuenta solo el peso de cada uno de los artículos, sino el del efecto y el de los intervalos de confianza. Este análisis cambia el resultado final, como podemos ver en la fila del total (95 % CI), el cual a diferencia de la figura 5, donde la diferencia era de 0, ahora al cambiar el criterio de ponderación, presenta una tendencia ligeramente a favor del Tx B con una diferencia de 0.37 de IMC, sin ser estos estadísticamente significativos ($p = 0.72$).

Diferencia de proporciones

Este es uno de los análisis más populares, ya que en la práctica clínica la pregunta directa de los pacientes es:

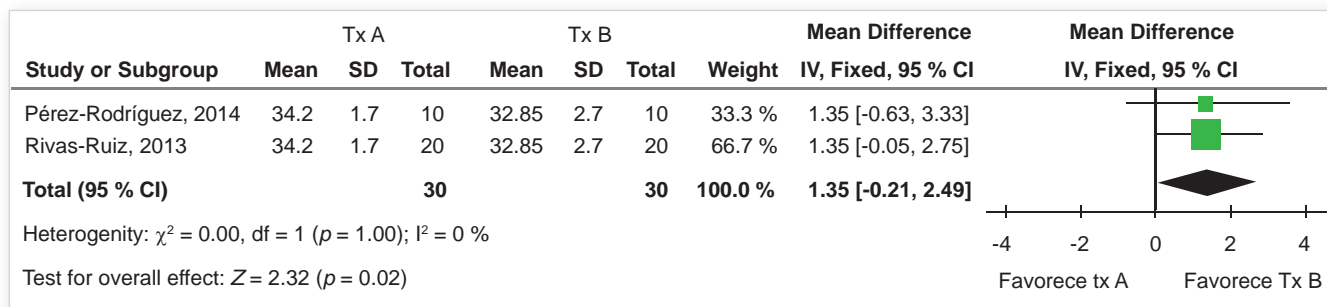


Figura 4 Forest plot del análisis de dos artículos de la comparación hipotética de A frente a B

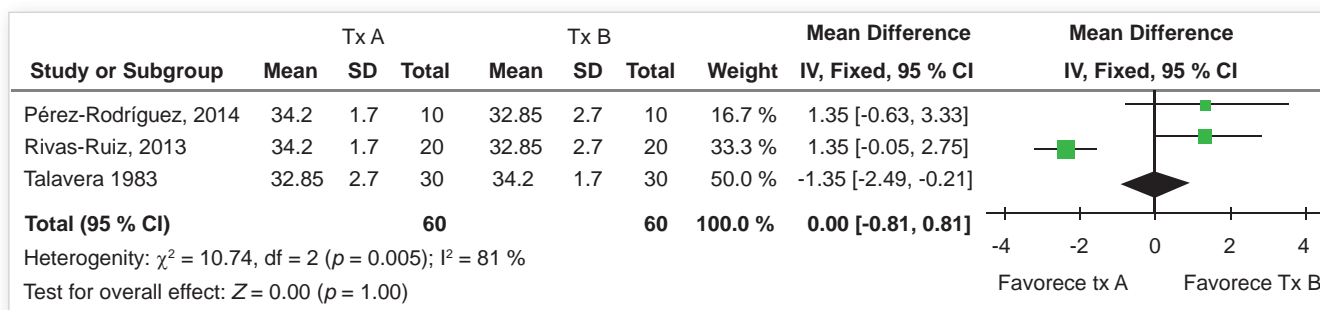


Figura 5 Forest plot de la comparación de tres artículos con dos maniobras con un resultado cuantitativo, con heterogeneidad, analizado por métodos fijos

“¿Qué medicamento es mejor A o B?”, por lo que este análisis es uno de los más utilizados.

Se utiliza el *forest plot* para la diferencia de proporciones cuando el resultado del estudio es dicotómico (por ejemplo, enfermo o no enfermo). Hoy en día el *software* Rev Man (disponible en <http://tech.cochrane.org/revman/download>) permite realizar distintos análisis y se puede calcular razón de momios (RM) o *odds ratio* (OR) cuando se comparan estudios transversales y casos y controles. En el caso de cohortes y ensayos clínicos, se calculan los riesgos relativos (RR). También se pueden hacer cálculos usando la reducción absoluta del riesgo (RAR). Recientemente se han incorporado análisis para estudios de seguimiento, en los que la medida de asociación es el *hazard ratio* (HR), el cual es producto de estudios de supervivencia.

El método estadístico que usan estos análisis tiene su base estadística en la χ^2 , por medio de la cual se considera lo observado frente a lo esperado.⁴

Estos *forest plots* tienen las mismas características que las enunciadas previamente, en las que a cada uno de los estudios se le analiza de manera individual en cada renglón con la fórmula que le corresponda (RM, RR o HR).³

Siguiendo con el ejemplo hipotético, en el cual se busca cuál es la eficacia de un tratamiento A al compararlo con un tratamiento B, y en el que ahora el resultado es que los pacientes lleguen a un peso adecuado, tendríamos lo que se muestra en la figura 7.

En estos ejemplos encontramos que los estudios de Pérez-Rodríguez y Rivas-Ruiz muestran que un mayor número de pacientes en el tratamiento B llegan a un peso adecuado en mayor porcentaje que los pacientes que tomaron el tratamiento A, a diferencia del estudio de Talavera, el cual refiere que no hay diferencias significativas entre los dos grupos y se representa gráficamente con los IC 95 % que tocan la unidad.

Sin embargo, el resultado final (rombo negro) nos hace referencia a que el efecto general de la comparación A frente a B favorece a la administración del tratamiento B y además esto resulta estadísticamente significativo ($p = 0.009$).

En la figura 7, presentamos todas las posibilidades de análisis. Sin embargo, lo correcto sería un análisis con RR (B), debido a que los estudios fueron ensayos clínicos.

Heterogeneidad

Como vimos en los ejemplos anteriores, se utilizan dos métodos para demostrar la homogeneidad o la heterogeneidad de los resultados que se incorporan en un MTA. El primero consiste en una prueba de hipótesis, con la cual se busca conocer si existe o no heterogeneidad. Esa prueba se basa en la siguiente prueba de hipótesis:

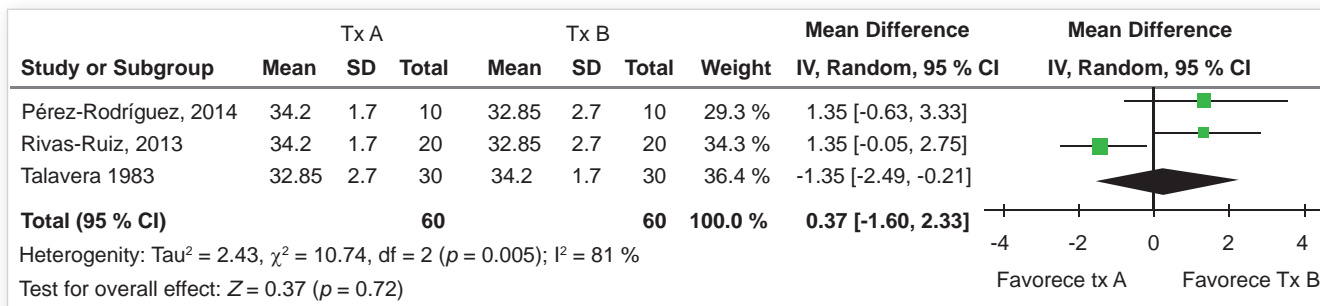


Figura 6 Forest plot de la comparación de dos maniobras con un resultado cuantitativo, con heterogeneidad, analizado por métodos aleatorios

$H_0 = E_1 = E_2$ (los resultados de los estudios [E] son homogéneos)

$H_a = E_1 \neq E_2$ (los resultados de los estudios [E] son heterogéneos)

Para realizar esta prueba, se utiliza en general la prueba de χ^2 . El valor crítico para desechar la hipótesis nula es un valor de $p < 0.05$.

Sin embargo, si queremos conocer el grado de heterogeneidad, se requiere de otro estadístico llamado I^2 , el cual se describe en forma de porcentaje, y va del 0 al 100 %, donde el 0 es la heterogeneidad nula (total homogeneidad) y el 100 % es completamente heterogéneo. En general el punto crítico de la I^2 es el 50 %. Sin embargo este valor puede ser modificado a consideración de los investigadores. En los ejemplos anteriores de la figura 7 encontramos que en todos los casos la I^2 demostraba que los resultados eran heterogéneos, es decir, dos artículos refieren que el fármaco B es mejor que el A y un artículo lo contrario, por lo que los resultados son contradictorios.

Con estas pruebas se pueden tomar decisiones para realizar los análisis del MTA, ya sea por métodos fijos (en caso de que los estudios sean homogéneos) o por métodos aleatorios (en caso de que los estudios sean heterogéneos).

Los métodos aleatorios son más robustos que los métodos fijos, por lo que se recomiendan cuando los resultados no van a la misma dirección.

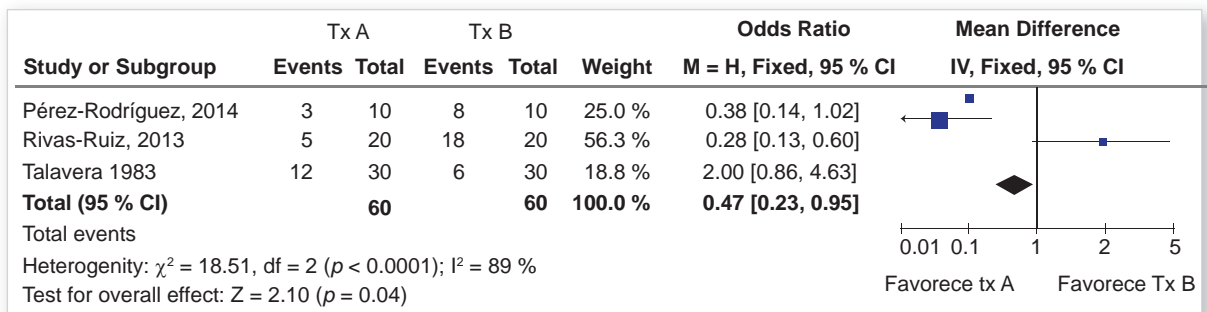
Regresando a nuestro caso hipotético, encontramos que la heterogeneidad es significativa ($p < 0.001$) y que la I^2 siempre es > 50 %, por lo que el análisis más conveniente debe de ser por efectos aleatorios (figura 8).

Como se puede apreciar, ahora el resultado del MTA es no significativo ($p = 0.42$) a pesar de que parece favorecer al tratamiento B.

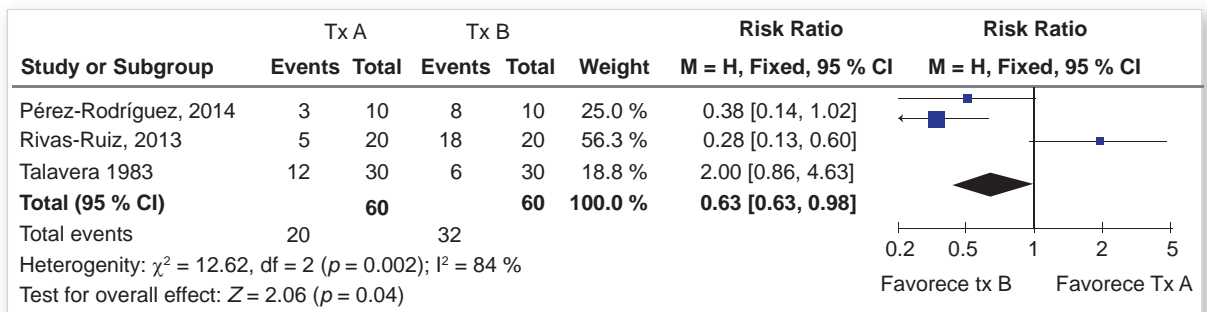
Por lo anterior, es muy importante seleccionar la prueba adecuada para el análisis de estos datos, ya que a partir de la selección del análisis los resultados pueden resultar contrarios.

A pesar de que las fórmulas para los MTA son muy sencillas, hoy en día se requiere que estos análisis se realicen con *software* especializado. El *software* que nosotros recomendamos es el que distribuye de

(A)
Analizado con RM por efectos fijos



(B)
Analizado con RR por efectos fijos



(C)
Analizado con RAR por efectos fijos.

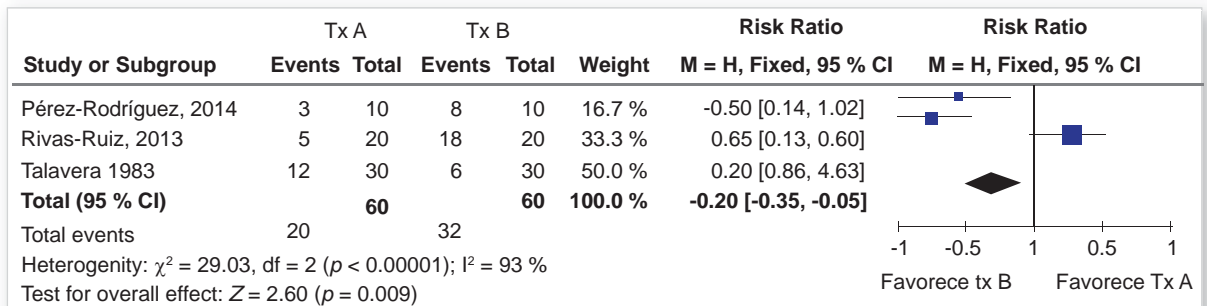


Figura 7 En el forest plot (A) se hace un análisis de los tres estudios con RM (B), después con RR (C) y finalmente con RAR

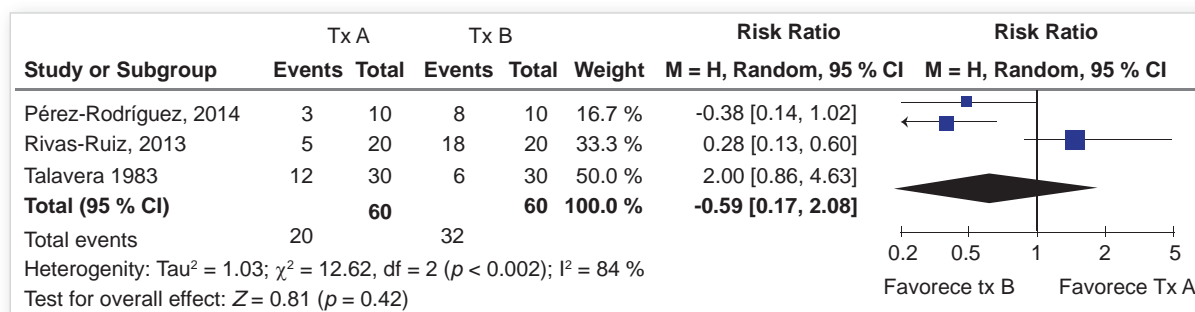


Figura 8 Forest plot de la comparación de A frente a B mediante efectos aleatorios

manera gratuita la colaboración Cochrane, el cual se llama Rev Man y, como mencionamos antes, puede ser descargado directamente de su página de Internet. También se pueden utilizar otros programas estadísticos como STATA.

Conclusiones

Los MTA son la ponderación matemática de los estudios cuantitativos. Cuando la variable dependiente es una variable cuantitativa (como peso, talla o IMC), entonces se utiliza la diferencia de medias.

Cuando la variable dependiente es dicotómica (variable cualitativa, como vivo o muerto, mejoría o no mejoría), se pueden utilizar distintos modelos dependiendo del tipo de diseño de los artículos originales (puede ser RM, RR o HR).

Los MTA son de utilidad por compilar la información de una revisión sistemática. Los estadísticos pretenden ser sencillos y son graficados para que puedan ser leídos a primera vista. Sin embargo, se debe tener cuidado en la interpretación y el uso adecuado de los modelos estadísticos.

Algunos investigadores y personal de la salud están en contra de este tipo de estudios, al referir que al juntar basura solo se obtiene más basura. Existe controversia también sobre el peso de los MTA en los niveles de evidencia que utilizan las guías de práctica

clínica. Esta controversia radica en que es preferible usar la información de un solo ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, la cual otorga una información mas robusta al venir de un solo protocolo.

Sin embargo, el principio de las RS y los MTA es tener un protocolo lo suficientemente limitado que permita combinar pacientes y maniobras similares. Esto se consigue cuando elaboramos la pregunta de investigación utilizando la palabra PICO o PICOST, con lo cual delimitamos la población blanco, la intervención, el comparador, los resultados, y otras características particulares, como el tipo de estudio que nos permitirá elegir aquellas publicaciones que respondan de forma clara y específica la pregunta planteada. Por eso creemos que entender la estadística de este tipo de estudios ayudará sin duda a modular el juicio clínico y a mejorar la toma de decisiones en la práctica cotidiana.

También consideramos que todos los estudios están sujetos a distintos sesgos y por lo tanto entenderlos y analizarlos mejor ayuda a desmitificar este tipo de controversias y a valorar los estudios en su justa dimensión.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Rivas-Ruiz R, Talavera JO. [Clinical Research VII]. Systematic search: how to look for medical documents]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012 Jan-Feb;50(1):53-8.
2. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Talavera JO. [Clinical research XV. From the clinical judgment to the statistical model. Difference between means. Student's t test]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013 May-Jun;51(3):300-3.
3. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. [Clinical research VI. Clinical relevance]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011 Nov-Dec;49(6):631-5.
4. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez M, Talavera JO. [Clinical research XVII. χ^2 test, from the expected to the observed]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(5):552-7.

Anexo 3. Values for Bone Speed of Sound in Pediatric Populations: Meta-analysis

Review Article

Comparison of International Reference Values for Bone Speed of Sound in Pediatric Populations: Meta-analysis

R. Rivas-Ruiz,^{1,3} L. Méndez-Sánchez,^{*2,3} O. D. Castelán-Martínez,² P. Clark,^{2,3}
 J. Tamayo,⁴ J. O. Talavera,^{1,5} G. Huitrón,⁵ and J. Salmerón-Castro^{6,7}

¹Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS, México, D.F.; ²Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F.; ³Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.; ⁴Comité Mexicano para la Prevención de la Osteoporosis, México, D.F.; ⁵Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México; ⁶Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca, México; and ⁷Centro de Investigación de Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

Abstract

The aim of this study was to compare international reference values (RV) for tibial and radial speed of sound (SoS) assessed by quantitative ultrasound (QUS) in pediatric populations. These values were compared by age and country of origin in a systematic review with meta-analysis from studies published on QUS (Sunlight Omnisense). A search was carried out in electronic databases. Nine studies with 6963 patients were included in the meta-analysis. For the newborn populations, 3 studies (from Italy, Portugal, and Israel) were used. These studies included subjects with 27–42 wk gestational age. The mean difference (Portugal-Israel) was found to be 23.62 m/s [95% confidence interval [CI] 6.29, 40.95]. Additionally, no difference was found between Italy-Portugal ($p = 0.69$), or Italy-Israel ($p = 0.28$). In pediatric populations, we compared 8 studies from Canada, Mexico, Israel, Greece, Portugal, and Turkey. No significant differences found for SoS RV between Israel-Turkey, Israel-Greece, or Israel-Canada ($p > 0.05$). Significant differences were found in Mexico-Israel -105.29 m/s (95% CI -140.05 , -70.54) ($p < 0.001$); Mexico-Portugal -115.14 m/s (95% CI -164.86 , -65.42) ($p < 0.001$); Mexico-Greece: -239.14 m/s (95% CI -267.67 , -210.62) ($p < 0.001$); Mexico-Turkey: -115.14 m/s (95% CI -164.86 , -65.42) ($p < 0.001$); Mexico-Canada: -113.51 m/s (95% CI -140.25 , -86.77) ($p < 0.001$). This study demonstrates that there are differences in SoS-RV obtained by tibial and radial QUS in pediatric populations between Mexico and other countries (Israel, Portugal, Greece, Turkey, and Canada).

Key Words: Pediatrics; quantitative ultrasound; reference-values and meta-analysis; speed of sound.

Introduction

Osteoporosis (OP) is a major public health problem over the world (1,2). Currently, pediatric population represents a new target in the battle against low bone mass and OP. An

Received 01/11/15; Revised 04/07/15; Accepted 04/23/15.

*Address correspondence to Lucía Méndez-Sánchez, PhD, Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores Del. Cuauhtémoc, C.P. 06720, Ciudad de México. E-mail: luciamendezs@gmail.com

adequate peak bone mass during childhood and adolescence could help to prevent fragility fractures and OP later in life, and therefore, establishing programs to monitor bone accretion during this period of life is mandatory. Quantitative ultrasound (QUS) is a safe, inexpensive, and non-radiation method for bone density assessment. QUS correlates with dual-energy X-ray absorptiometry (3,4). QUS has raised great expectations due to its safety features (radiation-free), low cost, portability, ease of use, and simple logs, making this technology an attractive method to be used in pediatric populations

where dual-energy X-ray absorptiometry could be impractical (5,6).

Several studies have demonstrated that QUS is able to independently assess the risk for fragility fracture, bone accretion, and follow-up monitoring in pediatric populations (7,8).

Clinical utilization of QUS relies on population-based reference values (RV) to distinguish between normal and abnormal populations. It could be used to recommend changes in life style, especially during the age of bone accretion (9,10).

Nevertheless, some authors argue that there are differences in bone characteristics between countries due to the interaction of genetics, metabolic, and environmental factors and that this phenomenon can be explained based on evidence of differences in bone growth across different populations (11–14).

The RV of the Sunlight QUS equipment is based on a paper in Israeli population (15); nevertheless, other authors have published their own local RV, reporting some differences (16,17). Recently, we reported RV for Mexican population (18), which indeed has different ethnic and genetic background compared with those recently published for European population. Therefore, the goal of the present meta-analysis was to compare the RV reported in the literature with those for the Mexican population looking for differences across studies and trying to demonstrate the importance of using local RV based on similar population backgrounds to obtain reliable measurements.

Methods

A systematic review was performed focusing on healthy pediatric populations (from newborn to 18 yr). We included articles with measurements of bone SoS (tibial SoS and/or radius SoS) using the Sunlight Omnisense QUS equipment.

Literature Survey

The search was conducted electronically and manually from the following databases: PubMed (1965 to November 2013), Embase (1988 to November 2013), LILACS (1990 to May 2012), ARTEMISA (review of the 13th edition up to June 2013). The MeSH terms used were “Reference Standards”(Mesh) or “Reference Values”(Mesh) and “bone and bones” (Mesh) and “speed of sound” (txt). Adaptations required for the different databases were used. References of all identified studies as well as major reviews were inspected for more studies. Additionally, the first or corresponding author of each included study was contacted for complementary information or information regarding unpublished data.

Evidence Quality Evaluation

Standardized methods as described by the Ibero-American Cochrane Collaboration were used to prepare the protocol, applying inclusion criteria, assessing the quality of publications and extracting information. The quality of publications was determined using the GRADE system (19). Two of the authors, in a double-blind, independent manner, extracted relevant information and assessed its quality in formats a priori-designed for this purpose. Any disagreement was resolved by discussion and analysis of the information. Level of agreement between investigators was high (Kappa of 0.91 [$p < 0.001$]).

Inclusion and Exclusion Criteria

Only cross-sectional studies reporting tibial and/or radius SoS measured by QUS (Sunlight Omnisense) in pediatric populations (≤ 18 yr) were selected. Also articles in English, Spanish, French, Italian, or Portuguese were included. If assessment of age, SoS mean, or standard deviation was not possible, the study was discharged.

Table 1
Characteristics of the Population Included in the Meta-analysis

Author, year	Reference	Country	N	Girls	Boys	Age (min-max)
Teitelbaum, 2006	19	Israel	233	NA	NA	25–42 wk
Pereira-da-Silva, 2011	18	Portugal	158	74	84	26–41 wk
Pedrotti 2007 up	29	Italy	212			33–41 wk
Zadik, 2003	22	Israel	1085	595	490	0–18 yr
Anjumanara, 2006	25	Turkey	463	234	229	1–16 yr
Christoforidis, 2009	21	Greece	1549	814	735	4–18 yr
Baptista, 2011	24	Portugal	430	213	217	9–13 yr
Klentrou, 2011	20	Canada	595	NA	595	14–23 yr
Rivas-Ruiz, 2014	23	Mexico	1586	772	814	1–75 yr
Total	9	7	6963	3030	3488	

NA, not available data; up, unpublished data sent by the author.

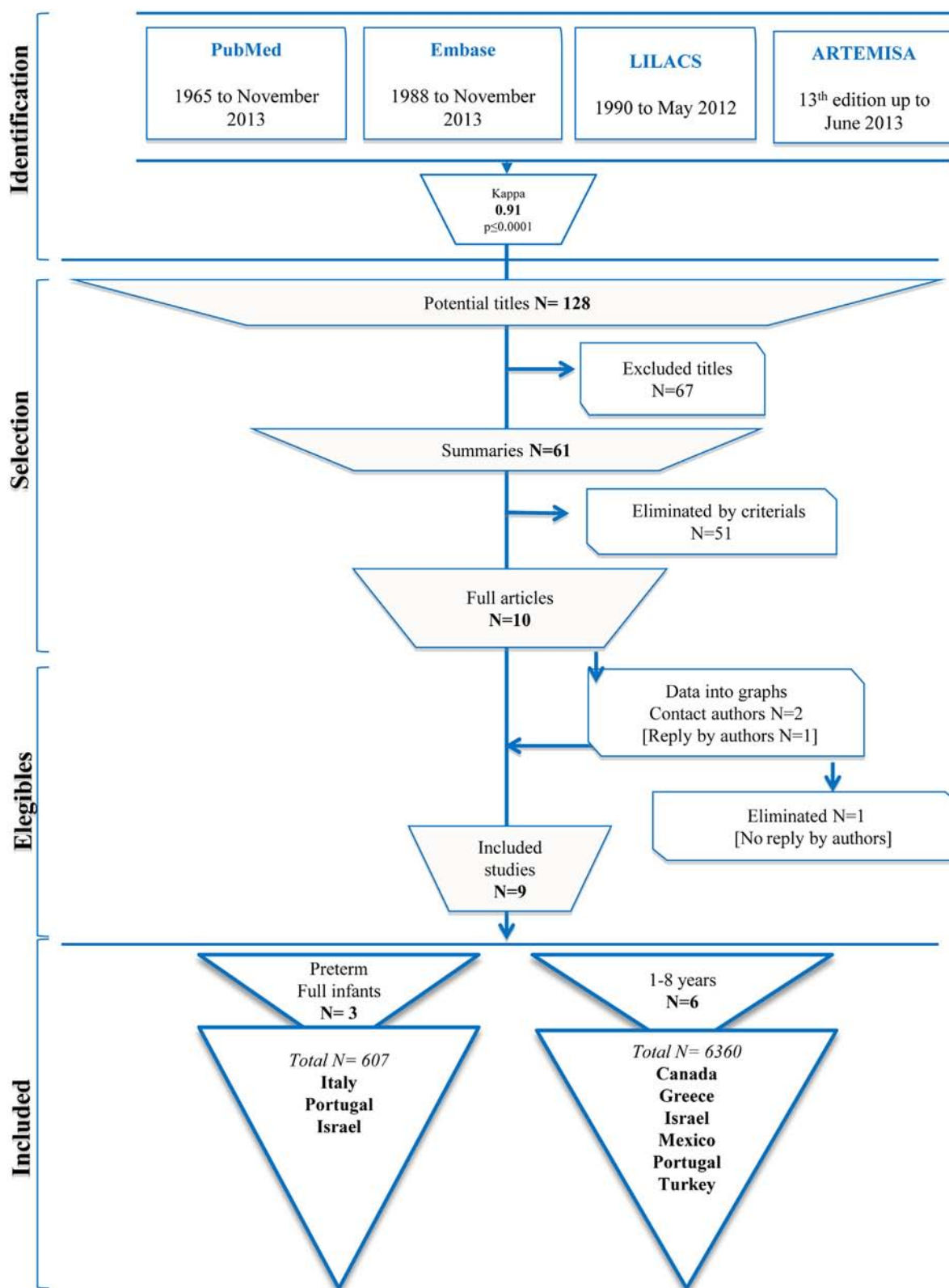


Fig. 1. Flow chart. The initial search strategy yielded 128 potential titles to be included in this review. After careful/strict review of the summaries of each article, 67 were excluded because they covered topics not related to our review questions or examined a population of individuals older than 18 yr. After thorough review of the remaining 61 studies, 51 additional

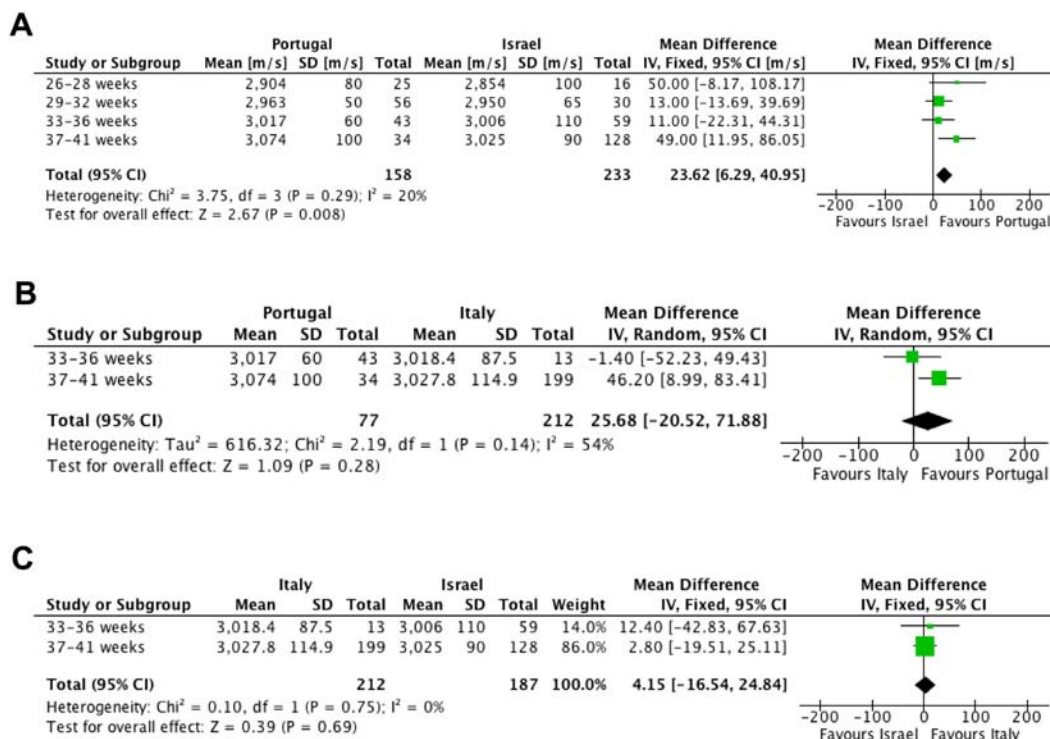


Fig. 2. Comparison of speed of sound in tibia in a newborn population. (A) Portugal vs Israel, (B) Portugal vs Italy, and (C) Italy vs Israel.

Data Extraction

The data collected from the studies was age, gender, QUS parameters, date of publication, and country where the study was conducted (Table 1).

Statistical Analysis

A meta-analytic technique of the selected studies was used including all available populations with QUS parameters (SoS: tibial and/or radius). SoS mean difference was estimated between countries and stratified by gender and by each year of life (age) from 1 to 18 yr. For the analysis, a weighted mean difference, with 95% confidence interval (CI) was used, also a chi-square test was used. Heterogeneity across studies was determined by the I-squared statistic, which describes the percentage of total variation across studies that is caused by heterogeneity rather than chance (20). All statistical analyses were performed using the Review

Manager (RevMan) version 5.1. In all cases, a p value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

Description and Quality of Studies

The initial search strategy yielded 128 potential titles to be included in this review. After careful/strict review of the summaries of each article, 67 were excluded by pre-specified criteria because they covered topics not related to our review questions or examined a population of individuals older than 18 yr. After thorough review of the remaining 61 studies, 51 additional studies were discarded (Fig. 1; flow chart) leaving 10 articles for further analysis. Two articles one from Italy (Pedrotti et al) (16) and other from the United States (Pettinato et al) (21) report reference data with graphs but without extractable information. We contacted both authors

studies were discarded because they were narrative reviews of the evidence (2 articles); used bone measurements other than tibial or radial SOS, such as measurements at the phalanges or calcaneus with other parameters like Ad-SOS, BUA, or QUI (41 articles); lacked sufficient consistency and/or yield between what was described in the objectives and what was reported in the analysis, or did not contain sufficient extractable raw data to contribute to the goals of our review (8 articles); leaving 10 articles for further analysis. Two articles one from Italy (Pedrotti et al (16)) and other from the United States (Pettinato, et al (21)) report reference data with graphs but without extractable information. We contacted both authors via e-mail but only one (Pedrotti et al) sent the raw data. Finally, 9 studies from 7 different countries with raw reference data sorted by age were included in the meta-analysis. A total of 6963 patients from 9 studies were included. SOS, speed of sound; Ad-SoS, amplitude-dependent speed-of-sound; BUA, broadband ultrasound attenuation; QUI, quantitative ultrasound index.

via e-mail but only one (16) sent the raw data. Finally, 9 studies from 7 different countries with raw reference data sorted by age were included in the meta-analysis (see flow chart). A summary of the characteristics of studies included in our meta-analysis is shown in Table 1.

Finally a total of 6963 patients from 9 studies were included.

Preterm and Term Infants

Three studies from Italy (16), Portugal (22), and Israel (23) that included preterm and full-term infants were used. These studies included 607 healthy newborn infants from 27 to 41 wk of gestational age. Differences were found at the SoS tibia only in full-term infants 49 m/s (95% CI 11.95, 86.05) ($p = 0.001$), as shown in Fig. 2 A. In general, the neonatal population from Portugal showed higher SoS when compared with the Israeli population with a mean difference of 23.62 m/s (95% CI 6.29, 40.95) ($p = 0.008$) faster in the Portuguese population. The heterogeneity between populations were non-significant ($I^2 = 20\%$, $p = 0.29$).

In the comparison between Portugal and Italy newborn subjects (Fig. 2 B), no differences were found in the group of

newborns aged 33–36 gestational weeks ($p > 0.05$). The newborn population of Portugal had no differences with the Italian population, with a mean difference of 25.68 m/s (95% CI -20.52 , 71.88) ($p = 0.28$). We also found that these populations were different as showed by results on heterogeneity ($I^2 = 54\%$, $p = 0.14$) and when the analysis was made with random effects. Finally, no differences were found in the comparison between Italy and Israel ($p = 0.69$), shown in Fig. 2 C.

Infants From 1 to 18 Yr

In the population aged 1–18 yr, 7 studies were found including a total of 6360 healthy subjects, of which 56.4% were female. The studies were conducted in the following countries: Israel (15), Turkey (17), Mexico (18), Canada (24), Greece (25), and Portugal (26). Only the studies from Mexico and Israel reported complete data for infants between 1 and 18 yr. The rest of the studies measured only a subset of infant age ranges and the Canadian study included only females (24). All studies measured tibial and radial SoS, and the overall results between populations sorted by gender are presented in Table 2. A comparison of RV between Mexico and other countries showed that Mexican participants had

Table 2

Comparison of the Reference Values of Speed of Sound Found in the Meta-analysis, Between Mexico and Other Countries

Country	Age	Participants	Mean difference (m/s) (95% CI)	<i>p</i>
a. Mean difference of speed of sound in tibia between México and other reference data				
Girls				
Israel	1–18	1364	−105.29 (−140.05, −70.54)	<0.001 ^a
Turquía	1–16	760	−105.61 (−154.58, −56.63)	<0.001 ^a
Grecia	4–18	1488	−239.14 (−267.67, −210.62)	<0.001 ^a
Portugal	9–13	418	−130.13 (−150.80, −109.46)	<0.001 ^b
Canadá	14–18	864	−114.45 (−130.46, −98.43)	<0.001 ^a
Boys				
Israel	1–18	1299	−61.54 (−118.33, −4.74)	0.03 ^a
Turquía	1–16	755	−115.14 (−164.86, −65.42)	<0.001 ^a
Grecia	4–18	1409	−146.73 (−167.75, −125.71)	<0.001 ^a
Portugal	10–13	387	−160.09 (−180.93, −139.26)	<0.001 ^b
b. Mean difference of speed of sound in radio between México and other reference data				
Girls				
Israel	1–18	1376	−138.95 (−157.41, −120.48)	<0.001 ^a
Turquía	1–16	806	−92.93 (−122.40, −63.47)	<0.001 ^a
Grecia	4–18	1548	−150.77 (−160.52, −141.01)	<0.001 ^b
Portugal	9–13	418	−132.49 (−150.91, −114.07)	<0.001 ^b
Canadá	14–18	864	−173.55 (−196.21, −150.88)	<0.001 ^a
Boys				
Israel	1–18	1232	−145.36 (−168.21, −122.51)	<0.001 ^a
Turquía	1–16	778	−97.01 (−134.23, −59.78)	<0.001 ^a
Grecia	4–18	1400	−157.53 (−172.84, −142.21)	<0.001 ^a
Portugal	9–13	379	−173.11 (−192.53, −153.69)	<0.001 ^b

CI, confidence interval.

^aRandom effects.

^bFixed effects.

slower SoS than other countries being all statistically significant ($p < 0.03$ to $p < 0.001$). The smallest mean differences were found in the comparison with Israel (-105.29 m/s [95% CI -140.05 , -70.54]) and the greatest difference was found against the Greek population (-239.14 m/s [95% CI -267.67 , -210.62]) on Table 2a. Similar results were found at the radio, Table 2b. The mean differences were found in the comparison with Turkey (-92.93 m/s [95% CI -122.40 , -63.47]), and the difference was found with the Canadian population (-173.55 m/s [95% CI -196.21 , -150.88]).

In Table 3, the actual RV for Israeli population (15) are compared with those for all other populations. We found scarce differences in the female population at the tibia in comparison with the Turkish population (14.65 m/s [95% CI 0.22, 29.08] $p < 0.05$) and when compared with Portuguese population (25.94 m/s [95% CI 4.50, 47.37] $p < 0.02$), in Table 3a. There were no statistically significant differences with Greece and Portugal, and no differences were found in the male population as well.

In Table 3b, we show the comparison between the actual RV in radio between Israel vs other populations. We found scarce differences between Turkey 49.92 m/s (95% CI 33.32, 66.53), and with Canada -42.72 m/s [95% CI -57.78 , -27.65], both statistically significantly. Fig. 3A shows the forest-plot of the comparison of tibial SoS in Mexican girls vs Israeli girls; no differences were found until 6 yr, and afterward, the Israeli

girls show higher SoS than the Mexican girls; finally, the results favor Israel with -105.29 m/s (95% CI -140.05 , -70.54). We also found heterogeneity among populations with an I^2 of 89%; therefore, populations were analyzed using mean differences by random effects.

Fig. 3 shows the forest-plot with the comparison between Mexico and Israeli population. The comparison in tibial (Fig. 3A) and radial (Fig. 3B) SoS shows similar results, with no differences until 6 yr between Mexican and Israeli girls. After this age, the comparison of the tibial and radial SoS favors the Israeli population. Same comparison is presented for males in Fig. 3C and D; a high heterogeneity ($I^2 = 96\%$) was found, with differences favoring Mexican boys during the first 3 yr, no differences at 4 yr, and after 4 yr Israeli boys show higher SoS than the Mexican boys at the tibia (Fig. 3C). Results favor Israel with an overall effect of $p = 0.03$ with a mean difference of -61.54 m/s (95% CI -118.33 , -4.74). Fig. 3D shows the forest-plot of the radial SoS, with difference at all ages favoring Israeli boys (except in the 2-yr boys). The overall effect favors the Israeli population ($p = 0.001$), with a mean difference of -145.36 m/s (95% CI -168.21 , -122.51).

The comparison of mean SoS from the different countries included in this analysis is shown in Fig. 4. We compared each country against all other (forest-plot not shown) and found no differences between countries with the exception

Table 3
Comparison of the Reference Values of Speed of Sound Found in the Meta-analysis

Comparison	Age	Participants	Mean difference (m/s) (95% CI)	<i>p</i>
a. Mean difference of speed of sound on tibia whit reference data countries				
Girls				
Israel vs Turkei	1–16	658	14.65 (0.22, 29.08)	$<0.05^a$
Israel vs Greece	4–18	2184	-11.83 (-28.23 , 4.57)	$<0.16^b$
Israel vs Portugal	9–13	375	25.94 (4.50, 47.37)	$<0.02^a$
Israel vs Canada	14–18	765	11.01 (-5.23 , 27.25)	$<0.18^a$
Boys				
Israel vs Turkey	1–16	577	6.28 (-15.67 , 28.23)	$<0.57^b$
Israel vs Greece	4–18	1140	-3.65 (-22.77 , 15.47)	$<0.61^b$
Israel vs Portugal	9–13	347	62.13 (18.61, 105.66)	$<0.005^b$
b. Mean difference of speed of sound on radio whit reference data countries				
Girls				
Israel vs Turkey	1–16	629	47.83 (32.40, 63.26)	$<0.001^a$
Israel vs Greece	4–18	1268	-0.92 (-11.71 , 9.86)	0.87 ^a
Israel vs Portugal	9–13	366	19.69 (1.12, 38.26)	0.04 ^a
Israel vs Canada	14–18	744	-42.72 (-57.78 , -27.65)	$<0.001^a$
Boys				
Israel vs Turkey	1–16	547	49.92 (33.32, 66.53)	$<0.001^a$
Israel vs Greece	4–18	1104	9.93 (-2.25 , 22.12)	0.11 ^a
Israel vs Portugal	9–13	311	18.41 (-2.73 , 39.56)	0.09 ^a

^aFixed effects.

^bRandom effects.

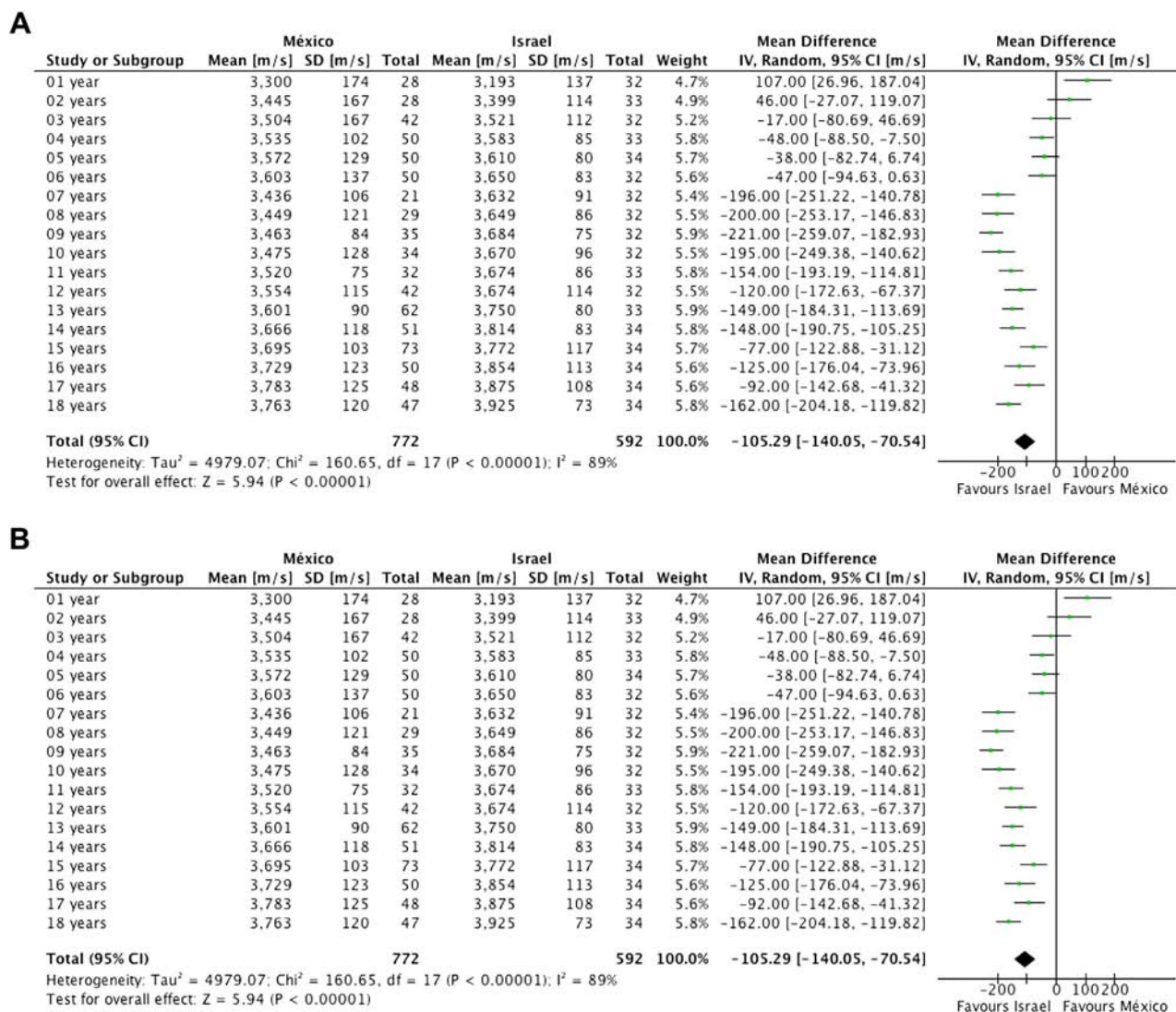


Fig. 3. Forest plot of the comparison between Mexico and SOS reference values from the Israeli population. **(A)** Forest plot of the comparison of tibial SOS in females. **(B)** Forest plot of the comparison of radial SOS in females. **(C)** Forest plot of the comparison of tibial SOS in males. **(D)** Forest plot of the comparison of radial SOS in males. SOS, speed of sound.

of Mexico, where slower SoS was found after 4 yr in the 2 sites and between genders.

Discussion

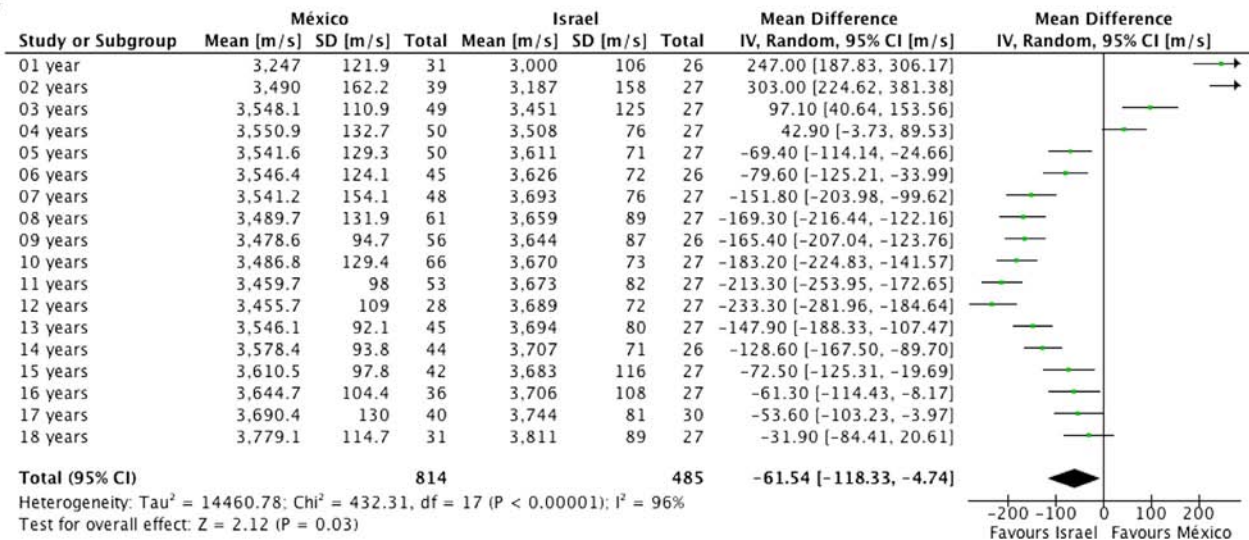
The main results of this analysis indicate that RV published for QUS in different populations vary between countries. Israel, Turkey, Greece, Portugal, and Canada have very similar RV, with no statistically significant differences between them. Clearly, these differences did not even reach 100 m/s of the SOS; therefore, they cannot be considered clinically significant. A very different scenario is found with the Mexican RV: statistically significant differences were found in all measured parameters, in both girls and boys, as well

as both anatomical sites, except for Israel vs Mexico boys at the tibia, the differences above 100 (m/s) ($p = 0.001$) were considered clinically significant.

Many authors have mentioned that their populations are different from others (16,20–23); previously, in México, Tamayo et al published RV for areal bone mineral density among a healthy Mexican population (12), where they observed differences between the given normal data and the Mexican reference data. However, our study is the first that has analyzed meta-analytical techniques and show comparisons between SoS-RV in different populations (the precision and the magnitude as shown in Tables 1 and 2).

The fact that the Mexican population has a significant lower SoS (18) could be explained by several hypotheses,

C



D

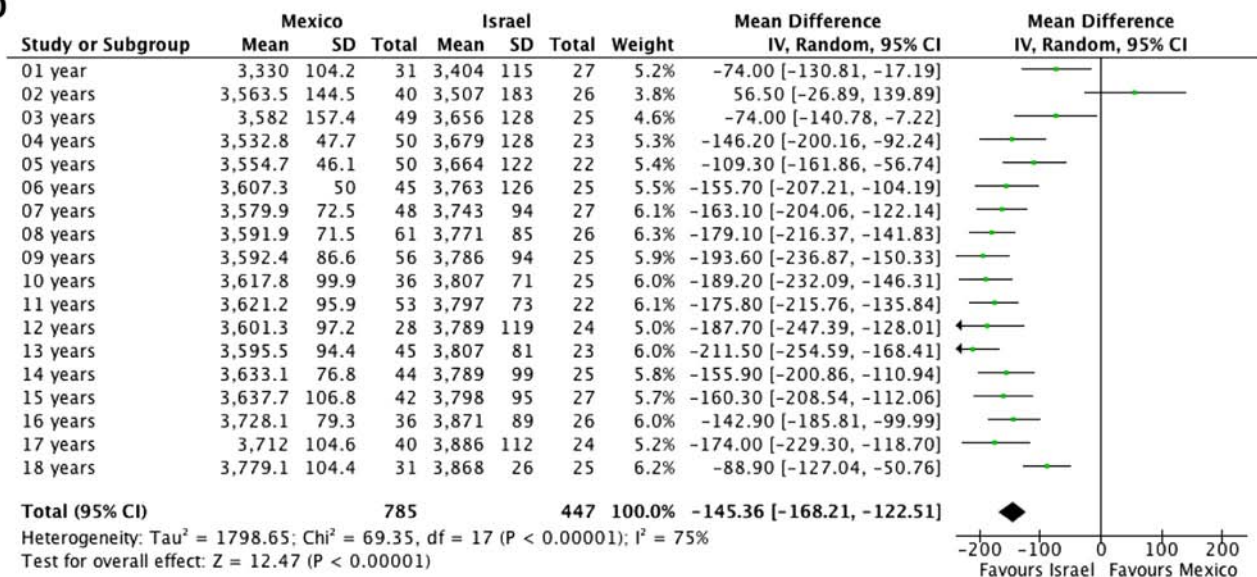


Fig. 3. Continued

ranging from the genetic factors to the influence of environmental (27) and/or cultural factors (28): exposure to sun, diet (29), and physical activity (30).

As we previously comment, genetic factors, although relevant, are out of the scope of this study. Nevertheless, no clear association of bone mass with specific genetic factors in Mexican Mestizo has been published, either alone or in comparison with other countries.

Limitations of this type of meta-analysis include the comparison of the mean and the standard deviation between groups of different age, instead of individual raw data obtained direct from the patients. But this type of analysis has been used in other robust and common analysis such as Student's *t*-test,

and in both analysis, the basic algebraic structure shows the difference between 2 means weighted by their dispersion (31).

In summary, the present study shows a significant difference in the SoS-RV obtained by QUS (Sunlight Omnisense) from the tibia and the radius in pediatric populations between Mexico and other countries (Israel, Portugal, Greece, Turkey, and Canada); however, no differences were found between all the other countries. Therefore, European and Canadian populations may use the Zadick reference data, whereas Mexicans have to use the specific RV developed for their population. The significant differences found between countries might be explained by differences in genetic background as well as in lifestyle factors.

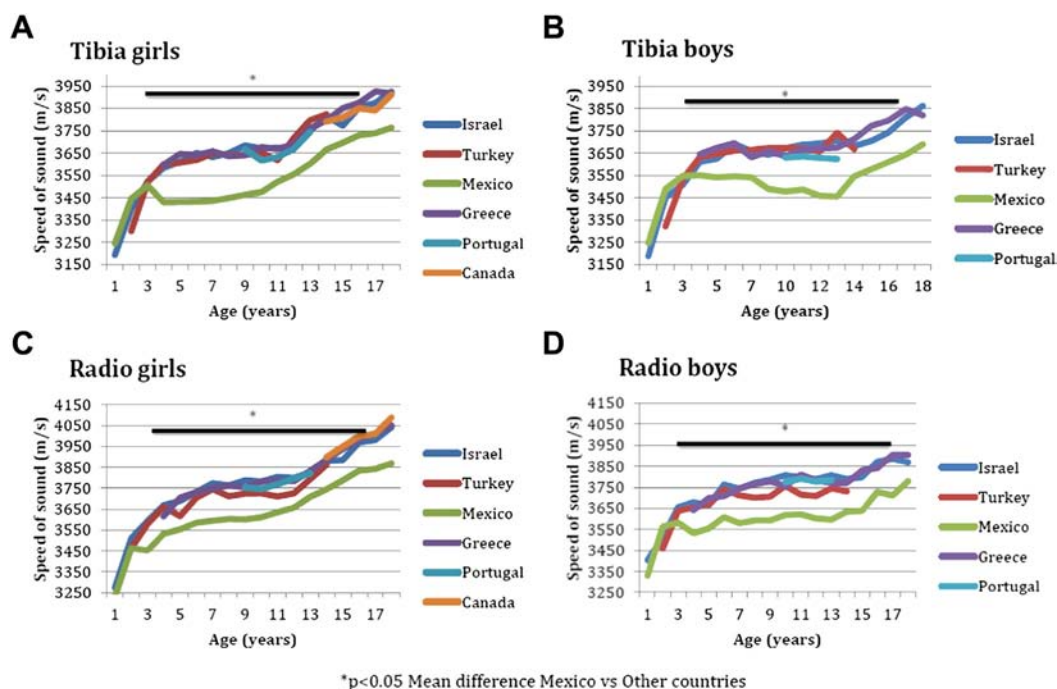


Fig. 4. Comparison of the mean SOS data of all countries in this meta-analysis. SOS, speed of sound.

References

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. 2013 Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8(1–2):136.
- Carlos F, Clark P, Galindo-Suarez RM, Chico-Barba LG. 2013 Health care costs of osteopenia, osteoporosis, and fragility fractures in Mexico. *Arch Osteoporos* 8(1–2):125.
- Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. 2009 The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud Publica Mex* 51(Suppl 1):S38–S45.
- Bauer JS, Link TM. 2009 Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol* 71(3):440–449.
- Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. 1999 Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int* 9(3):230–235.
- Di Iorgi N, Calandra E, Secco A, et al. 2010 Quantitative ultrasound detects bone changes following bone marrow transplantation in pediatric subjects with hematological diseases: a longitudinal study. *J Endocrinol Invest* 33(7):478–482.
- Binkley TL, Berry R, Specker BL. 2008 Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocr Metab Disord* 9(2):95–106.
- Wang Q, Nicholson PH, Timonen J, et al. 2008 Monitoring bone growth using quantitative ultrasound in comparison with DXA and pQCT. *J Clin Densitom* 11(2):295–301.
- Dib L, Arabi A, Maalouf J, et al. 2005 Impact of anthropometric, lifestyle, and body composition variables on ultrasound measurements in school children. *Bone* 36(4):736–742.
- Cvijetic S, Baric IC, Bolanca S, et al. 2003 Ultrasound bone measurement in children and adolescents. Correlation with nutrition, puberty, anthropometry, and physical activity. *J Clin Epidemiol* 56(6):591–597.
- Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Díaz R, et al. 2009 Correlation trends for bone mineral density in Mexican women: evidence of familial predisposition. *Salud Publica Mex* 51(Suppl 1):s93–99.
- Tamayo J, Díaz R, Lazcano-Ponce E, et al. 2009 Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex* 51(Suppl 1):S56–S83.
- Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, et al. 2005 Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 20(2):185–194.
- Clark P, de la Pena F, Gomez Garcia F, et al. 1998 Risk factors for osteoporotic hip fractures in Mexicans. *Arch Med Res* 29(3):253–257.
- Zadik Z, Price D, Diamond G. 2003 Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporos Int* 14(10):857–862.
- Pedrotti L, Mora R, Bertani B, et al. 2007. Ultrasound bone densitometry in children and adolescents; Italian reference curves with multi-site device (Omnisense). *Pediatr Med Chir* 29(4):194–201.
- Omar A, Turan S, Bereket A. 2006 Reference data for bone speed of sound measurement by quantitative ultrasound in healthy children. *Arch Osteoporos* 1(1–2):37–41.
- Rivas-Ruiz R, Clark P, Talavera JO, et al. 2014 Bone speed of sound throughout lifetime assessed with quantitative ultrasound in a Mexican population. *J Clin Densitom*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.11.002>. [Epub ahead of print].
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328(7454):1490.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. 2003 Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560.

21. Pettinato AA, Loud KJ, Bristol SK, et al. 2006 Effects of nutrition, puberty, and gender on bone ultrasound measurements in adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 39(6): 828–834.
22. Pereira-da-Silva L, Costa AB, Pereira L, et al. 2011. Reference values for bone strength assessed by quantitative ultrasound early after birth in term and preterm neonates. *Acta Med Port* 24(4): 561–564.
23. Teitelbaum JE, Rodriguez RJ, Ashmeade TL, et al. 2006 Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densitom* 9(3): 358–362.
24. Klentrou P, Ludwa IA. 2011 Quantitative bone ultrasound measurements in young females 14–23 years of age. *J Womens Health (Larchmt)* 20(5):677–683.
25. Christoforidis A, Papadopoulou E, Dimitriadou M, et al. 2009 Reference values for quantitative ultrasonography (QUS) of radius and tibia in healthy greek pediatric population: clinical correlations. *J Clin Densitom* 12(3):360–368.
26. Baptista F, Fragoso I, Branco J, et al. 2011 Reference data for bone speed of sound in Portuguese girls and boys aged 9–13 years. *J Clin Densitom* 14(4):484–491.
27. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, et al. 2012 A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 23(9):2239–2256.
28. Cvijetic S, Baric IC, Satalic Z, et al. 2014 Influence of nutrition and lifestyle on bone mineral density in children from adoptive and biological families. *J Epidemiol* 24(3):209–215.
29. Flores M, Macias N, Rivera M, et al. 2009 Energy and nutrient intake among Mexican school-aged children, Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 51(Suppl 4):S540–S550.
30. Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Cruz-Valdez A, et al. 2003 Peak bone mineral area density and determinants among females aged 9 to 24 years in Mexico. *Osteoporos Int* 14(7):539–547.
31. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, et al. 2014 Investigación clínica XXIII. Del juicio clínico a los meta-análisis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 52(5):558–565.

Anexo 4. Correlation between quantitative ultrasound and dxa is age-specific:Cross-sectional study of healthy population from 1 to 90 years.



Correlation between quantitative ultrasound and DXA is age-dependent: Longitudinal cross-sectional study of healthy subjects from 1 to 90 years of age.

Journal:	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Mendez-Sánchez, Lucia; Universidad Nacional Autonoma de Mexico; Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, Epidemiología Clínica Rivas-Ruiz, Rodolfo; Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica; Universidad Nacional Autonoma de Mexico</p> <p>Clark, Patricia; Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, Epidemiología Clínica; Universidad Nacional Autonoma de Mexico</p> <p>Pantic, Ivan; Instituto Nacional de Perinatología, Developmental Neurobiology</p> <p>Tamayo, Juan; Comité Mexicano para la Prevención de la Osteoporosis Talavera, Juan; Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica</p> <p>Huitron, Gerardo; Universidad Autonoma del Estado de Mexico, Posgrado de la Facultad de Medicina</p> <p>Salmerón, Joge; Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud</p>
Keywords:	Bone ultrasound < ANALYSIS/QUANTITATION OF BONE, DXA < ANALYSIS/QUANTITATION OF BONE, Screening < PRACTICE/POLICY-RELATED ISSUES, STATISTICAL METHODS
Abstract:	<p>Objective: To correlate the values of the speed of sound in tibia (SoSt) and radius (SoSr), measured with quantitative ultrasound (QUS) compared with total body less head (TBLH) bone mineral density estimated by dual X-ray absorptiometry (DXA) in a healthy population from 1 to 90 years of age.</p> <p>Methods</p> <p>We performed a cross-sectional analysis of data from selected healthy volunteers participating in the baseline assessment of the Health Workers Cohort Study (HWCS). Complete somatometry, simultaneous DXA measurements (performed with Lunar DPX NT) and QUS measurements (performed with Sunlight Omnisense 8000P) were done in each subject. Pearson Correlation coefficients (r) were calculated to assess the possible correlations between the total bone mineral density (BMDt) by DXA and SoS by QUS. Finally a locally weighted regression smoothing scatterplot (LOESS) model was used for BMDt with SoSt and SoSr comparisons.</p> <p>Results: A total of 9344 subjects (68.5% female) were measured. Using the whole population, all comparisons were significantly positive</p>

correlated: BMDt and SoSt ($r = 0.533$, $p < 0.001$) and BMDt and SoSr ($r = 0.571$, $p < 0.001$).

In the paediatric population we found a strong correlation between BMDt and SoSt ($r = 0.562$, $p < 0.001$) and BMDt and SoSr ($r = 0.505$, $p < 0.001$).

In adult population, the correlation was not statistically significant with $r = -0.36$ and 0.051 , $p = \text{NS}$, for SoSt and SoSr, respectively. Finally in the aged population we found a moderately significant correlation between BMDt and SoSt ($r = 0.377$, $p < 0.01$), and BMDt and SoSr ($r = 0.39$, $p < 0.01$). LOESS curves of DXA and QUS measurements show similar age dependent pattern.

Conclusion: We found a significant correlation between DXA and QUS in the whole population. We found several differences in the age groups, with a strong correlation in paediatric and aged population and weak correlation during mature life.

SCHOLARONE™
Manuscripts

Confidential - For Review Only

Introduction

Osteoporosis (OP) has become an important public health issue, because osteoporotic or fragility fractures can lead to disabilities and death, as well as enormous costs to our society.(1) Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) has been used to measure bone mineral density (BMD) and it is used for early detection of individuals at high risk for osteoporotic fractures(2), as well as for monitoring bone accrual in children and adolescents.(3)(4)

DXA is the most common study for bone assessment and diagnosis of OP in adults and in children throughout the world. BMD obtained by DXA is one of the measurements of the mechanical strength and stiffness of bone, even if other factors, such as the alterations of trabecular number, thickness and spatial distribution, play an important role in determining bone tissue resistance.(5) Despite this predominant role of DXA, this method is not widely available in primary health care, where there is a lack of an effective screening tool. Due to the lack of a screening tool, over of 75% of osteoporotic patients are not diagnosed.

Based on a high burden of the OP in our society, there is an increasing need for bone measuring in large populations and different ages. So, other techniques such as clinic and quantitative ultrasound (QUS) have been developed to identify patients at risk of OP.(6)(7)

Even when OP is a disease predominant of pos-menopausal women and elderly, evidence support the important role of bone growth and bone accretion in the pediatric population (8), since bone mass attained in early life is thought to be the most important modifiable determinant of lifelong skeletal health.(9) For several reasons. DXA is not recommended as a routine exam to determine bone accretion in the pediatric population. Moreover, even in children and adolescent with chronic diseases that may affect the skeleton, DXA is only recommended when the patient may benefit from interventions to decrease their elevated risk of a clinically significant fracture

and when the DXA results will influence that management.(10)

An alternative innocuous method that might be useful to assess skeletal status in children, could be the QUS.(11) This method evaluates the mineral content and the bone microarchitecture(12) by the assessment of the speed of sound (SoS), with the advantage of not involving ionizing radiation. It can provide information on the structural organization of bone in addition to bone mass. Its low cost and portability make QUS a more attractive method for evaluating bone growth in neonate, children and adolescents.(13)(14)

There is a controversy in the correlation values between DXA and QUS, with wide variations, including articles that report a high correlation between these two methods.(15)(16) Studies in aged population found a high correlation.(17) However, there are publications that report a non-significant correlation between this two methods in young adults.(18)(19)

Our hypothesis is that these inconsistencies are not due to different methodology or the lack of reproducibility of the QUS, but to different factors that can affect the correlation such as age group and/or gender.

The objective of this study is to evaluate the correlation values between total body less head (TBLH DXA) and QUS tibia and ratio and to find the possible variables that could influence these differences in a wide age population.

Methods

Study Population

We analyzed healthy adults from the baseline visit of the Health Workers Cohort Study (HWCS). This cohort includes employees, and their relatives from three different health and academic institutions: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) and the Instituto Nacional de

Salud Pública (INSP) in Cuernavaca, Morelos, and Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) in Toluca, State of Mexico. Pediatric population was recruited by invitation in the Comité Mexicano para la prevención de la osteoporosis (COMOP), in México City. The characteristics of participants in this cohort study as well as the methodology have been reported elsewhere.(20)(21)

Out of a total population of 13,275 study candidates, identified between March 2004 and April 2006, for this analysis we included only healthy subjects aged 1 to 90 years, who had radius and/or tibia QUS measurements and DXA measurements of total body less head (TBLH) bone density (TBLH). In total, 9308 subjects were included.

Anthropometric Parameters

Body weight was measured with a previously calibrated electronic scale (model BC-533; Tanita, Tokyo, Japan), with participants wearing minimal clothing and no shoes. Height was measured using a conventional stadiometer (SECA brand) on barefoot subjects standing with their shoulders in a straight position; the measurements were taken with a tape in a horizontal plane perpendicular to the vertical scale, touching the top of the head at the moment of inspiration.

Body mass index (BMI) was calculated as a ratio of weight in kilograms divided by the height in meters squared.

Sample was grouped in pediatric, adult and senior.

BMD assessment

Total bone mineral density measurements were performed on TBLH using a Lunar DPX NT instrument (GE Healthcare, Little Chalfont, UK). The user manual instructions and International

Society of Clinical Densitometry (ISCD) procedures were strictly followed.(22)(23) Certified densitometry technicians performed all BMD measurements. Standard calibration of instruments was performed using the phantom provided by the manufacturer; technicians ensured that the daily variation coefficient (VC) was within normal. Operational standards and in vivo VC were lower than 1.5%. Results obtained by DXA are expressed as grams of hydroxyapatite per square centimeter.

Quantitative Ultrasonography Assessment

QUS measurements were performed using a peripheral multisite bone sonometer device (Sunlight Omnisense 8000P; BeamMed Ltd, Tel Aviv, Israel) equipped with a hand-held probe. This probe contains four sets of transducers (2 transmitters and 2 receivers) that produce pulsed acoustic waves at a mean frequency of 1.25 MHz. These generated waves traverse the soft tissue and enter the bone at an expected critical angle. The shortest propagation time of the signal between the transmitter and the receiver is used to calculate the speed of sound (SoS). SoS was measured at two sites on the non-dominant sided distal third of the radius and mid-shaft tibia and was expressed as meter/second.

Repeatable positioning of the probe was guaranteed with the use of simple measuring gauges as instructed by the device's manufacturers. The device was calibrated daily using the manufacturer's verification phantom.

Measurements were performed by staff in each center (COMOP Mexico City, Cuernavaca, and Toluca) previously trained in the QUS method.

Statistical Analysis

Sample size calculation

Sample size was calculated using the correlation formula for a correlation different than zero, assuming alpha of 0.05, and beta of 20%, in order to find at least a relationship of $r=50$, (25%).

These conditions required at least 3,000 subjects.

Considering that we wanted to perform a stratified analysis with three different age groups, we assumed that we needed 9,000 subjects.

The normal distribution of the measured variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test for quantitative variables, as age, weight, height, TBLH, SoS tibia and SoS radius.

Comparisons between men and women of different ages were determined with a “t-test”. We began the preliminary analyses by fitting a locally weighted regression smoothing scatterplot (LOESS) for TBLH and for QUS with age, divided by gender. Based on these curves, we found at least three linear time points of the bone. So, we divided the population in three parts: pediatric (1 – 25 years), adult (25-60 years), and senior (> 60 years).

Correlation analysis were done by using Pearson’s Correlation test, first on total population (all ages) stratified by gender. Then, the analysis was performed on the population divided in three age groups.

Finally, a multiple linear regression model adjusted by age and gender was done in order to calculate the bone behavior and the relationship between possible confounders in each group. (24) All “P values” presented are two sided; $P < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analyses were performed with SPSS 21 for Mac (IBM Corporation, Armonk, NY).

The study was planned and performed according to the guidelines of the Declaration of Helsinki.

All participating research and ethics institutions approved the study protocol. Written informed

consent was obtained from all the adult participants and from the parents or guardians of the pediatric population included in the study.

Results

A total of 9344 volunteers (68.5% female) aged 1 to 90 years were evaluated. All the subjects were divided in three age groups: pediatric, adult and senior population. The complete study population's demographic and anthropometric data are presented in **Table 1**. We found that the BMI increases in the three different groups, from 22.27 to 27.76 kg/m². In contrast, BMD, SoSr and SoSt increased from pediatric to adult population and, in all cases, diminished in the mature population. The observed pattern resembles the bone characteristics during life.

Correlation between DXA and QUS in the whole population

In the bivariate Pearson's correlation, in the whole population, for the correlation between TBLH (g/m²) and SoSr (m/s) r was 0.571 ($p < 0.001$) and the correlation between TBLH and SoSt had $r = 0.533$ ($p < 0.001$). When we stratified by gender, female population had a Pearson correlation between TBLH and SoSr of $r = 0.619$ ($p < 0.001$) and between TBLH and SoSt of $r = 0.515$ ($p < 0.001$). In the male population, Pearson correlation between TBLH and SoSr had $r = 0.574$ ($p < 0.001$) and between TBLH and SoSt of $r = 0.584$ ($p > 0.001$). Scatter plots for total BMD and SoS tibia, for male and female population are presented in the Figure 1. In this comparison we found that the the linear model was better fit.

We found a high correlation between TBLH and SoS in pediatric population, nonsignificant correlation in adult population and low but significant correlation in mature population of $r = 0.389$ in women and $r = 0.098$ in men as is shown in **Table 2**.

With this behavior that resemble the classic shape of the bone accretion, we analyzed the scatterplot of the BMD, SoSt and SoSr vs. age by linear models and by LOESS. **Figure 2.** All LOESS curves look alike, with the classic three different moments.

Confidential - For Review Only

Discussion

We report the largest ever published study that has both DXA and QUS measurements. This sample allow us to divide and compare different values in the correlation between TBLH and QUS in radius and tibia in different age and gender groups. We found differences in correlation values in the three age groups. Because we use the same equipment and the same population, these differences could be due to other causes different to the equipment performance. The main hypothesis is that this differences in correlation values in the three groups are based in the statistically analysis o in the bone properties during life, and not in the DXA or QUS performance. The asseveration that the differences are based on the statistical analysis is because Pearson's correlation assumes linearity changes, therefore, in female pediatric population where the maximal bone accretion occurs, we found a high correlation between TBLH and SoSr ($r=0.732$, $p<0.001$) and TBLH and SoSt ($r=0.60$, $p<0.001$). In the adult female population, where bone accretion reaches a plateau, we found a low and nonsignificant correlation between TBLH and SoSr ($r=0.028$, $p>0.05$) and in the mature female population (older than 60 years), we found a negative correlation between TBLH and SoSr ($r=-0.389$, $p<0.001$) and TBLH and SoSt ($r=-0.338$, $p<0.001$).

In these paper we were able to show that bone behavior, measured either by DXA or QUS, during life is a nonlinear phenomenon, with at least three important time points. In two of them (early life and old age) it does have a linear trend, but in different directions. In pediatric population there is a direct (positive) relationship, in this paper we found that correlation between DXA and QUS adjusted by gender, height, weight and age, have a positive correlation value of $r=0.9$ ($p<0.001$). This results are similar to a study made in children with idiopathic arthritis, where total body and spine DXA were compared to QUS using linear regression

analysis. Spine and total body BMD correlated significantly with tibia SOS (spine: $r = 0.57$, $p < 0.007$; total body: $r = 0.68$, $p < 0.001$). (25) Nevertheless, these values also contrast with the correlation values, studied in pediatric Thai population by Srichan et al, where they found a low correlation between DXA and QUS. (26) This lack of correlation, could be because they only considered a narrow population between 6 to 12 years, and no adjusted analysis were made.

On the other hand, in the mature population we found a nonsignificant correlation of $r=0.03$ and in the senior population we found a negative correlation value of $r= -0.338$. These results are similar to those that were reported by the CaMos. In the Canadian cohort were included population between 30 to 96.8 years, in this study they found that the Pearson correlation between DXA and QUS were negative correlated to age (-0.17 to -0.44 ; $p<0.005$). (27)

We believe that the lack of correlation in the mature population is because in this age there are no changes in the bone (Figure 2), so, there is no linearity, rather than no correlation at all. In contrast in pediatric and in senior population there is a significant and strong correlation because in these both ages there is a linear relationship. In pediatric population there is a direct correlation of 0.919 when adjusted is done and an indirect correlation of -0.47 in senior population. This analysis supports the theory that the correlation between DXA and QUS is age dependent.

Moreover, when we calculated the total correlation, we found a significant correlation value with a fairly good correlation. This value needs to be interpreted carefully, because it only could show the mean correlation value, but not the real value that is quite different in different ages, just like the correlation shown in CaMos study (27) and must take in mind in the different age groups, in order to find a reliable conclusion.

Nonlinearity is a common phenomenon in bone metabolism, with examples like vitamin D, and calcium intake and its relation with BMD.(28) In this paper we found the same nonlinear

phenomenon. There are many publications about the possibilities and limitations of nonlinear phenomena in bone health across the lifetime, which encourage researchers to consider these methods more frequently in studies on bone health and disease.(29)

In order to deal with this problem, we propose age stratification as the best method to study the correlation between DXA and QUS. Based on the results of this paper, and basically in the stratifications we can recommend the use of QUS as a tool to assess fracture risk in addition of other risk factor in senior populations, specially in postmenopausal women where QUS have demonstrated his adequate precision, (30) and in pediatric healthy population with other anthropometric parameters in order to assess the bone health and bone accretion.(31)

In the best of our knowledge, there is any published study that includes a wide age range population like ours. In order to find the best fit in different age and gender strata, we used a very large sample. With this analysis we were able to identify the tree specific times of the bone architecture changes: early life (growing), the adult time (plateau), and the decrease in the old age (specially in woman), that allows us to demonstrate the nonlinear phenomena of bone behavior across lifetime.

Surprisingly LOESS of total bone mineral density by DXA shows similarities with the same comparisons done with the speed of sound by QUS of tibia and the speed of sound by QUS of radius (**Figure 2**). So we can say that SOS resembles bone mineralization during lifetime as well as DXA.

Global correlation

One of the limitations is that this cross-sectional study tries to resemble a cohort that has a lifetime duration. But we believe that there are not any other reliable way to study the bone

behavior during life time.

On the other hand, this type of study can show better and more reliable results of bone characteristics, due to the lack of intervention of the investigators in the measurements. Also, a lifetime cohort study would be unfeasible, so a huge cross sectional study like this is one option to examine bone characteristics during life. The consideration of the same characteristics of the population, with strict inclusion criteria and the ponderation of age in the analysis resembles a longitudinal study. Based on these characteristics we consider this design a longitudinal cross sectional study.

Conclusions

Bone behavior during life time is a nonlinear phenomenon. QUS can demonstrate the biologic bone behavior in the same way as DXA. The differences in the correlation values are due to the effect of the age of the studied population.

Acknowledgements

Financial support for this study was provided by the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) grant (No. 87783), and the Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex) grant (No. 2682/2008).

Danone provided an unrestricted grant for the assessment of the pediatric population in COMOP facilities.

Competing interests

Our manuscript is not a duplicate of any paper previously submitted for publication. All authors take responsibility for this manuscript as well as approve its final form. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

LMS was the main author and the responsible for the article. RRR analyzed the data, wrote the paper, and had responsibility for its final content. IP, PC, JOT, JT and GH assisted with writing and had responsibility for the final content. JSC, JT, JOT and GH participated in research design and execution, as well as in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

LMS want to thanks to Universidad Nacional Autonoma de México (UNAM), Doctorate program in health sciences and CONACyT, for the support as PhD student . This paper is part of the doctorate thesis of RRR in UNAM.

References

1. Carlos F, Clark P, Maciel H, Tamayo JA. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican Social Insurance Health Care System. *Salud pública de México* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Feb 12];51 Suppl 1:S108–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19287884>
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov [cited 2016 Jan 6];4(6):368–81. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7696835>
3. Lu J, Shin Y, Yen M-S, Sun SS. Peak Bone Mass and Patterns of Change in Total Bone Mineral Density and Bone Mineral Contents From Childhood Into Young Adulthood. *J Clin Densitom* [Internet]. 2014 Oct 18 [cited 2016 Feb 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440183>
 4. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Keckskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* [Internet]. Jan [cited 2016 Feb 19];17(2):225–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690232>
 5. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Feb 23];71(3):406–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647962>
 6. Villa P, Lassandro AP, Moruzzi MC, Amar ID, Vacca L, Di Nardo F, et al. A non-invasive prevention program model for the assessment of osteoporosis in the early postmenopausal period: a pilot study on FRAX(®) and QUS tools advantages. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Feb 23];39(2):191–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141076>
 7. Karjalainen JP, Riekkinen O, Töyräs J, Jurvelin JS, Kröger H. New method for point-of-care osteoporosis screening and diagnostics. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2016 Feb 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556741>
 8. Gordon CM. Normal bone accretion and effects of nutritional disorders in childhood. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2003 Mar [cited 2016 Feb 23];12(2):137–43.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737711>

9. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement [Internet]. Jan [cited 2016 Feb 4];17(1):1–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525451>
10. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högler W, Mughal MZ, Schönau E, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom [Internet]. Jan [cited 2016 Feb 23];17(2):281–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656723>
11. Rivas-Ruiz R, Clark P, Talavera JO, Huitrón G, Tamayo JA, Salmerón J. Bone speed of sound throughout lifetime assessed with quantitative ultrasound in a Mexican population. J Clin Densitom [Internet]. Jan [cited 2016 Feb 23];18(1):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565831>
12. Chin K-Y, Ima-Nirwana S. Calcaneal quantitative ultrasound as a determinant of bone health status: what properties of bone does it reflect? Int J Med Sci [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Feb 23];10(12):1778–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3837236&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. McDevitt H, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. Neonatology [Internet]. 2007 Jan [cited 2016 Feb 23];91(1):2–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344646>
14. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. Pediatr Res [Internet]. 2008 Mar [cited 2016 Feb 23];63(3):220–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287958>

15. Xu Y, Guo B, Gong J, Xu H, Bai Z. The correlation between calcaneus stiffness index calculated by QUS and total body BMD assessed by DXA in Chinese children and adolescents. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 Feb 23];32(2):159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695447>
16. Trimpou P, Bosaeus I, Bengtsson B-A, Landin-Wilhelmsen K. High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. *Eur J Radiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Feb 23];73(2):360–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135327>
17. Lee H-D, Hwang H-F, Lin M-R. Use of quantitative ultrasound for identifying low bone density in older people. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2010 Jul [cited 2016 Feb 23];29(7):1083–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587432>
18. Khan KM, Sarafoglou K, Somani A, Frohnert B, Miller BS. Can ultrasound be used to estimate bone mineral density in children with growth problems? *Acta Paediatr* [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 Feb 23];102(9):e407–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23750846>
19. Kiebzak GM, Ambrose CG. Relationship among MRTA, DXA, and QUS revisited. *J Clin Densitom* [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Feb 23];8(4):396–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311423>
20. Dena-Gutiérrez E, Talavera JO, Huitrón-Bravo G, Méndez-Hernández P, Salmerón J. Sweetened beverage consumption and increased risk of metabolic syndrome in Mexican adults. *Public Health Nutr* [Internet]. 2010 Jun [cited 2016 Feb 23];13(6):835–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144256>

21. Denova-Gutiérrez E, Castañón S, Talavera JO, Flores M, Macías N, Rodríguez-Ramírez S, et al. Dietary patterns are associated with different indexes of adiposity and obesity in an urban Mexican population. *J Nutr* [Internet]. 2011 May [cited 2016 Feb 23];141(5):921–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451126>
22. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *South Med J* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Feb 23];97(1):107–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746436>
23. Owner's Manual [Internet]. [cited 2016 Feb 23]. Available from: http://medicaloutfitter.net/wp-content/uploads/2014/09/enCORE_V13.5_EN_English.pdf
24. Palacios-Cruz L, Pérez M, Rivas-Ruiz R, Talavera JO. [From clinical judgment to linear regression model.]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. Jan [cited 2016 Feb 23];51(6):656–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290018>
25. Njeh CF, Shaw N, Gardner-Medwin JM, Boivin CM, Southwood TR. Use of quantitative ultrasound to assess bone status in children with juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *J Clin Densitom.* 2000 Fall;3(3):251-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090232>
26. Srichan W, Thasanasuwan W, Kijboonchoo K, Rojroongwasinkul N, Wimonpeerapattana W, Khouw I, Deurenberg P. Bone status measured by quantitative ultrasound: a comparison with DXA in Thai children. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Oct 28. doi: 10.1038/ejcn.2015.180.
27. Olszynski WP, Adachi JD, Hanley DA, Davison KS, Brown JP. Comparison of Speed of Sound Measures Assessed by Multisite Quantitative Ultrasound to Bone Mineral Density Measures Assessed by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in a Large Canadian Cohort:

- the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Clin Densitom.* 2015 Jun 5. pii: S1094-6950(15)00042-6. doi: 10.1016/j.jocd.2015.04.004.
28. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* [Internet]. 2007 Aug [cited 2016 Jan 18];(158):1–235. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088161>
28. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* [Internet]. 2010 Apr 30 [cited 2016 Jan 22];29(9):1037–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087875>
29. Breitling LP. Calcium intake and bone mineral density as an example of non-linearity and threshold analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Feb 23];26(4):1271–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637058>
30. Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int.* 2001;12(6):456-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446561>
31. Rivas-Ruiz R, Méndez-Sánchez L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Tamayo J, Talavera JO, Huitrón G, Salmerón-Castro J. Comparison of International Reference Values for Bone Speed of Sound in Pediatric Populations: Meta-analysis. *J Clin Densitom.* 2015 Jun 16. pii: S1094-6950(15)00043-8. doi: 10.1016/j.jocd.2015.04.005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088387>

Table 1. Demographic and anthropometric data.

Variable	Total	Pediatric	Adult	Seniors
		(1-25 years)	(25-60 years)	(>60 years)
	n= 9344	n=2879	n=5241	n=1224
Age (years)	39.83 ± 16.9	16.17 ± 6.4	38.78 ± 7.1	61.29 ± 9.1
Weight (Kg)	62.40 ± 18.1	49.08 ± 20.1	68.63 ± 13.6	68.09 ± 12.5
Height (cm)	155.73 ± 18.1	148.54 ± 28.3	160.22 ± 8.7	156.54 ± 8.8
BMI (kg/m ²)	25.94 ± 5.1	22.27 ± 4.5	26.68 ± 4.9	27.76 ± 4.4
TBLH (g/cm ²)	1.11 ± 0.15	1.00 ± 0.18	1.19 ± 0.09	1.09 ± 0.12
SoS Radius (m/s)	3883.83 ± 204	3724.10 ± 202	4017.18 ± 134	3852.19 ± 150
SoS Tibia (m/s)	3743.53 ± 180	3631.74 ± 200	3832.91 ± 131	3728.36 ± 148

BMI= Body Mass Index, TBLH= Total bone mineral density less than head, SoS=Speed of sound. Values are expressed as mean ± standard deviation.

Table 2 Correlation between total DXA and QUS in different age groups.

TBLH and	Total	Pediatric		Adult		Mature	
		Female	Male	Female	Male	Female	Male
SoSr	0.571**	0.732**	0.320 **	0.028	0.018	-0.389**	-0.098*
SoSt	0.533**	0.600**	0.365 **	0.016	-0.003	-0.338**	-0.082*

** . Pearson correlation value of $p < 0.01$ (bilateral).

* . Pearson correlation value of $p < 0.05$ (bilateral).

TBLH = Total body less head bone mineral density (g/cm^2), SoS=Speed of Sound (m/s).

For Review Only

Table 3 Multivariate analysis of the correlation between DMDt (g/cm²) by DXA and SoSr (m/s) by QUS, adjusted for the main confounder variables.^b

Group	Gender	R	R ²	Standard Error
Pediatric	Men	.909	.827	.07680
	Women	.919	.845	.06349
Adult	Men	.460	.211	.08818
	Women	.506	.256	.07144
Aged	Men	-.457	.209	.09428
	Women	-.676	.457	.07685

a. Dependent Variable: TBLH (g/cm²)

b. Adjusted by Height, weight and age (years).

For Review Only

