



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

DISMINUCIÓN DEL POTENCIAL DE CRECIMIENTO DEBIDO AL
SOBREPESO Y OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
MEXICANOS.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. MARÍA JOSÉ MIER PRADO

TUTOR:

DRA. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA



Ciudad de México, Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



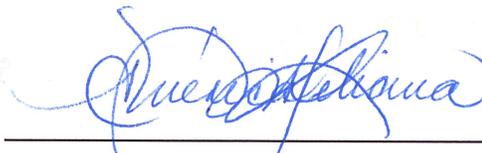
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. América Liliana Miranda Lora
Tutora de tesis
Investigador en Ciencias Médicas C
Unidad de Investigación en Medicina Basada en Evidencias
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Miguel Klünder Klünder
Tutor de tesis
Subdirector de Gestión de la Investigación
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

Para Alejandra, Jesús, Sofía, Jesús, Amparo y Elisa, por su apoyo a lo largo de todos estos años, por siempre darme ánimos para seguir adelante y por su amor cuando más lo necesite.

CONTENIDO

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	7
Generalidades del crecimiento en la edad pediátrica	7
Patrones normales de crecimiento	7
Edad ósea.....	8
Métodos de evaluación de la edad ósea	8
Predicción de estatura	11
ANTECEDENTES.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
General.....	18
Específicos	18
HIPÓTESIS.....	18
METODOLOGÍA	18
Diseño de estudio	18
Población de estudio.....	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de exclusión.....	19
Criterios de eliminación	20
Definición de variables.....	20
Procedimientos	22
Tamaño muestral.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	25
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	25
CONFLICTO DE INTERÉS	25
FINANCIAMIENTO	26
PRODUCTOS Y FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS	26
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	33

LIMITACIONES	33
CRONOGRAMA.....	34
ANEXOS	35
ANEXO 1. Carta de consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica.....	35
ANEXO 2. Carta de asentimiento para participar en un estudio de investigación médica.....	40
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

Título. Disminución del potencial de crecimiento debido al sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes mexicanos.

Introducción. La estatura es uno de los principales indicadores de salud y la edad ósea (EO), que evalúa la madurez física de los niños, se relaciona con el tiempo de crecimiento y la estatura adulta alcanzada. Se ha observado que los niños mexicanos aceleran su maduración esquelética después de los 10 años y presentan un adelanto en la EO de aproximadamente 1 año al término de la pubertad. Lo anterior reduce su potencial de crecimiento y podría estar relacionado con su condición nutricia, considerando que los niños mexicanos presentan una de las prevalencias más altas de sobrepeso y obesidad infantil.

Objetivo. Evaluar el efecto de la adiposidad sobre la maduración esquelética y el potencial de crecimiento en niños y adolescentes mexicanos.

Métodos. En una primera fase se realizó un estudio transversal analítico en el que se incluyeron 915 participantes de ambos géneros, entre 5 y 19 años, reclutados de escuelas públicas y privadas de la Ciudad de México y Área Metropolitana. Se obtuvo la estatura de los padres y se realizaron mediciones antropométricas a todos los participantes. Adicionalmente se determinó la EO mediante la toma de una radiografía postero-anterior de mano, la cual fue analizada por el método automatizado (BoneXpert). Se construyeron y compararon las curvas de maduración esquelética en función de la edad cronológica (EC), por género y condición nutricia.

En una segunda fase se presentan resultados preliminares del seguimiento de 57 participantes a quienes se les realizaron las mediciones antropométricas y evaluación de la EO 1 año después. Se analizaron los cambios en la condición nutricia, maduración esquelética y predicción de estatura adulta. Aprobación Comité Local: HIM 2017/058/SSA1344.

Resultados. Se observó que los niños con sobrepeso/obesidad presentaron una aceleración en la maduración esquelética a partir de los 7.9 años, alcanzando una EO promedio de 1.8 años mayor que la EC al término de la pubertad; mientras que los niños eutróficos tuvieron una EO menor o igual a la EC hasta los 13.5 años. En el caso de las niñas con sobrepeso/obesidad, la aceleración de la maduración esquelética inicia a los 8 años y presentan una EO promedio de 1.6

años mayor que la EC a los 12.4 años; mientras que las niñas eutróficas tuvieron una EO menor o igual a la EC hasta los 11.5 años. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$).

En la fase de seguimiento, el incremento en la puntuación Z del índice de masa corporal (Z-IMC) no se asoció con cambios significativos en el puntaje Z de talla, pero sí con una disminución en la predicción de estatura ($\beta = -0.92$ cm, $p = 0.017$) y un incremento en la EO en relación con la EC ($\beta = 0.21$ años, $p = 0.031$). Estos efectos se modificaron de acuerdo con la edad de inicio de seguimiento. En los participantes con una $EC < 10$ años, el aumento en el Z-IMC se asoció con un incremento significativo en el puntaje Z de talla ($\beta = 1.42$, $p = 0.002$), con un adelanto en la maduración esquelética (0.32 años, $p = 0.11$) y una reducción en la predicción de talla (-1.42 cm, $p = 0.005$). Por otro lado, en los participantes con una $EO \geq 10$ años, no se observaron cambios significativos en el Z de talla y en la predicción de estatura asociados al incremento en el Z-IMC, pero sí en el adelanto en la maduración esquelética ($\beta = 0.38$ años, $p = 0.024$).

Conclusiones. A pesar de que el sobrepeso y la obesidad ocasionan sobrecrecimiento en la edad pediátrica, el exceso de adiposidad también se asocia con una aceleración en la EO a edades más tempranas y de mayor magnitud que los pacientes eutróficos. Lo anterior tiene un impacto en el potencial de crecimiento, es decir un exceso de peso en la infancia disminuye la estatura adulta esperada.

MARCO TEÓRICO

Generalidades del crecimiento en la edad pediátrica

El crecimiento lineal es un proceso fisiológico complejo y dinámico que inicia desde la fecundación del óvulo y finaliza con la fusión de los cartílagos de crecimiento. Los condrocitos en la placa de crecimiento proliferan y se osifican produciendo la fusión de las epífisis y metáfisis de los huesos largos, a esto se le conoce como maduración ósea. Una vez que finaliza el proceso de osificación se alcanza la talla adulta final.^{1,2}

Al nacimiento, las diáfisis se encuentran osificadas y las epífisis son cartilaginosas, posteriormente comienzan a osificarse con un patrón predecible hasta la edad adulta. Diversos factores extrínsecos e intrínsecos influyen en la maduración esquelética (genéticos, ambientales y hormonales), los cuales varían en cada una de las fases del crecimiento desde el periodo prenatal hasta la adolescencia. De modo que para que un niño alcance su máximo potencial genético, es necesario que su entorno se encuentre en las mejores condiciones. Es por esto que la valoración del crecimiento es uno de los principales indicadores de salud en los pacientes pediátricos.³

Patrones normales de crecimiento

La curva de velocidad de crecimiento que refleja la ganancia anual de estatura en las distintas etapas de la vida de un niño tiene una forma sigmoidea, en la cual se distinguen distintas fases.¹ La primera fase corresponde al crecimiento fetal, que es la etapa de mayor crecimiento en la vida del ser humano y depende de factores como el tamaño uterino y el aporte nutricional por parte de la placenta.

Después del nacimiento, la nutrición continúa siendo un factor importante para el crecimiento y empiezan a tomar importancia los factores genéticos que determinan la velocidad de crecimiento y el ritmo de maduración ósea. Durante esta etapa, se lleva a cabo el fenómeno de canalización, donde el niño establece su propio carril de crecimiento. Posteriormente en la etapa prepuberal, se presenta una desaceleración en la velocidad de crecimiento, la cual se acentúa previo al estirón puberal.

Finalmente, en el estirón puberal podemos distinguir tres variantes de acuerdo con la maduración esquelética: maduradores lentos, maduradores promedio y maduradores rápidos. La combinación entre la magnitud del estirón puberal y la velocidad del cierre de los cartílagos de crecimiento determinará la estatura final. Es decir, un madurador lento, un madurador promedio y un madurador rápido pueden alcanzar la misma talla siempre que exista una compensación entre la magnitud de la velocidad de crecimiento y la maduración esquelética. La estatura casi adulta se alcanza entre los 16 y 17 años de edad ósea (EO) en los hombres y entre los 14 o 15 años de EO en las mujeres, lo que corresponde aproximadamente a los dos años de la menarca en estas últimas.⁴

Edad ósea

La determinación de la EO es una herramienta de apoyo diagnóstico y de seguimiento para distintas enfermedades en la edad pediátrica. A través de imágenes radiológicas se evalúa el desarrollo esquelético y se puede inferir el grado de madurez fisiológica de los niños. La EO es un mejor método de evaluación del desarrollo que la edad cronológica (EC), ya que, por ejemplo, la menarca y el estirón puberal se presentan en un intervalo relativamente pequeño de EO, mientras que estos eventos del desarrollo pueden tener una variabilidad importante en relación con la EC.

De acuerdo con lo anterior, la EO permite evaluar si un paciente tiene una maduración acorde a su EC, si se encuentra avanzada o si está retrasada. Esto sirve de base para la determinación de diagnósticos como pubertad precoz o retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo, entre otros. Adicionalmente, la determinación de la EO es de utilidad para evaluar la predicción de talla e inclusive dirigir el tiempo de inicio y duración de intervenciones endocrinológicas, de ortodoncia y ortopedia.

Métodos de evaluación de la EO

Los métodos clásicos para la evaluación de la EO utilizan imágenes de rayos-X que son comparadas con parámetros de referencia. En la actualidad, los dos métodos más utilizados son los atlas de Greulich y Pyle (G&P)⁵ y el método de Tanner y Whitehouse (TW).⁶

El método de G&P se desarrolló en 1959, tomando como base el estudio de la Fundación Brush (Ohio, 1931-1942), cuyo objetivo era financiar esfuerzos para regular el crecimiento poblacional, con el propósito de que se engendraran niños en condiciones patrimoniales y de salud favorables. En este método se comparan directamente las imágenes radiográficas de las manos de los pacientes con imágenes de referencia y es quizá el procedimiento más empleado por ser rápido y confiable (Figura 1).^{6,7} Se trata de un método relativamente fácil de aprender, que requiere una curva de aprendizaje corta y en la cual se puede obtener una variación intra-observador comparada con expertos.⁶

El método de TW fue desarrollado inicialmente en 1962, utilizando información de niños británicos de nivel socioeconómico bajo. Fue revisado en 1983 (TW2) considerando niños escoceses del mismo nivel socioeconómico y finalmente la última actualización en 2001 (TW3) consideró niños de Estados Unidos.⁸ Estas revisiones han permitido que el sistema se ajuste de acuerdo a los cambios seculares de la población.⁹ Este método evalúa 20 regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés) y cada una de estas se divide en 8 a 9 estadios con puntuaciones numéricas distintas y que al sumarlas se obtiene una puntuación total a partir de la cual se estima la EO (Figura 2). Su complejidad hace que el procedimiento sea tardado, que la curva de aprendizaje sea mayor en relación al método de G&P y que su reproducibilidad tenga variaciones intra-observador de ± 0.54 a ± 0.82 años e inter-observador de hasta 1 año.⁹

Figura 1. Imágenes del atlas de Greulich y Pyle para varones (Tomado de ref.⁵)

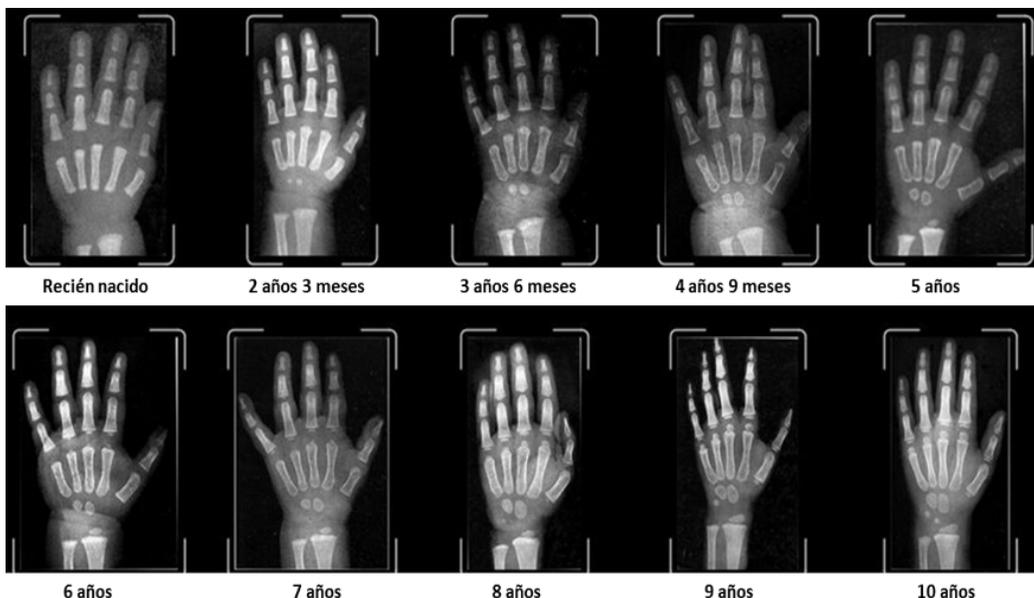
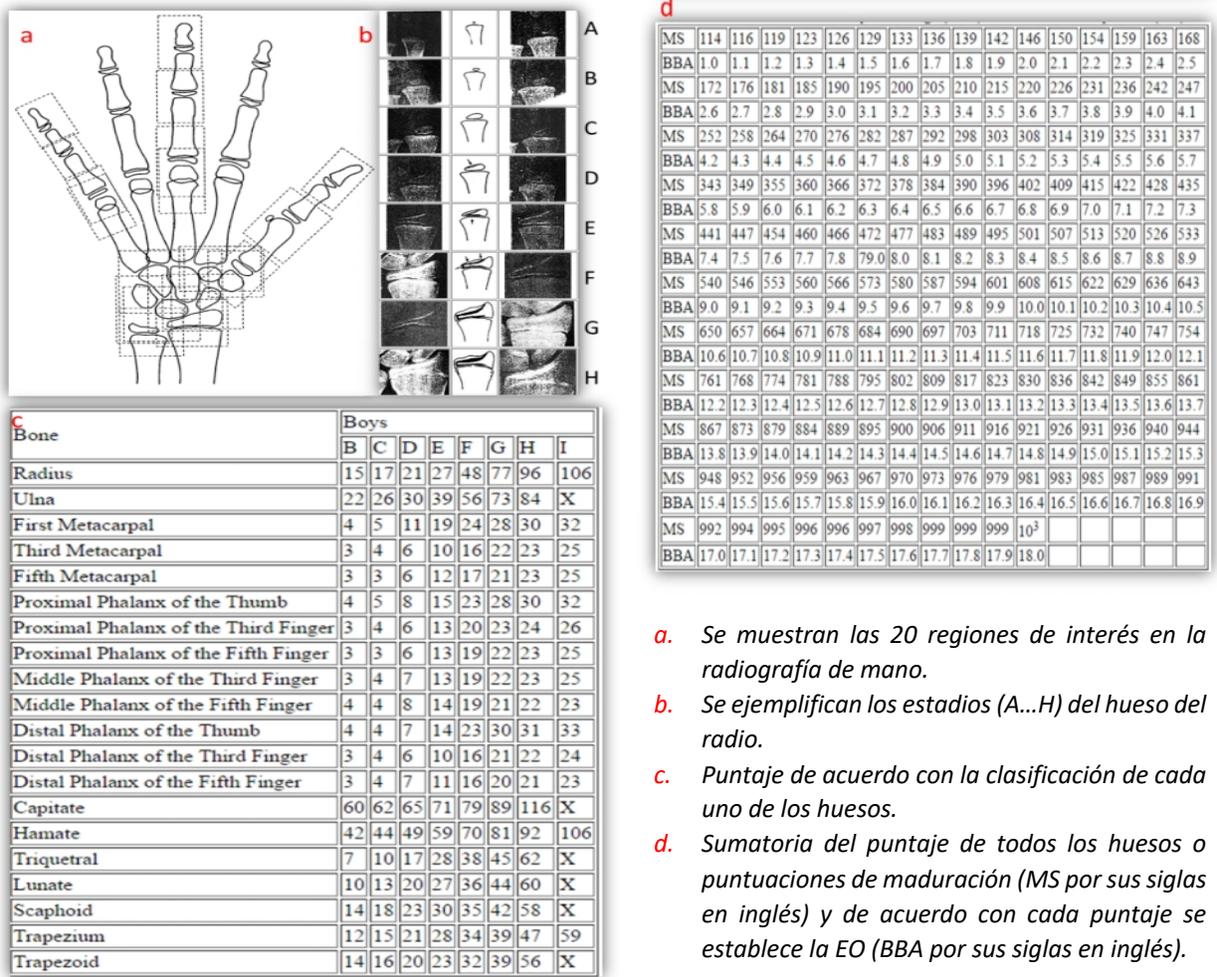


Figura 2. Método de Tanner y Whitehouse para evaluación de la EO (Tomado de ref. ⁸)



- a. Se muestran las 20 regiones de interés en la radiografía de mano.
- b. Se ejemplifican los estadios (A...H) del hueso del radio.
- c. Puntaje de acuerdo con la clasificación de cada uno de los huesos.
- d. Sumatoria del puntaje de todos los huesos o puntuaciones de maduración (MS por sus siglas en inglés) y de acuerdo con cada puntaje se establece la EO (BBA por sus siglas en inglés).

Con el desarrollo tecnológico, se han creado métodos automatizados para la determinación de la EO con el objetivo de reducir la variabilidad en las observaciones. Uno de ellos es el programa BoneXpert desarrollado en Dinamarca.¹⁰ Este método ha sido validado en niños europeos caucásicos, caucásicos americanos, afro-americanos, hispanos y asiáticos.¹¹⁻¹³ La herramienta permite la determinación de la EO en un rango de edad de 2.5 a 18 años para niños y de 2 a 17 años para niñas. El método identifica 15 huesos y analiza la EO en 13 de ellos: *radio*, *ulna* y los *huesos de los dedos 1, 3 y 5*, también conocidos como huesos RUS (**R**adius, **U**lna and **S**hort bones por sus siglas en inglés). En la actualidad el programa utiliza como referencia tanto el método de G&P como el TW para estimar la EO (Figura 3).^{7,8} La determinación automatizada de la EO ha permitido superar algunas de las limitaciones de los métodos tradicionales como: reducir la variabilidad en las observaciones, actualizar la información de acuerdo a los patrones seculares en generaciones más recientes, establecer patrones de referencia de acuerdo al grupo poblacional y reducir los tiempos de lectura de la EO. La exactitud del método ha sido validada

Tabla 1. Métodos de predicción de talla en la edad pediátrica.

Método	Descripción
Talla del adulto proyectada	Este método supone que la desviación estándar de la estatura final es igual a la desviación estándar de la estatura para la edad cronológica en cualquier momento antes de alcanzar la talla final. <i>Fórmula: DE talla final = DE talla para la edad cronológica</i>
Índice de altura potencial	Este método asume que la desviación estándar de la talla final es igual a la desviación de la estatura para la edad ósea. <i>Fórmulas:</i> <i>Edad cronológica ajustada por RUS= 1.428 + 0.714 x RUS + 0.0233 x RUS²</i> <i>Edad cronológica ajustada por G&P= -0.659 + 1.562 x GP -0.0220 x G&P²</i>
Índice de altura potencial modificado (mIPH)	Modificación del índice de altura potencial en donde la edad cronológica se expresa como una función de la edad ósea y posteriormente este método es utilizado en el método de proyección de la talla adulta o su versión modificada. La lectura de la edad ósea se puede realizar mediante el método RUS, así como el método de G&P. <i>Fórmulas:</i> <i>DE talla final = DE de la talla para la edad ósea</i> <i>DE talla final = -0.2 + 0.836 x DE de la talla para la edad ósea por RUS.</i> <i>DE talla final = -0.2 + 0.836 x DE de la talla para la edad ósea. Por G&P.</i>
DE corregida por EO	<i>Fórmula:</i> <i>DE talla final = DE de la talla para edad cronológica – DE de la edad ósea.</i>
Método de Bayley-Pinneau	Este método considera el porcentaje de altura alcanzada de acuerdo con la edad ósea, considerando una edad ósea retrasada o adelantada con diferencias de más de 1 año mediante el método de G&P. <i>Fórmula: Talla= [talla actual /% talla adulta alcanzada] x100</i>
Tanner-Whitehouse	Se basa en ecuaciones de regresión. Fue publicado por primera vez en 1975 con revisión en 1983 para niños con tallas muy bajas o altas (MarkI) y en la última versión Mark II en el que se incluyeron incrementos de talla y maduración ósea. Calcula la estatura final utilizando los coeficientes de regresión para cada grupo de edad. <i>Fórmula: Talla adulta = a1 talla + b1 edad cronológica + c1 edad ósea Tanner Whitehouse + k1.</i>
Roche-Wainer-Thissen	Utiliza longitud, peso, talla media de los padres (o talla media poblacional) y edad ósea según el método de G&P utilizando coeficientes de correlación específicos para edad y género, existiendo calculadoras en línea para su determinación.

DE: desviación estándar; RUS: radio, ulna y huesos cortos; G&P: Greulich & Pyle.

Como se puede observar, la mayoría de los métodos utilizan medidas objetivas como la talla del paciente y sus padres, la EC y el sexo; sin embargo, casi todos ellos también consideran la determinación de la EO, por lo que los hace susceptibles a la subjetividad en su interpretación.¹⁶

El programa BoneXpert ha incorporado la tecnología de una lectura automatizada de la EO en los modelos de predicción de talla, considerando que el 74% de la variación en la talla adulta es producida por la relación entre la EO y la EC.¹⁶ Además de la maduración esquelética, el modelo considera la estatura actual del paciente, la estatura de los padres, la edad de la menarca en

mujeres y el peso en hombres. La capacidad del modelo para predecir la talla adulta ha sido evaluada en estudios longitudinales en los que se compara con la medición de la estatura en la edad adulta (estándar de oro de la predicción de talla).¹⁶ Los estudios que han evaluado esta herramienta para predicción de talla se han hecho en población europea sana y en niños con talla baja idiopática, reportándose un error cuadrático medio entre 2.7 cm y 4.71 cm.¹⁶⁻¹⁹

ANTECEDENTES

Se han descrito diferencias raciales en la maduración esquelética. En un estudio realizado en Los Ángeles, EUA, en el que se evaluó la EO mediante el programa BoneXpert, se observó un patrón de maduración esquelética similar en población de origen hispano y asiático. En estos grupos, conforme a lo establecido en la escala de G&P, la EO es muy similar a la EC hasta los 10 años (valores cercanos al "0") y posteriormente se observa una aceleración de 0.4 años previo a la pubertad. Por el contrario, las diferencias más notorias son en comparación a la población afroamericana, en quienes la fase de aceleración se presenta a una menor edad.¹³

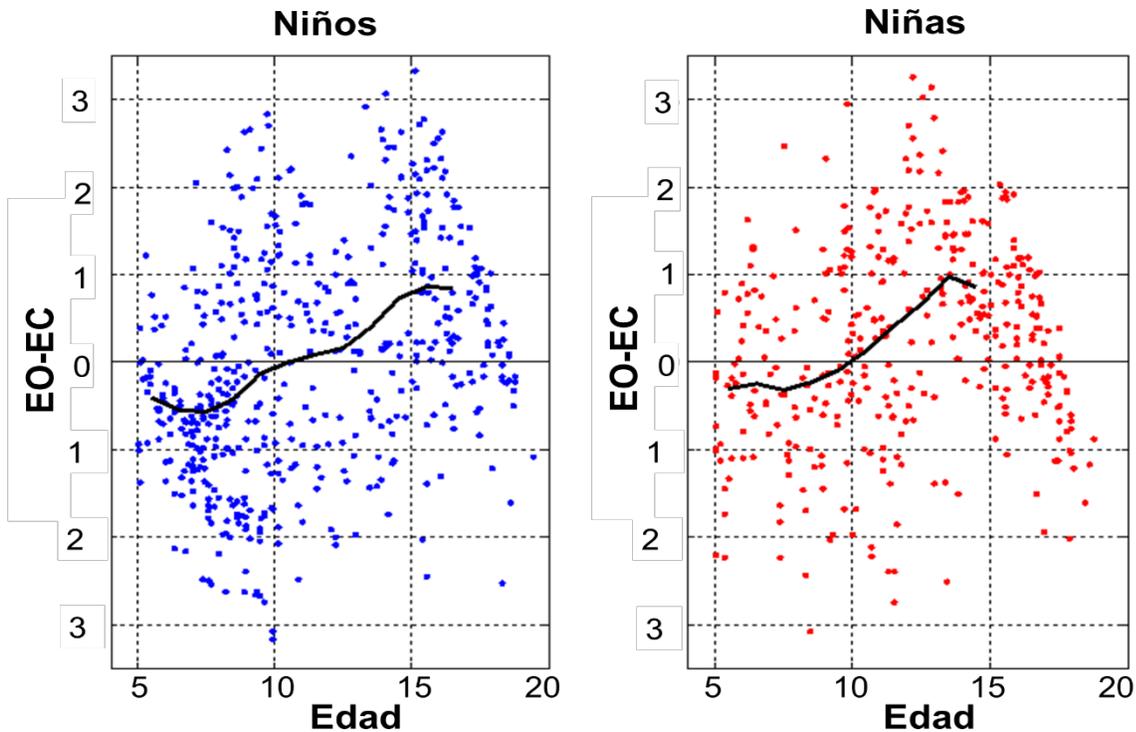
Recientemente se han descrito curvas de referencia de EO en niños mexicanos.²⁰ Como se puede observar en la Figura 4, los niños mexicanos tuvieron una EO similar a la EC hasta los 10 años de edad; sin embargo, en edades posteriores se observó una aceleración en la EO, encontrándose casi 1 año adelantada en comparación a la EC al término de la pubertad, lo que concuerda con los datos observados en población hispana en el estudio de Los Ángeles.^{13,20} Esta aceleración en la maduración esquelética podría estar contribuyendo a la menor estatura de los mexicanos en comparación con población caucásica.

La maduración esquelética está determinada por *factores intrínsecos* o propios del individuo y *factores extrínsecos* que estimula, modifican y contribuyen al proceso de desarrollo. Todos estos factores actúan en conjunto y pueden modificar el potencial genético del crecimiento de un individuo.^{21,22}

- **Factores intrínsecos.** Dentro de estos se encuentran *factores genéticos* que determinan las potencialidades de un individuo, *factores hormonales* los cuales contribuyen al crecimiento y desarrollo puberal, así como la presencia de *enfermedades* que pueden modificar las capacidades físicas de las personas.

- **Factores extrínsecos.** Comprenden factores *medioambientales* y *socioeconómicos* que pueden contribuir a modificar el crecimiento y maduración de los individuos. Entre estos se encuentran condiciones de higiene, alimentación, estado nutricional, actividad física, ambiente familiar, tendencia secular, etc.

Figura 4. Curvas de referencia de EO en niños y adolescentes mexicanos.



Las curvas negras representan el promedio de la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica.

Cada uno de estos factores podría estar contribuyendo al adelanto en la maduración esquelética observada en niños y adolescentes mexicanos. En el presente estudio, estamos interesados en evaluar específicamente si la condición nutricia está contribuyendo a una aceleración en la maduración esquelética en niños y adolescentes mexicanos.

Se ha descrito que el exceso de adiposidad puede acelerar la maduración esquelética y México tiene una de las prevalencias más altas de sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2016), se reporta una prevalencia de sobrepeso y obesidad en preescolares de 5.8% en mujeres y 6.5% en hombres; en escolares del 32.8% y 33.7% respectivamente, mientras que en el grupo de adolescentes es del 39.2% y 33.5%.²³

La asociación entre adiposidad y maduración esquelética ha sido descrita por otros autores. En la Tabla 1 se presentan los estudios que han evaluado esta asociación. Como se puede observar, algunos estudios no comparan sus resultados con población sin sobrepeso u obesidad,²⁴⁻²⁷ los estudios longitudinales son escasos,^{28,29} la mayoría tienen tamaños de muestra pequeño,^{2,24-27,29-31} todos utilizan métodos manuales de lectura de EO susceptibles a sesgos de lectura, la información en población hispana es escasa^{2,29} y no hay información específica para población mexicana. A pesar de lo anterior, la mayoría de los estudios identifican una asociación entre la presencia de sobrepeso/obesidad y el adelanto en la maduración esquelética.

Tabla 2. Estudios que evalúan la asociación entre sobrepeso/obesidad y la maduración esquelética.

Autor (año)	Tamaño de muestra y población de estudio	Condición nutricia de los participantes	Resultados principales
Godfrey D.A. et al. (2016) ²⁴	60 pacientes entre 8-11 años de origen hindú.	Todos los pacientes tenían sobrepeso y obesidad	Se realizó una sola medición de EO de la muñeca y el codo. Se encontró una EO avanzada de 18.1 meses en pacientes con obesidad. La EO sólo se encontró acelerada en pacientes con obesidad. El índice de EO se encontraba más elevado en pacientes con obesidad que con sobrepeso (1.086 vs 0.980).
Klein K.O et al. (2015) ²⁹	167 pacientes entre 3-18 años de origen afroamericano, caucásico e hispano	Se realizó una comparación entre pacientes eutróficos vs obesos	Se realizó un seguimiento por 4 años en la tercera parte de los participantes (33 con obesidad y 20 eutróficos). Los pacientes con obesidad presentaban hasta 6 años de adelanto en EO en comparación con eutróficos.
Lee H.S et al. (2015) ²⁵	93 pacientes pre-púberes de Corea	Todos los pacientes tenían obesidad	Se compararon parámetros bioquímicos de insulina, hemoglobina glucosilada A1c, resistencia a la insulina y condición nutricia entre pacientes con EO avanzada >1 año y EO <1 año. Se realizó una sola medición de EO. Los pacientes con EO >1 año tenían mayores niveles de insulina. La resistencia a la insulina de asoció con EO avanzada (r=0.255, p 0.014).
Sopher A. et al. (2011) ²	132 participantes. 66 pre-púberes, 31 controles y 35 con adrenerca precoz entre 5-9 años de origen afroamericano, caucásico e hispano	Se realizó una comparación entre pacientes con adrenerca precoz vs sanos y posteriormente entre pacientes con obesidad vs eutróficos	Se realizó una sola medición y la presencia de obesidad y sobrepeso se asoció con una EO avanzada, representada por el índice EO/EC 1.17 para pacientes con sobrepeso y obesidad vs 0.816 para eutróficos.
Giuca M.R. et al. (2012) ³¹	50 pacientes pre-púberes de origen italiano	Se realizó una comparación entre pacientes eutróficos vs obesos	Se realizó una sola medición. En pacientes con obesidad se observó un adelanto en la EO de 11.8 ±11.4 meses. Los pacientes con obesidad mostraron mayores diferencias entre EO y EC.

Russell D.L. et al. (2001) ³²	252 pacientes entre 5 y 12 años de origen afroamericano y caucásico	Comparación entre afroamericanos vs caucásicos y entre participantes con obesidad vs eutróficos	Se analizaron pacientes con DXA para evaluar composición corporal. Se hizo una sola medición. La EO fue mayor en afroamericanos (0.8 vs 0.5 años), así como el índice de grasa e IMC. La EO estaba y el Z-IMC presentaron una $r=0.53$, $p<0.001$ y $r=0.24$, $p<0.001$ respectivamente. La EO-EC comparado con el IMC presentó una $r=0.46$ y $p<0.001$.
Pinhas-Hamiel O. et al. (2013) ²⁶	74 pacientes entre 4 y 13 años de origen afroamericano y caucásico	Todos los pacientes tenían obesidad y sobrepeso	Se realizó una sola medición de EO. Se encontró una relación directa entre el IMC y EO, (40% de los niños con EO/EC > 1.21 se encontraron con un IMC-Z ≥ 1.96 vs 20.7% con IMC-Z < 1.96). La relación entre EO avanzada y los niveles de insulina altos eran independientes del IMC, se reporta un riesgo para EO avanzada de 6.8 (IC 95% 1.45-32.1 $p=0.01$)
De Groot C.J. et al. (2017) ²⁷	101 paciente prepúberes y púberes de origen caucásico	Todos los pacientes tenían obesidad	Se encontró asociación fuerte entre IMC y la EO avanzada ($r = 0.55$, $p < 0.001$). En los niños con obesidad existe mayor maduración esquelética y crecimiento lineal ($p=0.55$). No se encontró relación entre los niveles de insulina y EO-EC. Los niños con EO avanzada presentaban mayores niveles de DHEAS. Se realizó una sola medición de EO.
Bueno Lozano M. et al. (1996) ³⁰	86 pacientes prepúberes y púber de España	Se realizó una comparación entre pacientes eutróficos vs obesos	Se realizaron mediciones de pliegues cutáneos. Se realizó una sola medición de la EO. Mediante un análisis de regresión se encontró una relación significativa entre la maduración ósea y el porcentaje de grasa corporal ($p<0.001$), así como una relación entre el incremento de la altura, la aceleración de la EO y los índices de adiposidad ($p<0.001$) en niños con una $R^2=0.52$, $p=0.0004$ y en niñas con una $R^2=0.46$, $p=0.0001$.
Johnson W. et al. (2012) ²⁸	591 pacientes caucásicos en seguimiento desde el nacimiento hasta los 18 años	Se realizó una comparación entre pacientes eutróficos vs obesos	Seguimiento desde el nacimiento hasta los 18 años con IMC, talla, peso y EO. Los niños con sobrepeso y obesidad presentan un aceleramiento en la EO en comparación con eutróficos (0.6 años en hombres y 1.3 años en mujeres). Los pacientes con sobrepeso y obesidad presentan el estirón puberal a los 9 años, mientras que los niños eutróficos lo hacen 11 años en niños y 13 en niñas. No se encontraron diferencias en la talla adulta alcanza a los 18 años en ambos grupos.

*EO: edad ósea; EC: Edad cronológica, IMC: índice de masa corporal, DXA: densitometría dual de rayos X; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a lo previamente reportado, la EO de los niños mexicanos es comparable a la de población anglosajona hasta los 10 años. Posteriormente, la EO se adelanta un año, lo que significa una fusión de los cartílagos de crecimiento y por ende una disminución en el tiempo de crecimiento. Es decir, este adelanto en la EO estaría impactando en la estatura, uno de los principales indicadores de salud, ya que los niños mexicanos estarían dejando de crecer en promedio un año antes que otras poblaciones.

Debido a lo anterior, surge la inquietud de identificar los factores que estarían influyendo en este adelanto en la EO. Dentro de las hipótesis se han propuesto a los factores relacionados con la condición nutricia como modificadores del proceso de crecimiento y desarrollo. Estudios previos han señalado la asociación entre la maduración esquelética y la presencia de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, hasta el momento, no se ha evaluado el impacto del exceso de adiposidad en el potencial de crecimiento de los niños y adolescentes mexicanos.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Existen diferencias en la maduración esquelética en niños y adolescentes mexicanos de acuerdo con su condición nutricia?
- ¿Cuál es el impacto del incremento en la adiposidad medida por el índice de masa corporal (IMC) sobre la maduración esquelética y la predicción de estatura adulta?

JUSTIFICACIÓN

El desconocimiento de los factores potencialmente modificables que podrían estar contribuyendo a una aceleración en la maduración esquelética en niños y adolescentes mexicanos deja descubierta un área de oportunidad para realizar intervenciones que impacten en el crecimiento óptimo de los niños.

El exceso de adiposidad en la edad pediátrica se relaciona con un “sobrecrecimiento”, lo que lleva a la creencia de que los niños obesos serán más altos en la edad adulta. Sin embargo, se espera que los resultados de este estudio identifiquen el tiempo y la magnitud en la que el sobrepeso y

la obesidad afectan la maduración esquelética de los niños mexicanos. Lo anterior ayudará a establecer el efecto de la adiposidad en la estatura y servir de información a la población, así como abrir un área de oportunidad para mejorar el óptimo crecimiento de los niños. Adicionalmente, los resultados podrán dar información útil para los modelos de predicción de estatura adulta en la edad pediátrica.

OBJETIVOS

General

- Evaluar el efecto del sobrepeso y la obesidad sobre la maduración esquelética y la predicción de estatura adulta.

Específicos

- Comparar la maduración esquelética entre niños y adolescentes mexicanos con diferente condición nutricia.
- Evaluar el efecto del cambio en el puntaje Z del IMC (Z-IMC) sobre la maduración esquelética y la predicción de estatura adulta.

HIPÓTESIS

- Los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad tendrán un adelanto en la EO de al menos 1 año en comparación con niños y adolescentes eutróficos.
- El incremento en el Z-IMC acelerará la maduración esquelética (0.3 años) y disminuirá la predicción de estatura (1 cm) en 1 año de seguimiento.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

El presente estudio consta de dos etapas. En la primera, se realizó un estudio transversal analítico para evaluar la maduración esquelética (diferencia entre EO y EC) de acuerdo con la condición

nutricia (eutróficos vs sobrepeso/obesidad). En una segunda fase se realizó seguimiento a 1 año de una submuestra para evaluar el cambio en el Z-IMC y el impacto en la maduración esquelética y la predicción de estatura.

Población de estudio

Niños y adolescentes mexicanos, provenientes de escuelas públicas y privadas de la zona metropolitana del Valle de México.

Criterios de inclusión

- Niños y adolescentes de ambos géneros.
 - Para la primera fase se incluyeron hombres entre 5 y 18 años y mujeres entre 5 y 17 años.
 - Para la segunda fase se incluyeron hombres entre 5 y 15 años y mujeres entre 5 y 13 años (antes de adquirir su talla adulta).
- Nacidos en México con abuelos y padres nacidos en México.
- Que el participante y sus familiares lo refieran como sano.
- Aceptación y firma de las cartas de consentimiento y asentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Enfermedades endocrinas, esqueléticas o crónico-degenerativas, así como síndromes genéticos.
- Que no fuera posible realizar la radiografía de mano (ej. embarazo, amputaciones, falta de cooperación para la toma de la placa).
- Participantes con desarrollo puberal Tanner 2 o mayor cuya EC sea menor a 8 años en el caso de las mujeres y de 9 años en el caso de hombres.
- Participantes con talla <percentil 3 o >percentil 97 de acuerdo con edad y sexo tomando como referencia las gráficas de la CDC (<https://www.cdc.gov/growthcharts/>).
- Participantes con desnutrición (Z-IMC <-1).

Criterios de eliminación

- Que la imagen radiográfica no pudiera ser analizada por el software.
- Que no se tuvieran completas todas las mediciones.

Definición de variables

Edad cronológica

- **Definición operacional.** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la realización del estudio radiológico. Se obtuvo mediante la revisión del expediente clínico y radiológico.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Años.

Talla

- **Definición operacional.** Estatura tomada por medio de un estadiómetro, sin adornos en la cabeza, sin zapatos, con posición erguida, talones juntos y pegados a la pared y con las puntas de los pies ligeramente separadas formando un ángulo de 60° aproximadamente. La cabeza, la parte trasera de los hombros y los glúteos deben tocar la superficie vertical de la pared y se alineó la cabeza conforme al plano horizontal de Frankfurt, formando un ángulo de 90°, manteniendo la vista al frente, los hombros relajados y los brazos a los costados. Se utilizó un estadiómetro de la marca Seca con capacidad de hasta 2 metros y graduación de 1mm.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Metros.

Peso

- **Definición operacional.** Peso tomado mediante una báscula calibrada, con el paciente descalzo y con ropa ligera manteniendo la vista al frente, los hombros relajados y los brazos a los costados.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Kilos.

IMC

- **Definición operacional.** Índice conformado por la relación del peso y talla (peso en kg entre el cuadrado de la talla en metros). Adicionalmente se calculó el puntaje Z de acuerdo con la edad y género, utilizando como referencia los parámetros de la Organización Mundial de la Salud.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Kg/m²

Condición nutricia

- **Definición operacional.** A partir del IMC se calcularon los puntajes Z de acuerdo con la edad y el género, utilizando como referencia los parámetros de la Organización Mundial de la Salud. Se clasificó a los participantes que presentaron puntajes entre -1 y +1 como eutróficos y aquellos con puntajes >+1 con sobrepeso/obesidad.
- **Tipo de variable.** Cualitativa, dicotómica.
- **Unidad de medición.** Eutróficos vs sobrepeso/obesidad.

Edad ósea

- **Definición operacional.** Grado de maduración esquelética obtenido a través de una radiografía anteroposterior contraria a la mano dominante. Las imágenes radiológicas fueron obtenidas en el equipo Siemens, Modelo Multix Pro P., No. Serie 2217 que se localiza en el Departamento de Imagenología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Las imágenes se tomaron con una distancia focal de 1.1m, 50-55 KVp, 2-3 mAs (dosis absorbida promedio de 1.5 cGy/cm²). Las imágenes se digitalizaron a 300 dpi con 12 bits por píxel, en formato DICOM y fueron analizadas mediante el método automatizado BoneXpert.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Años.

Talla blanco familiar

- **Definición operacional.** Cuando los padres acudieron al hospital acompañando a sus hijos, se corroboró la estatura utilizando la técnica de medición descrita en los niños. En los casos en que esto no fue posible se obtuvo mediante interrogatorio directo. Se obtuvo el promedio de estatura de los padres y se restaron 6.5 cm en el caso de niñas y se sumaron 6.5 en el caso de niños.

- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Metros.

Predicción de talla

- **Definición operacional.** Pronóstico de estatura realizado mediante el análisis de variables clínicas. Se obtuvo mediante la herramienta automatizada BoneXpert utilizando tanto el algoritmo de referencia para población hispana como para población mexicana.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Centímetros.

Velocidad de crecimiento

- **Definición operacional.** Incremento de estatura por unidad de tiempo. Se obtuvo anualizando la diferencia de la estatura final menos la estatura inicial durante el tiempo de seguimiento.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Centímetros/año

Velocidad de edad ósea

- **Definición operacional.** Incremento de la edad ósea por unidad de tiempo. Se obtuvo anualizando la diferencia de la lectura final de la EO menos la lectura inicial de la EO durante el tiempo de seguimiento.
- **Tipo de variable.** Cuantitativa, continua.
- **Unidad de medición.** Años de EO/año

Procedimientos

Los participantes fueron reclutados de escuelas públicas y privadas de la Ciudad de México y zona metropolitana. Se les explicó el propósito del estudio y se les invitó a acudir al Hospital Infantil de México Federico Gómez en donde se realizaron los siguientes procedimientos:

- Se solicitó la firma de las cartas de consentimiento y asentimiento informado (Anexos 1 y 2).
- Se obtuvieron datos sociodemográficos, así como información acerca de antecedentes médicos y de desarrollo puberal.

- Personal estandarizado realizó las mediciones antropométricas y un médico evaluó el desarrollo puberal de acuerdo con la escala de Tanner.
- Se realizó la medición de la estatura de los padres y cuando esto no fue posible se recabó la información por interrogatorio.
- Los participantes fueron trasladados al Departamento de Imagenología para la realización de una radiografía anteroposterior de la mano no dominante y las imágenes fueron grabadas de manera digital en formatos DICOM.
- Las radiografías fueron analizadas de forma automatizada mediante el programa BoneXpert. A partir de esta lectura se obtuvo la diferencia entre la EO y la EC.
- Se entregó un reporte a cada participante con la imagen impresa de la radiografía y la información de la EO obtenida por BoneXpert. En el reporte se incluyó la valoración de la EO y la predicción de talla considerando la estatura del participante, la estatura de los padres y la EO.
- Adicionalmente, a cada participante se le otorgó orientación nutricional con base a los resultados de los datos antropométricos y en los casos en los que se identificaron alteraciones fueron referidos al centro de salud correspondiente.
- Se contactó a los participantes en los que había pasado 1 año de la medición previa para repetir los procedimientos previamente descritos para la fase de seguimiento (casos consecutivos).

Tamaño muestral

Para la primera fase del estudio se incluyeron al menos 30 participantes por cada grupo etario (intervalos de 1 año) y género (n=870 participantes). Debido a que el reclutamiento de la muestra fue de base poblacional, se esperaba identificar al menos 261 participantes con sobrepeso u obesidad de acuerdo con la prevalencia reportada de las Encuestas Nacionales de Salud de alrededor del 30%.²³

De acuerdo con un análisis preliminar, se esperaba que por cada punto de incremento en el Z-IMC se presentaría un incremento de 0.3 años en la diferencia entre la EO y la EO. Por lo anterior, para la segunda fase del estudio se ha propuesto una muestra de al menos 140 participantes para el seguimiento a un año. En el presente documento se presentan resultados preliminares del seguimiento de 57 niños y adolescentes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas de los participantes, que se expresan como número y frecuencias para las variables categóricas y, medias y desviaciones estándar (DE) para las continuas.

El puntaje Z del IMC (Z-IMC) de cada participante se estimó utilizando el programa WHO AnthroPlus como referencia, de acuerdo con la edad y el género. Se clasificó a los participantes en 2 grupos: a. Eutróficos Z-IMC entre -1 y +1 y b. Sobrepeso/obesidad si el Z-IMC ≥ 1 .

Se realizó un diagrama de dispersión de la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica, por género; y se graficó la media de estas diferencias mediante curvas suavizadas con periodos de 2 años de acuerdo con la condición nutricia y el género.

En los participantes de la submuestra de la segunda fase de seguimiento, se compararon las diferencias en las variables del potencial de crecimiento (velocidad de crecimiento, maduración esquelética y predicción de talla) entre aquellos participantes que tuvieron un incremento en el Z-IMC y aquellos en los que se mantuvo o tuvieron una disminución. El efecto del cambio en el tiempo del Z-IMC sobre la predicción de estatura y la maduración esquelética (diferencia de la EO-EC) se analizó mediante un modelo de regresión de series de tiempo (datos tipo panel), utilizando un estimador de mínimos cuadrados generalizado con un modelo de efectos aleatorios para estimaciones de regresión intermedia. Los datos se ajustaron por edad y género. Valores de $p < 0.05$ fueron tomados como estadísticamente significativos. El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico STATA SE v.12.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación, este estudio se considera con riesgo mínimo, ya que se realizó la toma de una imagen de rayos X, motivo por el cual se solicitó la firma de las cartas de consentimiento y asentimiento informado (Anexos 1 y 2).

La exposición total a rayos X para la evaluación de la EO, corresponde de acuerdo con la edad de los participantes entre 0.1 a 0.15 μ Sv aproximadamente, lo que equivale a aproximadamente 30 min de radiación ambiental. Se tomaron precauciones para evitar la participación de mujeres con posibilidad de embarazo preguntando la fecha de última menstruación y vida sexual activa.

En aquellos pacientes en quienes se identificaron alteraciones en las mediciones, se realizó la referencia al centro de salud correspondiente.

El protocolo cuenta con registro y aprobación por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de la Institución (HIM 2017/058/SSA1344).

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Las intervenciones realizadas en este estudio no generaron residuos peligrosos biológicos infecciosos. Sin embargo, en el proyecto se obtuvieron fuentes de radiación debido a la toma de imágenes de rayos X. Las radiografías fueron tomadas en el Departamento de Imagenología del Hospital Infantil de México Federico Gómez que cuenta con los requisitos técnicos para las instalaciones, responsabilidades sanitarias, especificaciones técnicas para los equipos y protección radiológica en establecimientos de diagnóstico médico con rayos X de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-229-SSA1-2002.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionados con el presente estudio.

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo tuvo financiamiento de Fondos Federales con registro HIM 2017/058/SSA1344.

PRODUCTOS Y FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

La presentación de esta tesis forma parte del proceso de grado de Especialidad en Pediatría de la Dra. María José Mier Pardo. La alumna participó en la búsqueda de la literatura e integración de la evidencia sobre la asociación de maduración esquelética y obesidad. Colaboró en el reclutamiento y mediciones de los participantes, así como en la integración de las bases de datos. Participó en la interpretación de los resultados y la elaboración del presente documento.

RESULTADOS

En la primera fase del estudio, se incluyeron 915 participantes de ambos sexos, cuyas características generales se resumen en la Tabla 3. Se obtuvo participación de pacientes pre-púberes y púberes y la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 36.9%.

Tabla 3. Características generales de los participantes (n=915).

Hombres n (%)	525	(57.8)
Edad (años)*	11.5 ±	3.9
Edad ósea G&P (años)*	11.6 ±	4.3
Prepúberes n (%)	435	(47.9)
Estatura (cm)*	143 ±	19.8
IMC (kg/m²)	19.7 ±	4.6
Sobrepeso/obesidad n (%)	335	(36.9)

**Valores expresados en media ± DE*

En la Figura 5, se observan las curvas de maduración esquelética por género y condición nutricia. Cuando la EO es acorde a la EC la diferencia entre ambos es de cero. En los niños se puede observar que aquellos con sobrepeso u obesidad la EO es mayor que la EC a partir de los 8 años; mientras que en los pacientes eutróficos la EO es menor a la edad cronológica hasta los 13.5 años. Al término de la pubertad, la diferencia entre los grupos fue de una EO 1.8 años mayor a la EC en los pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con los pacientes eutróficos. En las niñas se observa un patrón similar, pero de menor magnitud. Aquellas participantes con

sobrepeso u obesidad muestran una EO mayor a la EC a partir de los 8 años, mientras que aquellas eutróficas tienen una EO menor a la EC hasta los 12.4 años. Al término de la pubertad la diferencia es de una EO 1.6 años mayor que la EC en las pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con las eutróficas. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Figura 5. Curvas de EO en niños y adolescentes mexicanos con distinta condición nutricia acorde al Z-IMC.

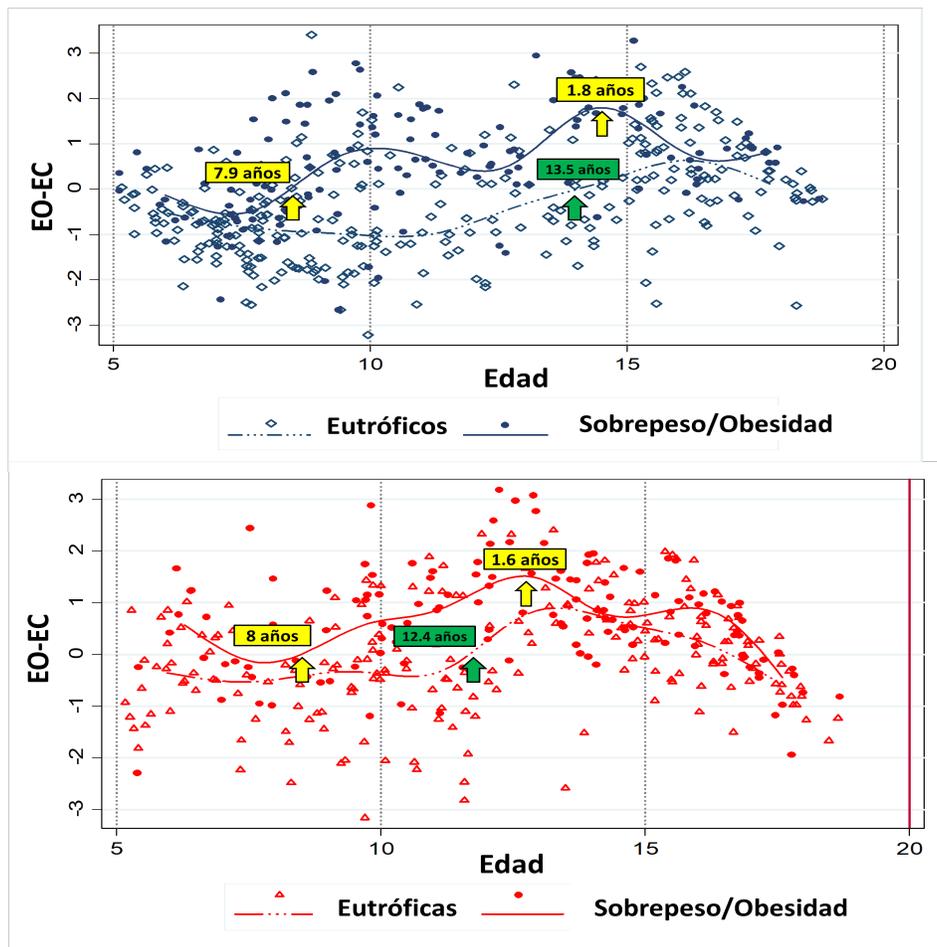


Gráfico superior: hombres; gráfico inferior: mujeres.

En la segunda fase se completó el seguimiento de un año de 56 participantes, en los cuales se evaluó velocidad de crecimiento, velocidad de progresión de la EO, cambio en la diferencia entre la EO y la EO y puntaje Z de talla, así como en la predicción de estatura. En relación con esta última, se evaluó la predicción de talla utilizando tanto parámetros de referencia en población

hispana como el modelo específico en población mexicana, observándose resultados similares en ambos.

Se encontró que 28 participantes incrementaron su Z-IMC, mientras que 28 lo mantuvieron o incluso disminuyó. Se observó tendencia de una mayor velocidad de crecimiento y mayor velocidad de progresión de la EO por año calendario de seguimiento y una reducción en la predicción de estatura en los pacientes que incrementaron su Z-IMC; sin embargo, no se alcanzó significancia estadística (Tabla 4). En el análisis estratificado por grupos etarios se observó que aquellos participantes menores de 10 años de EC y que incrementaron su Z-IMC, mostraron una mayor velocidad de maduración esquelética (0.48 años más, $p=0.025$) y reducción en la predicción de estatura (-2 cm menor, $p=0.001$) en comparación con los participantes que mantuvieron o disminuyeron su Z-IMC. En el grupo de mayores de 10 años de EC, se observó una mayor VC en el grupo que incrementó su Z-IMC (2.82 cm/año más, $p=0.031$), sin observarse diferencias en las otras características.

Finalmente, en el análisis de regresión lineal (Tabla 5), se observó que por cada unidad de incremento en el Z-IMC la predicción de estatura disminuye 0.9 cm ($p=0.016$), mientras que la EO progresa 0.21 años más rápido ($p=0.031$) independientemente de la EC y el sexo. En el análisis estratificado se observó que en los menores de 10 años el incremento de una unidad de cambio en el Z-IMC produce un incremento en el puntaje Z de talla de 1.42 cm ($p=0.002$), pero con una disminución de 1.4 cm en la predicción de talla ($p=0.005$), además de una progresión de 0.32 años en la maduración esquelética ($p=0.011$). Por otra parte, en los mayores de 10 años no se observó una asociación significativa en la predicción de estatura y puntaje Z de talla, pero sí en el incremento en la maduración esquelética con una progresión de 0.38 años de la EO en relación a la EC ($p=0.024$).

Tabla 4. Diferencias en variables relacionadas con el potencial de crecimiento entre los participantes que incrementaron su Z-IMC en comparación con los que mantuvieron o disminuyeron su Z-IMC.

	Incremento en el Z-IMC		Sin cambios o disminución en Z-IMC		
	n=28		n=28		p
TODOS LOS PARTICIPANTES	Media	DE	Mean	DE	
Velocidad de crecimiento (cm/año)	5.85	± 2.52	4.56	± 2.70	0.069
Velocidad de edad ósea (años de EO/año calendario)	1.25	± 0.63	0.92	± 0.67	0.061
Δ Diferencia EO-EC (años)	0.34	± 1.23	0.18	± 1.44	0.657
Δ predicción estatura referencia hispanos (cm)	-0.55	± 2.21	0.41	± 1.56	0.068
Δ predicción estatura referencia mexicanos (cm)	-0.24	± 2.13	0.66	± 1.44	0.070
Δ Z-talla	0.10	± 0.36	0.02	± 0.33	0.346
PARTICIPANTES MENORES DE 10 AÑOS					
	n=16		n=16		
Velocidad de crecimiento (cm/año)	6.50	± 1.07	6.35	± 0.99	0.693
Velocidad de edad ósea (años de EO/año calendario)	1.36	± 0.61	0.88	± 0.54	0.025*
Δ Diferencia EO-EC (años)	-0.03	± 1.22	-0.19	± 1.12	0.710
Δ predicción estatura referencia hispanos (cm)	-0.94	± 2.20	1.15	± 0.93	0.002*
Δ predicción estatura referencia mexicanos (cm)	-0.79	± 2.07	1.23	± 0.88	0.001*
Δ Z-talla	0.13	± 0.20	0.18	± 0.18	0.413
PARTICIPANTES MAYORES DE 10 AÑOS					
	n=12		n=12		
Velocidad de crecimiento (cm/año)	4.98	± 3.55	2.16	± 2.35	0.031*
Velocidad de edad ósea (años de EO/año calendario)	1.10	± 0.65	0.97	± 0.84	0.666
Δ Diferencia EO-EC (años)	0.84	± 1.09	0.67	± 1.71	0.779
Δ predicción estatura referencia hispanos (cm)	-0.02	± 2.20	-0.58	± 1.72	0.489
Δ predicción estatura referencia mexicanos (cm)	0.51	± 2.05	-0.09	± 1.72	0.446
Δ Z-talla	0.08	± 0.52	-0.21	± 0.36	0.136

EO: edad ósea; EC: edad cronológica, Δ: diferencia entre la medición inicial y final.

Tabla 5. Efectos en variables relacionadas con el potencial de crecimiento por unidad de cambio en el Z-IMC.

	β	IC95%		p
		Inf	Sup	
TODOS LOS PARTICIPANTES*				
Predicción de estatura referencia hispanos (cm)	-0.90	-1.63	-0.16	0.016
Predicción de estatura referencia mexicanos (cm)	-0.92	-1.68	-0.17	0.017
Diferencia EO-EC (años)	0.21	0.02	0.41	0.031
Z-talla	0.22	-0.81	1.27	0.666
MENORES DE 10 AÑOS**				
Predicción de estatura referencia hispanos (cm)	-1.42	-2.40	-0.44	0.005
Predicción de estatura referencia mexicanos (cm)	-1.39	-2.34	0.43	0.004
Diferencia EO-EC (años)	0.32	0.07	0.56	0.011
Z-talla	1.42	0.54	2.30	0.002
MAYORES DE 10 AÑOS**				
Predicción de estatura referencia hispanos (cm)	-0.01	-1.30	1.27	0.983
Predicción de estatura referencia mexicanos (cm)	-0.03	-1.29	1.23	0.958
Diferencia EO-EC (años)	0.38	0.05	0.72	0.024
Z-talla	0.04	-2.06	2.14	0.970

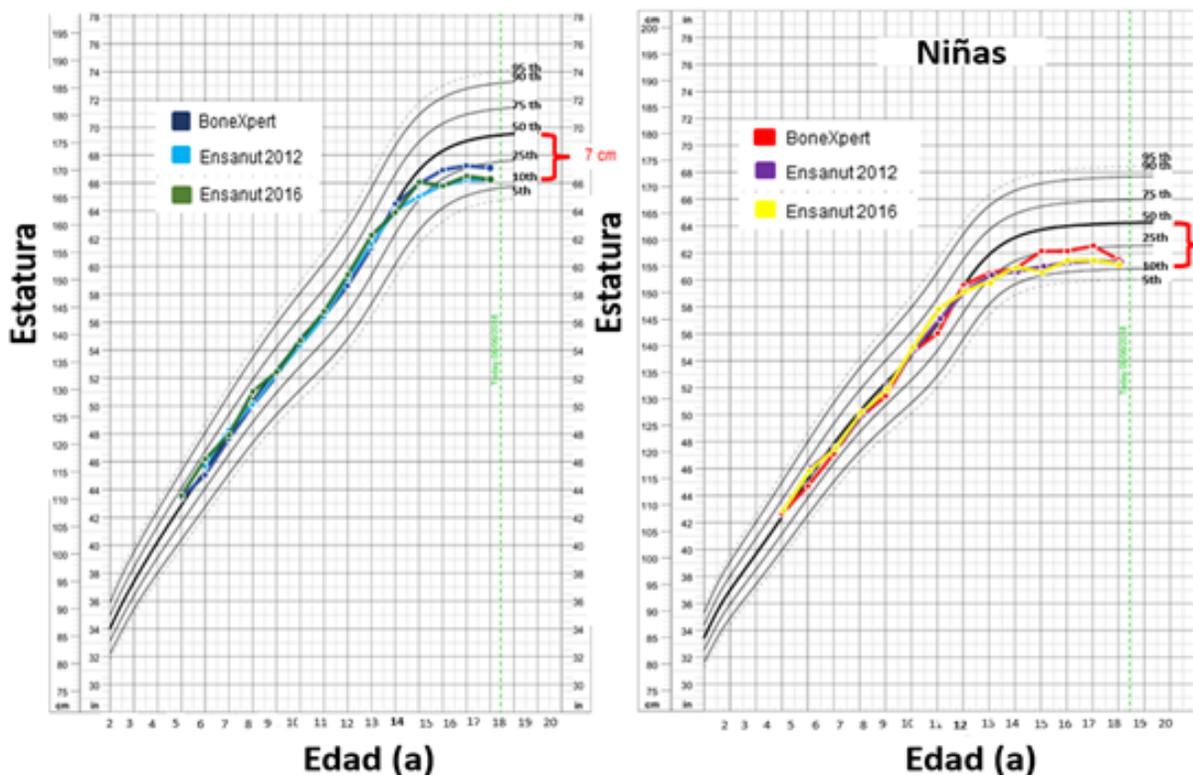
*Ajustado por edad cronológica y sexo. **Ajustado por sexo.

DISCUSIÓN

La información obtenida en este estudio resulta relevante ya que identifica el impacto del sobrepeso y la obesidad (uno de los principales problemas de salud pública en nuestra población), sobre el potencial de crecimiento (uno de los principales indicadores de salud).

En los últimos años, hemos observado que el promedio de estatura de los niños mexicanos (incluyendo los participantes de este estudio) es cercana al percentil 50 de acuerdo con las gráficas de la CDC (Centers for Disease Control). Sin embargo, al término de la etapa del crecimiento, el promedio de estatura se encuentra entre percentil 10 y percentil 25. En la Figura 4 se muestra de manera gráfica este patrón en donde se plotean los promedios de estatura de niños y adolescentes mexicanos de regiones urbanas de acuerdo con los datos de las encuestas nacionales de salud (ENSANUT) de los años 2012 y 2016, así como las obtenidas de los participantes del presente estudio.

Figura 6. Promedio de estaturas en ENSANUT 2012, ENSANUT 2016 y de los participantes del presente estudio en relación con las gráficas de la CDC.



Si bien la estatura promedio de los niños mexicanos es menor a la de los caucásicos, esta brecha se incrementa al término de la pubertad. De acuerdo con lo identificado por nuestro grupo de investigación, lo anterior puede ser explicado por una aceleración en la maduración esquelética de niños mexicanos después de los 10 años de edad, etapa en la cual los cambios de la pubertad ya se consideran normales.²⁰ Es decir, el adelanto en la EO en niños mexicanos estaría impactando en uno de los principales indicadores de salud que es la estatura, ya que estos estarían dejando de crecer en promedio un año antes que otras poblaciones. Esta observación lleva a la inquietud de identificar factores que estén explicando este fenómeno y sobre los cuáles se pueda intervenir.

En el presente estudio corroboramos la observación de que el sobrepeso y la obesidad en la edad escolar ocasiona también un sobrecrecimiento lineal, lo que hace pensar que estos niños pueden llegar a ser más altos en comparación con los niños eutróficos.²⁷ Sin embargo, este sobrecrecimiento va acompañado también de una aceleración en la maduración esquelética, lo

que reduce el tiempo de crecimiento y finalmente esto reduce la talla final alcanzada. Nuestros resultados señalan que los niños con sobrepeso u obesidad aceleran su maduración esquelética 5.6 años antes que los niños eutróficos, mientras que las niñas lo hacen 4.4 años antes. Esta asociación de sobrepeso y EO avanzada ha sido reportada previamente. Algunos autores han identificado una EO avanzada entre 11.8 y 18.1 meses en pacientes con obesidad.^{24,31} Estudios han reportado una correlación positiva entre el IMC y la EO ($r=0.46$ a $r=0.55$).^{27,32} Por su parte, Klein y cols.,²⁹ identificaron que los pacientes con obesidad presentaban hasta 6 años de adelanto en la EO en comparación con niños eutróficos. Resultados en el mismo sentido fueron descritos por Sopher A y cols.,² quienes reportan que los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen una relación EO/EC de 1.17 mientras que esta relación es de 0.816 en niños eutróficos. Pinhas y cols.,²⁶ reportaron que el sobrepeso y la obesidad en la infancia incrementan 6.8 veces el riesgo de adelanto en la EO (IC95% 1.4532.1).

Se han evaluado diversos mecanismos para explicar la relación entre adiposidad y maduración esquelética. La resistencia a la insulina²⁵, así como los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato²⁷ han sido algunos de los factores asociados.

Existen pocos estudios que evalúen el cambio en la condición nutricia en el tiempo y el efecto sobre variables relacionadas con el potencial de crecimiento.^{29,30} Nuestros resultados señalan una tendencia clara de que el incremento en el Z-IMC puede reducir la predicción de estatura en una magnitud clínicamente significativa (disminución de aproximadamente 1 cm por cada unidad de cambio en el Z-IMC durante 1 año de seguimiento). Esta observación de la relación entre el incremento de estatura durante la edad escolar, la aceleración en la EO y los índices de adiposidad concuerda con lo reportado previamente por Bueno y cols.³⁰ Sin embargo, en un estudio longitudinal realizado por Johnson y cols.,²⁸ se encontró que los niños con sobrepeso y obesidad presenta una aceleración en la EO en comparación con los niños eutróficos (0.6 años en hombres y 1.3 años en mujeres), así como un adelanto en el estirón puberal, pero sin que esto afectara talla adulta alcanzada.²⁸

A la fecha, la evidencia no es suficiente sobre la asociación de exceso de adiposidad y la predicción de estatura o la talla final alcanzada, siendo ésta una de las fortalezas de nuestro estudio. Sin embargo, nuestros resultados dejan interrogantes para estudios futuros como el identificar el efecto en la predicción de estatura al reducir el Z-IMC, la evaluación de efectos diferenciales de acuerdo con la edad de inicio del sobrepeso u obesidad, así como el efecto real

hasta alcanzar la talla adulta (estándar de oro) y no solamente mediante modelos de predicción que pueden ser susceptibles de error.

CONCLUSIONES

A pesar de que el sobrepeso y la obesidad ocasionan sobrecrecimiento en la edad pediátrica, el exceso de adiposidad también se asocia con una aceleración en la EO a edades más tempranas y de mayor magnitud que los pacientes eutróficos. Lo anterior tiene un impacto en el potencial de crecimiento, ya que el sobrepeso u obesidad reducen la predicción de la estatura adulta esperada. Es decir, un exceso de peso en la infancia se reflejaría con una menor talla en la edad adulta.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio es que solamente se incluyeron niños y adolescentes de la Ciudad de México y Área Metropolitana, por lo que la muestra puede no ser representativa de toda la República Mexicana. Sin embargo, consideramos que estos resultados pueden tener aplicabilidad en nuestra población, ya que la información previa existente sobre la maduración esquelética y la adiposidad proviene de otros grupos étnicos o de poblaciones con características diferentes a las nuestras.

Otra de las limitantes es el tamaño de muestra en la fase de seguimiento. Se requiere un mayor número de participantes en la fase longitudinal para poder establecer el impacto de los cambios en el Z-IMC sobre la maduración esquelética y la predicción estatura. Una mayor inclusión de pacientes permitiría realizar análisis estratificados de acuerdo a la condición nutricia al inicio del seguimiento y el desarrollo puberal.

La estatura de los padres fue requerida para la determinación del pronóstico de estatura adulta por lo que otra de las limitantes fue el no poder corroborar la talla parental en todos los casos. Sin embargo, los sesgos en la estimación de la estatura parental no fueron diferenciales entre la predicción inicial y la predicción final de la estatura adulta.

Como otra limitante se encuentra la evaluación del sobrepeso u obesidad mediante el Z-IMC, ya que se ha reportado que este índice antropométrico puede no clasificar correctamente la adiposidad cuando se compara con métodos directos como la densitometría dual de rayos X.

Finalmente, las estimaciones de la estatura adulta a través de modelos de predicción pueden ser susceptibles de error, por lo que se requieren estudios de mayor tiempo de seguimiento que evalúen el impacto con el estándar de oro que sería la estatura adulta alcanzada.

CRONOGRAMA

	Mar 2017- Sept 2017	Sept 2017 Mar 2018	Mar 2018 Sept 2018	Sept 2018 Mar 2019	Mar 2019 Abril 2019	Mayo 2019
Elección del tema	X	X				
Búsqueda bibliográfica	X	X				
Elaboración del protocolo	X	X				
Estandarización de la técnica		X	X	X		
Somatometría de los pacientes			X	X		
Seguimiento de los pacientes			X	X		
Análisis de datos				X	X	
Discusión y conclusiones del trabajo de investigación					X	X
Entrega tesis						X

ANEXOS



ANEXO 1. Carta de consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica.

Título del protocolo: “Validación de un método para la determinación automatizada de edad ósea y obtención de parámetros de referencia de radiogrametría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos”.

Investigador principal: Dra. América Liliana Miranda Lora.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Estamos invitando a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo analizar si un programa de cómputo llamado BoneXpert® ayuda a los médicos a evaluar mejor la maduración del esqueleto de los niños (edad ósea).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evaluación de la edad ósea de los niños y adolescentes es de utilidad para detectar condiciones como la pubertad precoz o retrasos en el crecimiento y desarrollo. Adicionalmente, la edad ósea sirve de herramienta para predecir cuál es la estatura que alcanzarán los niños cuando sean adultos. Habitualmente esta valoración se realiza mediante la toma radiografías las cuales posteriormente son interpretadas por especialistas. Dado que se trata de un método que depende de la subjetividad del observador, se ha observado que inclusive expertos a nivel mundial pueden tener errores de lectura de hasta 6-12 meses. Por lo anterior, se ha diseñado un programa de cómputo en Europa llamado BoneXpert® que realiza la interpretación de las radiografías de una forma automatizada disminuyendo así los errores de precisión. Si bien este programa ha sido validado en Europa, se ha señalado que la maduración del esqueleto de niños mexicanos puede ser diferente, motivo por el cual se desea evaluar si este método es útil en nuestra población.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar, requerimos que su hijo(a) acuda al hospital para los procedimientos que a continuación le explicamos:

1. Se le realizarán algunas preguntas sobre sus datos generales, enfermedades que padezca y medicamentos que recibe.
2. Se tomará el peso y estatura de su hijo, así como la estatura de papá y mamá.
3. Se les realizará una radiografía de una de sus manos para evaluar la maduración de sus huesos, lo que se conoce como edad ósea. Este estudio dura pocos segundos y será analizado posteriormente por médicos expertos, así como por el programa de cómputo BoneXpert®.
4. La imagen digitalizada será enviada vía electrónica a la Dra. América Liliana Miranda Lora, Investigadora en Ciencias Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, quien realizará el procesamiento digital para la lectura de la edad ósea. Se generará un documento con los datos de los participantes (nombre, edad, estatura del participante, talla de los padres y predicción de estatura) y con la imagen de la radiografía.
5. Se entregará una hoja impresa con los resultados obtenidos a cada uno de los participantes.

POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Su hijo(a) obtendrá como beneficio el resultado de sus estudios. El análisis de la radiografía de su mano mediante el programa de cómputo BoneXpert®, permitirá evaluar la maduración del esqueleto de su hijo(a) (edad ósea), lo que será de utilidad para estimar su crecimiento y establecer un pronóstico sobre la probable estatura que alcanzará en la edad adulta.

Se espera que como beneficio adicional se den a conocer los resultados del estudio para identificar si el programa BoneXpert® ayuda a dar un mejor seguimiento a los niños y adolescentes de nuestro país.

POSIBLES RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Debido a que se realizará una radiografía de mano, es necesaria la exposición a rayos X, la cual es mínima y equivale a 30 min de radiación ambiental, por lo que no causa daño. Es importante advertir que **NO PUEDEN PARTICIPAR MUJERES QUE PUEDAN ESTAR EMBARAZADAS**, ya que la exposición a los rayos X podría ser perjudicial.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide NO participar, su decisión será respetada y no afectará su relación con el personal del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto genere ninguna repercusión.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y se garantizará su privacidad. El equipo de investigadores y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud, como monitores, comité de ética y autoridades regulatorias sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs de lunes a viernes con la Dra. América Lilitiana Miranda Lora en la Unidad de Investigación en Medicina Basada en EVIDENCIAS, al teléfono al teléfono 52289917 ext. 4319.

ACLARACIONES

- Usted no pagará por la realización de la radiografía ni por el reporte que se generará.
- No recibirá ningún pago por su participación.
- Usted podrá solicitar más información durante el estudio en el momento que lo requiera.

Si usted está de acuerdo en que su hijo(a) participe, le solicitamos anote sus datos y firme el siguiente consentimiento:

Yo, _____,
acepto que de forma voluntaria, mi hija _____
participe en el estudio de investigación. He leído de forma cuidadosa este documento y entiendo
todo lo que implica. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden
ser publicados o difundidos con fines científicos. Se me ha asegurado que los resultados serán
utilizados únicamente con los fines propuestos en esta investigación y serán confidenciales.

Nombre y Firma del padre o tutor

Fecha

Nombre y Firma del Testigo 1

Fecha

Dirección _____

Relación con el participante _____

Nombre y Firma del Testigo 2

Fecha

Dirección _____

Relación con el participante _____

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He _____ explicado _____ al
Sr(a). _____ la naturaleza
y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica
su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si

tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del investigador

Fecha



ANEXO 2. Carta de asentimiento para participar en un estudio de investigación médica

Título del protocolo: “Validación de un método para la determinación automatizada de edad ósea y obtención de parámetros de referencia de radiogrametría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos”.

Investigador principal: Dra. América Liliana Miranda Lora.

Te estamos invitando a participar en un estudio de investigación en el que se busca evaluar un programa de cómputo llamado BoneXpert® que ayuda a revisar los huesos de los niños y predecir la estatura que alcanzarán cuando sean adultos.

En caso de que aceptes participar te pediremos lo siguiente:

1. Contestar algunas preguntas sobre tu historia médica.
2. Mediremos tu estatura y tu peso.
3. Te realizaremos una radiografía para evaluar los huesos de tus manos. Para este estudio te pediremos que coloques tu mano en una placa y se dirigirá una luz hacia tu mano como si fuera una fotografía. Este estudio dura segundos y no te causará daño o dolor.

Al final de estudio, escribiremos un reporte sobre los resultados que encontramos. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo, nosotros seguiremos atendiéndote.

Si decides participar te pedimos que a continuación escribas tu nombre y firma.

Firma y nombre del paciente

Fecha

Nombre y Firma del Testigo 1

Fecha

Dirección _____

Relación con el participante _____

Nombre y Firma del Testigo 2

Fecha

Dirección _____

Relación con el participante _____

Nombre y Firma del investigador

Fecha

BIBLIOGRAFÍA

1. Gregory JW. Physiology of normal growth. *Paed Child Health* 2009;19:236-40.
2. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2011;19:1259-64.
3. Medina M, Martin B, López JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin* 2014;12:275-83.
4. Pozo J. Crecimiento normal y talla paja. . 2015;14:411.e1 – .e23.
5. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford: Stanford University Press, 2nd ed.; 1971.
6. van Rijn RR, Thodberg HH. Bone age assessment: automated techniques coming of age? *Acta Radiol* 2013;54:1024-9.
7. Thodberg HH, Jenni OG, Ranke MB, Martin DD. Standardization of the Tanner-Whitehouse bone age method in the context of automated image analysis. *Ann Hum Biol* 2012;39:68-75.
8. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N (2001) *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult Height (TW3 Method)*. WB Saunders, London.
9. Ahmed ML, Warner JT. TW2 and TW3 bone ages: time to change? *Arch Dis Child* 2007;92:371-2.
10. Thodberg HH. Clinical review: An automated method for determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2239-44.
11. Martin DD, Deusch D, Schweizer R, Binder G, Thodberg HH, Ranke MB. Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature. *Pediatr Radiol* 2009;39:598-07.
12. van Rijn RR, Lequin MH, Thodberg HH. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. *Pediatr Radiol* 2009;39:591-7.
13. Thodberg HH, Savendahl L. Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. *Acad Radiol* 2010;17:1425-32.
14. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Verlinde F, Rooman R. Validation of Prediction Models for Near Adult Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with Growth Hormone: A Belgian Registry Study. *Horm Res Paediatr* 2016;86:161-8.
15. Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child* 1983;58:767-76.
16. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4868-74.
17. Thodberg HH, Neuhof J, Ranke MB, Jenni OG, Martin DD. Validation of bone age methods by their ability to predict adult height. *Horm Res Paediatr* 2010;74:15-22.
18. Unrath M, Thodberg HH, Schweizer R, Ranke MB, Binder G, Martin DD. Automation of bone age reading and a new prediction model improve adult height prediction in children with short stature. *Horm Res Paediatr* 2012;78:312-9.
19. Martin DD, Schittenhelm J, Thodberg HH. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. *Pediatr Radiol* 2016;46:263-9.

20. Miranda-Lora AL, Espinosa-Espíndola M, López-González D, Sánchez-Curiel M. Reference Values of Automated Bone Age and Bone Health Index for Mexican Children and Adolescen. *Horm Res Paediatr* 2018;Suppl 1:108.
21. Gómez C ADe, al. Valoración de la maduración biológica: usos y aplicaciones en el ámbito escolar. *Rev Andal Med Deporte* 2013;6:2:10.
22. Rogol AD, Clark Pa Fau - Roemmich JN, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity.
23. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, et al. [Overweight and obesity in children and adolescents, 2016 Halfway National Health and Nutrition Survey update]. *Salud publica de Mexico* 2018;60:244-53.
24. Godfrey DA, Umapathy P, Latha R, Elayaraja S, Shilpa SM, Srinivasan V. Association of bone age with overweight and obesity in children in the age group of 8 to 11 years. *IJCP* 2016;6:788-94.
25. Lee HS, Shim YS, Jeong HR, Kwon EB, Hwang JS. The Association between Bone Age Advancement and Insulin Resistance in Prepubertal Obese Children. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2015;123:604-7.
26. Pinhas-Hamiel O, Benary D, Mazor-Aronovich K, et al. Advanced bone age and hyperinsulinemia in overweight and obese children. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2014;20:62-7.
27. de Groot CJ, van den Berg A, Ballieux B, et al. Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr* 2017;87:254-63.
28. Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, Czerwinski SA, Towne B, Demerath EW. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *International journal of obesity (2005)* 2012;36:535-41.
29. Klein KO, Newfield RS, Hassink SG. Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:311-8.
30. Bueno M, Sarria C, Bueno M. Estudio de la madruación ósea en niños obesos aragoneses de ambos sexos. *An Esp Pediatr* 1996 1996;45:29-32.
31. Giuca MR, Pasini M, Tecco S, Marchetti E, Giannotti L, Marzo G. Skeletal maturation in obese patients. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 2012;142:774-9.
32. Russell DL, Keil MF, Bonat SH, et al. The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children. *The Journal of pediatrics* 2001;139:844-8.