



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

Departamento de Enseñanza

Tesis para obtener el título de especialista en
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica:

**“La asociación entre la densidad mineral ósea valorada por el software BoneXpert
y las fracturas de extremidades superiores en niños: un estudio de casos y
controles”.**

Presenta:

Dra. Claudia Ivette Hernández Zendejas

Asesoras de tesis:

Dra. America Liliana Miranda Lora y
Dra. Laura Margarita Sánchez García.

Ciudad de México, 2018.



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.

Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruiz.

Jefe de Enseñanza del Centro Médico ABC.

Dr. Marco Antonio Téliz Meneses.

Profesor Titular del Curso de Especialización de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.
Jefe del Departamento de Radiología e Imagen.
Campus Observatorio.

Dr. Manuel Guerrero Hernández.

Profesor Adjunto del Curso de Especialización de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dra. America Liliana Miranda Lora

Asesor de tesis
Endocrinóloga pediatra. Miembro de la sociedad medica del CM ABC.

Dra. Laura Margarita Sánchez García.

Asesor de tesis
Médico Adscrito de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dra. Paola González Balboa.

Sinodal.
Médico Adscrito de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dr. Jonathan Salazar Segovia

Sinodal.
Médico Adscrito de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Contenido

I. Resumen	5
II. Antecedentes.....	6
III. Introducción.....	6
IV. Métodos de evaluación de la edad ósea.....	7
IV.I.Método de Greulich y Pyle.....	7
IV.II.Método de Tanner y Whitehouse	8
IV.III.Método automatizado BoneXpert	9
V. Validación de la edad ósea mediante el método automatizado BoneXpert	12
VI. Curvas de referencia de la edad ósea automatizada en distintos grupos poblacionales	13
VII. Aplicabilidad de la determinación automatizada de edad ósea en trastornos del crecimiento	14
VIII. Validación del modelo de predicción de talla del método BoneXpert.....	14
IX. Determinación de radiogramametría mediante BoneXpert.. ..	15
X. Planteamiento del problema	18
XI. Justificación	19
XII. Objetivos	19
XII.I. General.....	19
XII.II.Específicos.....	20
XII.III.Secundarios.....	20
XIII. Hipótesis	20
XIV. Metodología	21
XIV.I. Diseño del estudio	21
XIV.II. Población	21

XIV.III. Criterios de selección.....	21
XIV.IV. Criterios de inclusión	21
XIV.V. Criterios de exclusión	22
XV. Cálculo del tamaño de muestra	23
XVI. Muestreo.....	24
XVII. Procedimientos.....	25
XVIII. Especificaciones para la toma de las imágenes radiológicas y la interpretación de la edad ósea	28
XIX. Plan de análisis de datos	32
XX. Limitaciones del estudio.....	34
XX.I. Consideraciones éticas	35
XX.II. Consideraciones de bioseguridad	36
XX.III. Conflicto de interés	36
XXI. Resultados.....	37
XXII. Discusión.....	38
XXIII. Conclusiones.....	40
XXIV. Bibliografía.....	41

I. Resumen

Título. Validación de un método para la determinación automatizada de edad ósea y obtención de parámetros de referencia de radiogramametría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos

Introducción. La evaluación de la edad ósea de forma manual, mediante la comparación visual de las imágenes radiográficas con patrones de referencia en un atlas, es un método subjetivo para determinar la maduración esquelética y por tal motivo está sujeta a variabilidad inter e intra- observador. En un esfuerzo por limitar esta variabilidad, se ha diseñado un método automatizado mediante un programa de cómputo (BoneXpert), que permite estimar la edad ósea con una menor variabilidad, así como proporcionar datos acerca del grosor cortical y la mineralización ósea (radiogramametría). Debido a que se ha observado variabilidad en estos parámetros en distintos grupos étnicos, resulta de interés establecer parámetros de referencia en nuestra población.

Objetivos. Validar la herramienta BoneXpert para la determinación automatizada de edad ósea y obtención de parámetros de referencia para radiogramametría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos.

Metodología. Se trata de un estudio transversal analítico, en el que se propone incluir 1,100 niños sanos entre 5 y 19 años de edad, que forman parte del protocolo “*Determinación de valores de referencia de composición corporal en población pediátrica de la Ciudad de México*”, con registro HIM 2015-055. Estos pacientes son sometidos a una evaluación médica para determinar su estado de salud y dentro de los estudios que se les realizan se determina la composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA), considerado el estándar de oro para evaluar la densidad mineral ósea.

Adicionalmente el método automatizado evaluará la radiogramametría metacarpiana y obtendrá un índice de salud ósea (BHI, por sus siglas en inglés). Se pretende obtener parámetros de referencia del BHI en niños sanos y correlacionar los datos con los obtenidos en la densitometría. Estos datos podrán ser utilizados en estudios futuros para su validación en escenario de enfermedades óseas.

Plan de análisis. Se realizará un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes. La comparación entre los métodos manuales y automatizados se realizará mediante un análisis de varianza y se

determinará la exactitud del método con respecto a la lectura manual ideal (promedio de los tres evaluadores). Se evaluará la concordancia entre el método manual y el automatizado mediante gráficos de Bland-Altman. Se elaborarán curvas suavizadas de referencia con media y desviación estándar, evaluando la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica por grupo etario. Adicionalmente se realizarán curvas de referencia para los resultados del BHI y se analizará su correlación con los resultados del DEXA.

Conclusiones. En conclusión, una combinación de valoración con Bonexpert y medidas metacarpianas mejora la predicción de fracturas de muñeca y antebrazo en niños. Esto sugiere que la baja masa ósea cortical como trabecular es un factor de riesgo para fracturas de muñeca y antebrazo en niños pero no en otras fracturas de extremidades superiores. La magnitud de esta asociación es algo más débil que en los adultos, pero sugiere que la optimización de la masa ósea apropiada para la edad disminuirá el riesgo de fractura en los niños.

II. Antecedentes

La evaluación de la edad ósea de forma manual, mediante la comparación visual de las imágenes radiográficas con patrones de referencia en un atlas, es un método subjetivo para determinar la maduración esquelética y por tal motivo está sujeta a variabilidad inter e intra- observador. En un esfuerzo por limitar esta variabilidad, se ha diseñado un método automatizado mediante un programa de cómputo (BoneXpert), que permite estimar la edad ósea con una menor variabilidad, así como proporcionar datos acerca del grosor cortical y la mineralización ósea (radiogrametría).

III. Introducción

La determinación de la edad ósea 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 edad ósea es un mejor método de evaluación del desarrollo que la edad cronológica, ya que por ejemplo, la menarca y el estirón puberal se presentan en un intervalo relativamente pequeño de edad ósea, mientras que estos

eventos del desarrollo pueden tener una variabilidad importante en relación a la edad cronológica.

De acuerdo a lo anterior, la edad ósea permite evaluar si un paciente tiene una maduración acorde a su edad cronológica, si se encuentra avanzada o si está retrasada, sirviendo 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 edad ósea 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.

IV. Métodos de evaluación de la edad ósea

Quizá el estándar de oro ideal para evaluar la maduración esquelética sería la observación directa a través de los tejidos. Dado que lo anterior no es factible, se utilizan imágenes indirectas obtenidas mediante rayos-X, sin embargo, su interpretación depende en parte de la subjetividad del evaluador. En 1898 (tres años después del descubrimiento de los rayos-X por Röntgen), Jon Poland, un cirujano ortopeda, publicó el primer atlas de edad ósea. Posteriormente se desarrollaron parámetros de referencia más confiables y en la actualidad los dos métodos más utilizados son los atlas de Greulich y Pyle y el método de Tanner y Whitehouse.¹

IV.I. Método de Greulich y Pyle

Este método fue desarrollado en 1959, tomando como base el estudio de la Fundación Brush realizado entre 1931 y 1942 en Ohio, con el objetivo de financiar esfuerzos para regular el crecimiento poblacional con el propósito de que se engendraran niños en condiciones patrimoniales y de salud favorables. Es quizá el método más empleado por ser rápido y confiable, en el cual las imágenes radiográficas de las manos de los pacientes, son comparadas directamente con imágenes de referencia (Figura 1).^{2, 3} 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.¹

A pesar de que se ha demostrado su utilidad, existen inconvenientes para su uso en la práctica clínica. Uno de ellos es la falta de estandarización acerca del peso que se le da a la valoración de cada hueso, por ejemplo, algunos le dan un peso importante a los huesos del carpo, mientras que otros los ignoran. Otro de los inconvenientes está en

relación a la población a partir de la cual se obtuvieron los parámetros de referencia (niños blancos, bajo condiciones óptimas de crecimiento para el estilo de vida de hace más de ocho décadas). Cuando se comparan estos parámetros de referencia en otros grupos étnicos de generaciones más recientes, se encuentran variaciones importantes. Esto ha puesto en duda la aplicabilidad del método, lo cual puede repercutir en decisiones clínicas que requieren una valoración precisa de la edad ósea.⁴

IV.II. Método de Tanner y Whitehouse

Este método fue desarrollado inicialmente en 1962 utilizando información de niños británicos de nivel socioeconómico bajo. Fue revisado en 1983 (Tanner y Whitehouse-2) considerando niños escoceses del mismo nivel socioeconómico y finalmente la última actualización en 2001 (Tanner- Whitehouse-3) consideró niños de Estados Unidos.⁵ Estas revisiones han permitido que el sistema se ajuste de acuerdo a los cambios seculares de la población.⁶

El método de Tanner y Whitehouse evalúa 20 regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés) de la mano (Figura 2a). El desarrollo de cada ROI es dividido en 8 a 9 estadios, de la letra "A" a la "I" (Figura 2b) y se otorga una puntuación numérica a cada estadio (Figura 2c). La suma de todas las ROIs permite obtener una puntuación de maduración y estimar la edad ósea correspondiente (Figura 2d). Su complejidad hace que el procedimiento sea tardado, que la curva de aprendizaje sea mayor en relación al método de Greulich y Pyle y que su reproducibilidad tenga variaciones intra-observador de ± 0.54 a ± 0.82 años e inter-observador de hasta 1 año.⁶



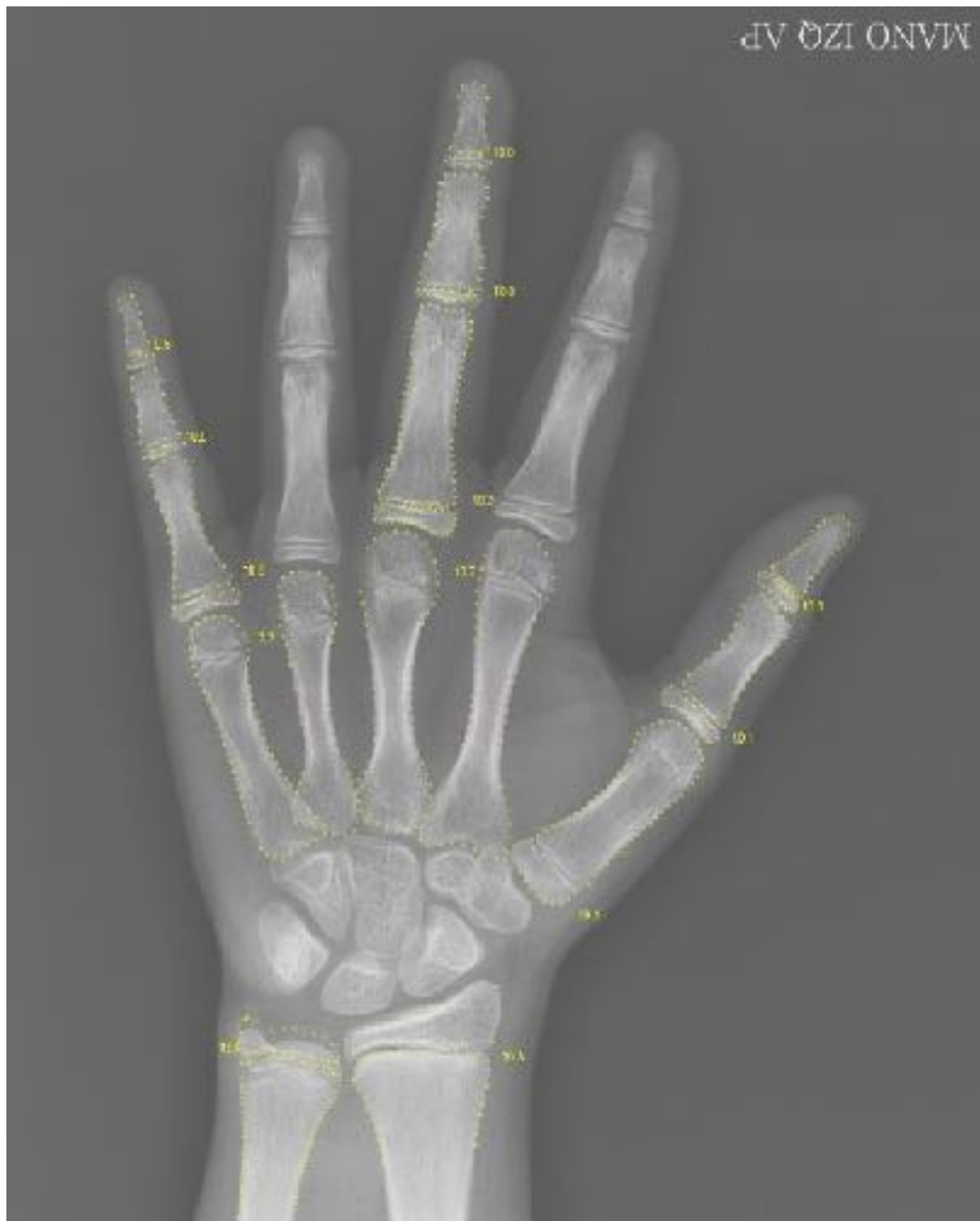
IV.III. Método automatizado BoneXpert

De acuerdo a lo descrito previamente, los métodos manuales tradicionales tienen dos grandes inconvenientes:

1. Presentan una considerable variabilidad en su determinación debido a la subjetividad en la interpretación de las imágenes.⁸ Se han estimado variaciones inter-observador de 0.45 a 0.83 años entre expertos.¹ Adicionalmente, los métodos manuales disponibles no aportan valores equivalente entre ellos (IC95% 2.28 a -1.5 años).
2. Requieren versiones específicas y actualizaciones de acuerdo a las variaciones étnicas y tendencias seculares.⁸

En atención al primer punto, se han diseñado métodos automatizados para la determinación de la edad ósea, con el objetivo de reducir la variabilidad en las observaciones. Uno de ellos es el programa BoneXpert desarrollado en Dinamarca⁹, siendo el método de interés en el presente protocolo. Este método ha sido validado en niños europeos caucásicos, caucásicos americanos, afro- americanos, hispanos y asiáticos.¹⁰⁻¹² La herramienta permite la determinación de la edad ósea en un rango de edad de 2.5 a 17 años para niños y de 2 a 15 años para niñas. El método identifica 15 huesos (Figura 3) y analiza la edad ósea en 13 de ellos: *radio*, *ulna* y *los huesos de los dedos 1, 3 y 5*, también conocidos como huesos RUS (*Radius, Ulna and Short bones* por sus siglas en inglés). En la actualidad el programa utiliza como referencia tanto el método de Greulich y Pyle como el de Tanner y Whitehouse para estimar la edad ósea.^{5, 7}

Figura 3. Determinación automatizada de edad ósea en una niña mexicana de 8.0 años con pubertad precoz mediante el método de BoneXpert. Las flechas en amarillo señalan los puntos que delimitan los 15 huesos identificados por el método. El método determinó una edad ósea Greulich y Pyle 10.25 años y por Tanner Whitehouse de 10.12 años. Las flechas en rosa señalan los puntos para evaluar la radiogramametría.



BoneXpert utiliza tres pasos en la reconstrucción de la imagen:

1. Inicia con un algoritmo de reconstrucción ósea de los 15 huesos mediante un modelo generativo para la formación de imágenes artificiales pero realistas para reproducir la forma y densidad de los huesos. En este primer paso se rechazan imágenes que presenten anomalías óseas importantes o posiciones inadecuadas.
2. Determina la maduración esquelética analizando el contorno de puntos y comparándolos con un patrón de referencia. Si la estimación de la edad de los huesos se desvía más de 2.4 años del promedio o si se identifican menos de 8 huesos, la imagen es rechazada.
3. Transforma la edad ósea de acuerdo al promedio de edad de los huesos utilizando imágenes de referencia para distintos grupos poblacionales. El valor de edad ósea es determinado tomando como base tanto los parámetros de Greulich-Pyle como de Tanner-Whitehouse.

La creación de un programa de cómputo para la valoración de la edad ósea ha permitido superar algunas de las limitaciones de los métodos tradicionales como: reducir la variabilidad en las observaciones, actualizar 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 edad ósea. A pesar de lo anterior es importante señalar que el programa no es capaz de detectar deformidades esqueléticas, por lo cual la lectura inicial por un experto no puede ser sustituida.

El uso de la valoración de la edad ósea mediante BoneXpert no es nuevo y los estudios realizados han permitido los siguientes avances:

1. Validar el método en relación a los procedimientos manuales tradicionales.
2. Establecer curvas de referencia en distintas poblaciones.

3. Validar su aplicabilidad en pacientes con trastornos del crecimiento.
4. Integrar la lectura en modelos de predicción de talla que han sido contrastados con la talla adulta.
5. Establecer un índice de salud ósea mediante la valoración de la radiogramametría.

V. Validación de la edad ósea mediante el método automatizado BoneXpert

La validación BoneXpert se ha hecho mediante el contraste con los métodos tradicionales manuales evaluados por expertos (estándar de oro imperfecto). Los resultados de la validación, han permitido disminuir la variabilidad en la interpretación de las imágenes. El programa cuenta con patrones de referencia que toman como base los métodos tradicionales, de forma tal que establece una lectura automatizada de la edad ósea utilizando tanto la referencia de Greulich y Pyle como la de Tanner y Whitehouse, logrando una mayor concordancia entre estas determinaciones automatizadas en comparación a cuando los dos métodos son evaluados de forma manual.

La exactitud del método ha sido validada en estudios longitudinales y actualmente se cuenta con parámetros de referencia para distintos grupos étnicos. El error de precisión se ha ido disminuyendo en publicaciones más recientes debido al ajuste de los algoritmos del programa con la información obtenida de estudios previos. Adicionalmente se ha observado que no existen diferencias significativas para la determinación de la edad ósea entre la mano derecha y la izquierda. A continuación se resume los estudios de validación de BoneXpert para la lectura de la edad ósea.

VI. Curvas de referencia de la edad ósea automatizada en distintos grupos poblacionales

Existen diferencias raciales en relación al patrón de crecimiento en la edad pediátrica, esto influido en parte por diferentes estilos de vida, que a su vez tienen variaciones regionales y temporales. Se han elaborado curvas de referencia de edad ósea utilizando el método automatizado BoneXpert, en donde se observa la distribución de la diferencia de edad ósea menos la edad cronológica, por género y grupo etario en población normal. El estudio más representativo, es el realizado tomando una muestra de niños Los Ángeles, EUA,¹² en el cual se analizaron cuatro grupos étnicos: caucásicos, afro-americanos, hispanos y asiáticos (Figura 4, gráficos superiores).

Las líneas de las curvas representan el promedio de la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica. En los gráficos superiores se presentan los distintos grupos étnicos de la población de Los Ángeles; en los gráficos inferiores se presenta la comparación de un mismo grupo étnico (caucásicos), pero de dos diferentes regiones geográficas.

Al comparar las curvas de referencia entre los distintos grupos étnicos, se observa un comportamiento similar en poblaciones hispana, asiática y caucásica (con una tendencia de menor aceleración en esta última). En estos grupos conforme a lo establecido en la escala de Greulich y Pyle, la edad ósea es muy similar a la edad cronológica 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 afro-americana, en quienes la fase de aceleración se presenta a una menor edad (Figura 4, gráficos superiores).¹²

Por otra parte, a pesar de que la maduración esquelética parece similar en un mismo grupo étnico, se pueden observar diferencias entre poblaciones de distintas regiones geográficas, como se observó al comparar caucásicos de Los Ángeles y caucásicos de Rotterdam, (población en la que se validó por primera vez el programa BoneXpert). Los resultados señalan un incremento de edad ósea de aproximadamente 0.45 años en el primer grupo posterior a los 12 años (Figura 3, gráficos inferiores).¹²

VII. Aplicabilidad de la determinación automatizada de edad ósea en trastornos del crecimiento

El principal objetivo de contar con parámetros de referencia, es permitir una evaluación confiable de la maduración esquelética en pacientes con afectaciones del crecimiento. Se han publicado estudios en los cuales se ha evaluado el desempeño de la determinación automatizada de la edad ósea en pacientes con trastornos endocrinológicos, los cuales se presentan a continuación .

VIII. Validación del modelo de predicción de talla del método BoneXpert.

El hecho de que una lectura automatizada sea objetiva, no necesariamente significa que tiene una mayor relevancia clínica que las valoraciones manuales. Una de las utilidades más importantes de la determinación de la edad ósea es la predicción de talla, por lo que se han diseñado modelos predictivos que incluyen la edad ósea para estimar el potencial de crecimiento de un individuo. De manera tradicional contamos con el modelo de Bayley-Pinneau que se basa en el método manual de Greulich y Pyle para la determinación de la edad ósea y el modelo de Tanner Whitehouse que utiliza los patrones de referencia de edad ósea de Tanner-Whithouse. Dado que la predicción de talla por estos dos métodos depende de la evaluación de la maduración esquelética de forma manual son susceptibles a los errores debido a la subjetividad en su interpretación.²¹

El programa BoneXpert ha incorporado la tecnología de una lectura automatizada de la edad ósea en los modelos de predicción de talla, considerando que el 74% de la variación en la talla adulta es producida por la relación de la edad ósea y la edad cronológica.²¹ La capacidad del modelo para predecir la talla adulta ha sido evaluada en estudios longitudinales en los que se cuenta con la medición de la estatura en la edad adulta (estándar de oro de la predicción de talla). Los principales hallazgos de estos estudios se presentan a continuación .

IX. Determinación de radiogrametría mediante BoneXpert

La valoración de la masa ósea es importante en pacientes pediátricos con alteraciones endocrinológicas, renales, esqueléticas, etc.²⁵ Para su evaluación se han adaptado métodos utilizados en adultos como la absorciometría dual de rayos X (DEXA)²⁵ y la tomografía computarizada cuantitativa periférica.²⁶

La medición de la masa ósea depende más de la edad ósea que de la edad cronológica, por lo que ha resultado interesante evaluar la densidad mineral ósea mediante las imágenes de rayos X para la lectura de la edad ósea. Considerando lo anterior, el programa BoneXpert ha retomado un método de hace más de cinco décadas denominado radiogrametría, en el cual se evalúa el grosor cortical metacarpiano como un indicador indirecto de la densidad ósea.²⁷

Las mediciones del grosor cortical en los metacarpianos, fue uno de los métodos utilizados hace varias décadas para evaluar la salud ósea y como un auxiliar para el diagnóstico de osteoporosis.²⁸ Métodos más confiables han sustituido estas mediciones y actualmente la densitometría ósea es considerado como el “estándar de oro” para evaluar la densidad ósea. La introducción de métodos radiológicos digitales han retomado la utilidad de la radiogrametría^{29, 30} la cual correlaciona con los valores de DEXA²⁹ y se ha señalado su utilidad en osteoporosis³¹ e inclusive como un biomarcador de progresión de artritis reumatoide.³²

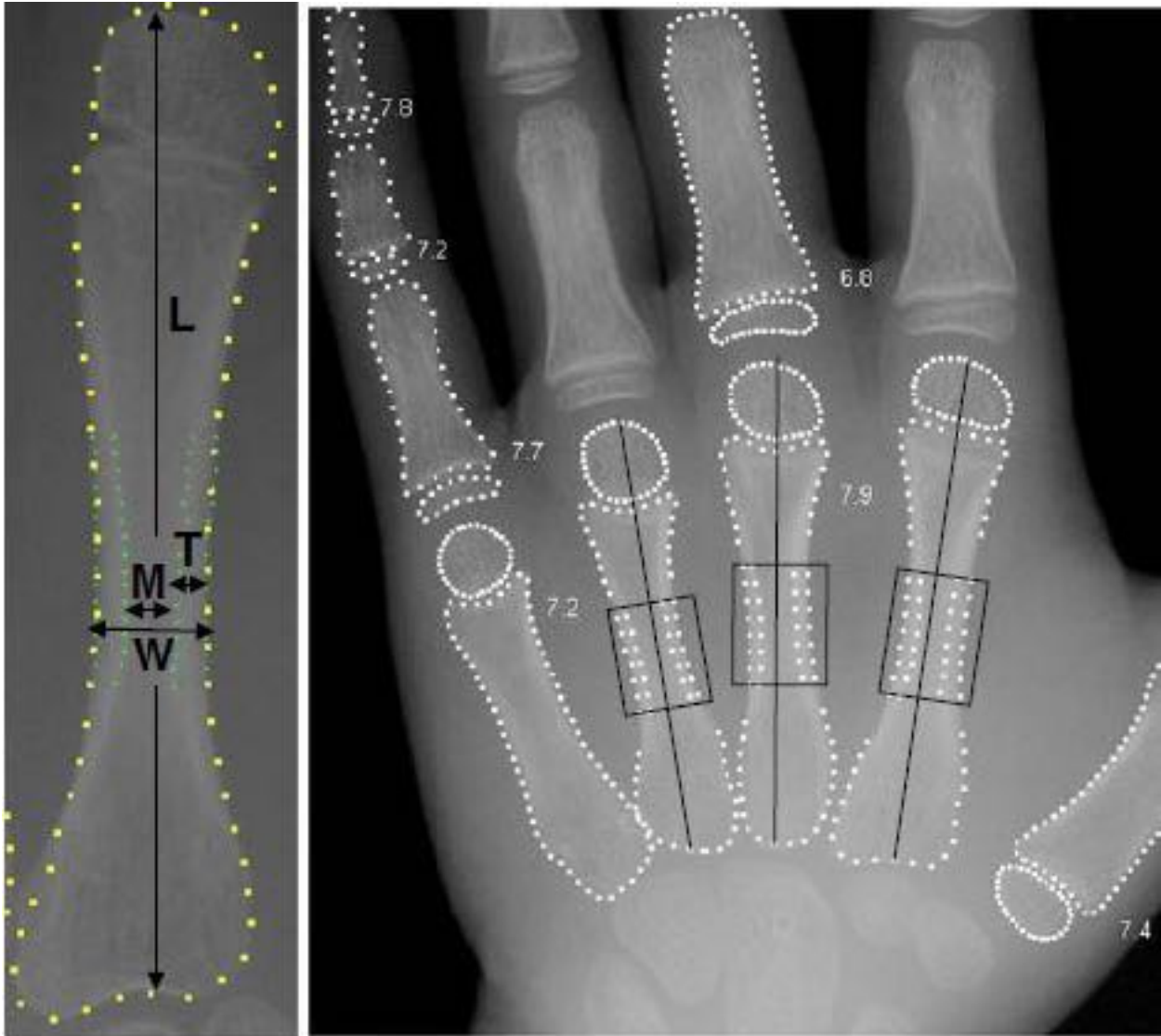
BoneXpert ha implementado el uso de la radiogrametría mediante la evaluación de un índice de salud ósea (BHI por sus siglas en inglés). A través de un modelo matemático que utiliza los contornos de los metacarpianos 2 a 4, mide el grosor, amplitud y longitud de la cortical de cada uno de los metacarpianos (Figura 5). A partir de estas dimensiones calcula el área y volumen de los huesos considerando la forma aproximada de un cilindro y toma en cuenta una constante de contenido de calcio por volumen óseo ($\sim 1.2 \text{ g Ca/cm}^3$). El cálculo final establece un promedio de los huesos evaluados. El método tiene una desviación estándar de 7.5% y un error de precisión de 1.42%.^{13, 29, 33}

Los errores en la reconstrucción dependen de la calidad de la imagen, por lo que el programa está diseñado para aceptar únicamente imágenes con un mínimo de control de calidad. Los valores de referencia se modifican con la edad y actualmente se

cuentan con parámetros de referencia en adultos³⁰ y niños³³ europeos (Figura 6). Los estudios en los cuales se ha evaluado su utilidad se presentan en la Tabla 4.

Existen ventajas de la radiogrametría para la evaluación de la densidad ósea sobre DEXA y la tomografía computarizada cuantitativa periférica. La radiogrametría se realiza en una fracción de segundo, por lo que no depende del movimiento. La radiación que se requiere para una radiografía de mano es pequeña, por ejemplo, para niños entre 10 y 15 años se requiere una dosis de radiación entre 0.1 a 0.15 Sv aproximadamente, lo que equivale a menos de 30 min de radiación ambiental y que resulta menor a la requerida por el DEXA que va de 7.1 a 5.0 Sv para niños de la misma edad o por la tomografía computarizada cuantitativa periférica que va de 1 a 50 Sv dependiendo de la técnica. Otra ventaja es que se evalúa al mismo tiempo que la edad ósea, sin requerirse una dosis extra de radiación o mayor costo.³³

A pesar de las bondades anteriormente descritas, es importante señalar las desventajas de la radiogrametría en relación a los otros métodos para evaluar la densidad ósea. El método radiogramétrico mide el volumen del tejido óseo y no el contenido mineral, por lo que su valoración puede ser sensible ante la presencia de osteopenia definida como menor cantidad de tejido óseo, pero insensible a osteomalacia en la cual se disminuye el contenido mineral óseo, lo cual puede ser evaluado de una mejor manera por DEXA. Por su parte, la tomografía computarizada cuantitativa periférica otorga un mayor detalle de la geometría ósea. Considerando lo anterior, la radiogrametría puede ser una herramienta de escrutinio, con una mayor utilidad en condiciones en las que los densitómetros no son accesibles.



16

Figura 6. Curvas de referencia del BHI en población europea. (Tomado de referencias ^{30, 33}) En los gráficos superiores se muestran las referencias de adultos y en los gráficos inferiores las de niños.

X. Planteamiento del problema

La determinación de la edad ósea es una herramienta a partir de la cual se establecen diagnósticos y se guían decisiones terapéuticas en diversas patologías de la edad pediátrica. Los métodos tradicionales para su evaluación, que se basan en la comparación de imágenes con atlas de referencia, conllevan subjetividad en su interpretación y por lo tanto variabilidad inter e intra- observador, lo cual repercute en la toma de decisiones clínicas que requieren de una valoración precisa de la edad ósea.

Se han diseñado herramientas mediante programas de cómputo para evaluar la edad ósea de forma automatizada con el objetivo de reducir la variabilidad en su interpretación. Una de estas es el programa BoneXpert, método comercial utilizado en Europa como apoyo diagnóstico y que ha sido validado en distintas poblaciones.

Se sabe que existen diferencias en los patrones de referencia de la edad ósea de acuerdo al grupo étnico, localización geográfica e inclusive entre las generaciones. Por lo anterior, surge la inquietud de establecer parámetros de referencia en nuestra población que permitan en un futuro la aplicabilidad de la herramienta en nuestro medio.

La determinación automatizada de la edad ósea permite adicionalmente analizar de forma simultánea parámetros radiogramamétricos que evalúan indirectamente la densidad ósea. Estos parámetros se modifican con la edad y los patrones de referencia actuales solamente han sido valorados en población europea. Se desconoce si estos parámetros pueden ser aplicados en nuestra población, por lo que se requiere contar con valores de referencia propios. Por otra parte, no se sabe si existe correlación entre la radiogramametría y los resultados de DEXA en niños como ha sido observado en adultos.

XI. Justificación

La validación de un método automatizado para la evaluación de la edad ósea en nuestra población permitiría superar algunas limitaciones de los métodos tradicionales como: reducir la variabilidad de las observaciones y por lo tanto la frecuencia de errores, actualizar datos para las generaciones actuales, así como reducir los tiempos de lectura de la edad ósea.

Adicionalmente, contar con un patrón de referencia acorde a nuestra población podrá ser de utilidad para evaluar posteriormente su desempeño en la determinación de la edad ósea en escenarios de enfermedades endocrinológicas y otras alteraciones en la edad pediátrica. Asimismo, los parámetros de referencia podrán servir de base para el establecimiento de modelos de predicción de talla y de seguimiento más preciso en la respuesta a tratamientos.

Por otra parte, la determinación de parámetros de referencia de la radiogrametría metacarpiana permitirá servir de base para la validación como herramienta diagnóstica en enfermedades esqueléticas en estudios futuros. La comparación de la radiogrametría con DEXA, permitirá evaluar si es posible un método de escrutinio rápido, con menor radiación y menos costoso para identificar alteraciones en la densidad ósea, que deberá ser puesto a prueba en el escenario de enfermedades esqueléticas posteriormente.

Como ganancia secundaria se obtendrá una determinación más precisa de la edad ósea, lo cual es de utilidad al estandarizar algunos de los parámetros de composición corporal que forman parte de los objetivos del protocolo HIM 2015-055 a partir del cual se tomará la muestra para el presente proyecto.

XII. Objetivos

Existen múltiples objetivos de este estudio de casos y controles que serán evaluados a continuación.

XII.I. General

Validar la herramienta BoneXpert para la determinación automatizada de edad ósea y obtención de parámetros de referencia para radiogrametría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos.

XII.II. Específicos

- Validar el método BoneXpert comparando su habilidad para analizar las imágenes de edad ósea y su concordancia con los métodos manuales de Greulich y Pyle y Tanner-Whitehouse evaluados por expertos.
- Construir la adaptación del método automatizado BoneXpert para niños mexicanos y elaborar curvas de referencia de edad ósea tanto por el método de Greulich y Pyle como Tanner-Whitehouse automatizados.
- Comparar las curvas de referencia de edad ósea niños mexicanos con las curvas de referencia disponibles para niños hispanos de Los Ángeles, CA.
- Elaborar las curvas de referencia para radiogrametría digital para niños mexicanos.
- Evaluar la correlación entre el índice radiogramamétrico y DEXA.

XII.III. Secundarios

- Evaluar el porcentaje de aceptación de las radiografías por el programa.
- Evaluar la relación del índice radiogramamétrico con el antecedente de fracturas en niños mexicanos.

XIII. Hipótesis

- Se espera que el error cuadrático medio entre BoneXpert y las valoraciones manuales por expertos sea similar a lo reportado en la literatura (0.61 a 0.71).
- Las curvas de referencia de niños mexicanos tendrán un patrón similar a las reportada para niños hispanos de Los Ángeles, CA., pudiéndose encontrar diferencias de hasta 0.45 años después de la pubertad en la diferencia de edad ósea y la edad cronológica.

- Las curvas de referencia de la radiogramametría digital serán similares a las establecidas en niños europeos.
- Se espera una correlación de positiva (0.62 a 0.86) con los valores de DEXA.

XIV. Metodología

La metodología de este estudio fue evaluada por el comité de ética del centro médico ABC y aprobada dado que no se necesito exponer a radiación a los pacientes y decidimos realizar un estudio restrospectivo y observacional.

XIV.I. Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal.

XIV.II. Población

Niños y adolescentes de 5 a 20 años, aparentemente sanos, provenientes de escuelas públicas y privadas de la Cd. de México, que forman parte del estudio "*Determinación de valores de referencia de composición corporal en población pediátrica de la Ciudad de México*", con registro HIM 2015- 055.

Criterios de selección

XIV.III. Criterios de selección

Los criterios de selección establecidos en el protocolo HIM 2015-055 son los siguientes:

XIV.IV. Criterios de inclusión

- Niños y adolescentes de 5 a 20 años de edad.
- Nacionalidad mexicana (nacidos en México, con ambos padres nacidos en México).

- Que acepten participar en el estudio (firma de consentimiento y asentimiento informado).
- Que el familiar y el participante refieran al participante como sano.
- Disponibilidad de trasladarse al hospital para valoración.

XIV. V. Criterios de exclusión

- Sujetos que presenten: enfermedades crónico-degenerativas, endocrinológicas, enfermedades sistémicas, enfermedades respiratorias, enfermedades neurológicas, enfermedades cardiológicas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, desórdenes psiquiátricos, hipertensión arterial sistémica.
- Sujetos con amputación de extremidades, implantes eléctricos como marcapasos, implantes metálicos (excepto dentales), embarazo, tatuajes extensos.
- Antecedente de gestación.
- Enfermedades por cromosomopatías, genopatías y síndromes dismórficos.
- Sujetos que se encuentren recibiendo tratamiento farmacológico sistémico; que afecte el metabolismo lipídico o de la glucosa.
Para fines de la presente propuesta se considerarán adicionalmente los siguientes criterios de exclusión y eliminación:
Criterios de exclusión
- Mayores de 19 años
- Participantes con Tanner 2 o mayor y cuya edad sea menor a 8 años en el caso de las

mujeres y de 9 años en caso de los hombres.

- Participantes con talla ± 2 DE para la media de edad y sexo tomando como referencia las gráficas de la CDC (<https://www.cdc.gov/growthcharts/>). Criterios de eliminación
- Deseo de abandonar el estudio.
- Falta de cooperación del paciente para la toma de la radiografía.
- Participantes cuyas imágenes tengan una mala calidad radiológica y que no sean aceptadas por el sistema BoneXpert.
- Participantes en los que se identifiquen deformidades óseas severas en la radiografía de mano.
- Desviación de más de 2.4 años de la edad ósea en relación a la edad cronológica.

XV. Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideraron los siguientes métodos:

1. Se solicitó el apoyo del Dr. Thodberg, autor de los artículos para establecer los valores de referencia de la edad ósea mediante el método automatizado en distintos grupos étnicos. De acuerdo al teorema del límite central, él recomienda incluir 30 niños por género y por año de edad (5 a 19 años en niños y 5 a 17 años en niñas), lo que da una $n = 840$.
2. Método para establecer el tamaño de muestra en estudios con intervalos de referencia de acuerdo a lo publicado por Jennen-Steinmetz C and Willek S.³⁵

- Se realizó el cálculo para la correlación entre el índice de radiogramametría y DEXA, con un nivel de confianza del 99% y una potencia de 99%. Para el cálculo de tamaño de muestra, se consideró el menor índice de correlación identificado en un estudio previo en adultos correspondiente a cadera ($r=0.62$) y se obtuvo una $n=44$.

XVI. Muestreo

El muestreo se realizará de acuerdo lo establecido en el protocolo HIM 2015-055, en el cual se consideró un muestreo polietápico. Se realizó una aleatorización por delegaciones políticas de la Cd. de México, posteriormente una selección aleatoria de las escuelas considerando como estratos tanto el nivel escolar (preescolar, primaria y secundaria), como el tipo de escuela (pública y privada). A partir de un listado de 7,511 escuelas se obtuvo la siguiente selección:

ID	Nombre	Delegación	Nivel	Tipo										
09DJN0496X	09DJN0360J	09DJN0148Q	09PJN0234R	09PJN2818H	09DPR0048H	09DPR1212Y	09DPR1740P	09PPR1750A	09PPR1816T	09DES4130B	09DES0062U	09DES0263R	09PES0763R	09PES0999D
FRANCISCO MARQUEZ PATRIA														
MARIA LUISA DE LA TORRE SACBE														
COLEGIO LATINOAMERICA														
MAESTRO RICARDO SALGADO CORRAL SILVESTRE REVUELTAS														
PROFR. ADELAIDO RIOS Y MONTES DE OCA COLEGIO LUZ BRINGAS														
INSTITUTO PEDAGOGICO GISELLE GUADALUPE CENICEROS DE														
ZAVALETA MIGUEL DE CERVANTES SAAVEDRA DEPORTE PARA TODOS														
COLEGIO WATSON Y CRICK														
OVIDIO DECROLY SECUNDARIA														
Coyoacán Benito Juárez Miguel Hidalgo Iztapalapa Tláhuac Coyoacán Benito Juárez														
Miguel Hidalgo Iztapalapa Tláhuac Coyoacán Benito Juárez Miguel Hidalgo														
Iztapalapa Tláhuac														
Preescolar Preescolar Preescolar Preescolar Preescolar Primaria Primaria Primaria														
Primaria Primaria Secundaria Secundaria Secundaria Secundaria Secundaria														
Oficial Oficial Oficial Particular Particular Oficial Oficial Oficial Particular Particular														
Oficial Oficial Oficial Particular Particular														

La invitación de los participantes se está realizando directamente en las escuelas, enviando una circular a los padres de familia, explicándoles las características del estudio de investigación, así como los posibles beneficios a sus hijos. Una vez que se establece el contacto con los padres se programa su visita al Hospital Infantil de México.

XVII. Procedimientos

De acuerdo a lo establecido en el protocolo HIM 2015-055, los pacientes se reclutan a partir sus escuelas y acuden al Centro Pediátrico de Investigación Clínica Aplicada del Hospital Infantil de México Federico Gómez en donde se les realiza una valoración médica para determinar que se trata de niños sanos. Dentro de los estudios que se les realizan se encuentran: antropometría completa, toma de muestras sanguíneas para la medición de perfil metabólico, valoración de la composición corporal mediante DEXA, pletismografía y bioimpedancia eléctrica.

Adicional a lo anterior, para fines del presente estudio, se realizarán los siguientes procedimientos:

- Al término de las valoraciones para determinar la composición corporal de los pacientes, se les solicitará que acudan al Departamento de Imagenología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con la requisición para la toma de una radiografía anteroposterior de la mano no dominante.
- Un técnico radiólogo se encargará de realizar la toma de las imágenes, las cuales serán archivadas en formato digital DICOM. Se realizarán dos copias de los archivos con las siguientes características:
- Las imágenes serán evaluadas por dos radiólogas adscritas al Departamento de Imagenología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (Dra. Pilar Dies Suárez y Dra. Mariana Sánchez Curiel Loyo), así como un radiólogo experto en Dinamarca. Los radiólogos realizarán la valoración de manera independiente y utilizarán tanto el método de Greulich y Pyle como el de Tanner-Whitehouse. Para evitar que la lectura de un método influya en la valoración por el otro método, cada radiólogo realizará la interpretación de la edad ósea con un intervalo mínimo de 30 días entre las dos valoraciones. En caso de que la lectura con el mismo método manual varíe por más de 1.5 años entre los

radiólogos, será evaluada por un cuarto y quinto expertos (radiólogo o endocrinólogo pediatra). Se considerará como lectura manual ideal el promedio de la lectura de los radiólogos.

- Como información adicional, se obtendrá la estatura de los padres. Cuando acudan al hospital se realizará la medición de forma directa o cuando esto no sea posible se obtendrá la estatura por interrogatorio indirecto.
- Se entregará un reporte a cada participante con la imagen impresa de la radiografía y la información de la edad ósea obtenida por BoneXpert. En el reporte se incluirá la valoración de la edad ósea y la predicción de talla considerando la estatura del participante, la estatura de los padres, la edad ósea, así como población hispana para la referencia. En la Figura 7 se muestra un ejemplo del reporte que se le entregará a cada participante.

Birth date	26/11/2006	Height	133.4 cm
Gender	Female	Father's height	160.0 cm
Ethnicity	Hispanic	Mother's height	157.0 cm
Age	11.09 years		
Bone age (GP)	10.50 years	Pred. adult height	154.0 + 2.7 cm
Bone age SDS	-1.47		
Bone age (IHWZ)	11.16 years	Report date	29/12/2016 17.57
		Image file	00531600
Bone Health Index	4.85	Hand	Left
RII SDS		Physician	



Version: 2.4.2 (16.11.16) - Product: ImageL (6650) - 800, 80, 80, 80 - 16.7 Analysis version 1 Final

DensXpert is a CE marked medical device made by Vision, Denmark. Visit www.densxpert.com

Figura 7. Ejemplo del reporte que se entregará a cada paciente al final de su participación en el estudio (cada reporte será traducido al español y explicado al padre o tutor)

XVIII. Especificaciones para la toma de las imágenes radiológicas y la interpretación de la edad ósea

- Las imágenes radiológicas serán 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 tomarán con una distancia focal de 1.1m, 50-55 KVp, 2-3 mAs (dosis absorbida promedio de 1.5 cGy/cm^2). Las imágenes se digitalizarán a 300 dpi con 12 bits por pixel en formato DICOM.
- Se está realizando la estandarización de la calidad de las imágenes con el equipo de investigación de Dinamarca para asegurar la precisión y exactitud de las imágenes, así como la comparación de los datos.
- Para la lectura manual por Greulich y Pyle se utilizará la comparación de las imágenes de acuerdo al atlas correspondiente.
- Para el caso de la valoración mediante Tanner-Whitehouse se utilizará una plataforma digital que servirá de apoyo en la valoración de las imágenes: http://vl.academicdirect.ro/medical_informatics/bone_age/v1.0/
- La lectura de BoneXpert se realizará directamente en la plataforma de la herramienta (Visiana, Holte, Denmark, www.BoneXpert.com). Una vez aprobado el protocolo en la Institución, el equipo de Dinamarca liberará 840 licencias para realizar las curvas de referencia en nuestra población (se requiere una licencia por paciente). Una vez que se sobrepase el número de licencias, se realizará el pago adicional.

Definición operativa de las variables y escala de medición

Edad cronológica

- *Definición operacional.* Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la realización del estudio radiológico. Se obtendrá mediante interrogatorio

directo.

- *Tipo de variable.* Cuantitativa, continua.
- *Unidad de medición.* Años.
Sexo
- *Definición operacional.* Características físicas que definen a los individuos como hombre o mujer.
- *Tipo de variable.* Cualitativa, dicotómica
- *Categorías.* Hombre / Mujer.
Talla
- *Definición operacional.* Antes de tomar la estatura, se dejará libre la cabeza de cualquier tipo de adorno o peinado que pudiera alterar la medición. La medición se realizará por medio de un estadiómetro, para ello el niño se quitará los zapatos y se le colocará en posición erguida con los talones juntos y pegados a la pared y con las puntas de los pies ligeramente separadas formando un ángulo de 60º aproximadamente. La cabeza, la parte trasera de los hombros y los glúteos deberán tocar la superficie vertical de la pared y se alineará la cabeza conforme al plano horizontal de Frankfurt, formando un ángulo de 90⁰, manteniendo la vista al frente, los hombros relajados y los brazos a los costados. Se utilizará 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.
- **Estadio de Tanner**

- *Definición operacional.* Se realizará mediante exploración directa del paciente por parte de un pediatra quien utilizará la escala de Tanner que describe los cambios puberales mamarios, genitales y de vello púbico.
- *Tipo de variable.* Cualitativa, ordinal.
- *Categorías.* Escala del 1 (características pre-puberales) al 5 (caracteres sexuales secundarios de un adulto).
- **Edad ósea**
 - *Definición operacional.* Grado de maduración esquelética obtenido a través de una radiografía anteroposterior contraria a la mano dominante. Las especificaciones en relación a la técnica de la toma se mencionaron previamente. La lectura se realizará por tres radiólogos independientes, mediante los 4 métodos descritos previamente en este protocolo:
 - *Greulich y Pyle manual*
 - *Tanner-Whitehouse manual*
 - *Greulich y Pyle automatizado en BoneXpert*
 - *Tanner-Whitehouse automatizado en BoneXpert*
 - La edad ósea obtenida por cada uno de los radiólogos, mediante cada uno de los métodos manuales se promediará y será considerada como la edad ósea manual ideal. En el caso de que la lectura de la edad ósea difiera en más de 1.5 años entre las radiólogos, se solicitará la valoración por un cuarto y quinto expertos para identificar una lectura más precisa.

- *Tipo de variable.* Cuantitativa, continua.
- *Unidad de medición.* Años.
- **Bone Health Index**
- *Definición operacional.* Índice radiogramamétrico obtenido en la lectura automatizada por BoneXpert que evalúa la densidad ósea mediante el grosor cortical y calcula el volumen promedio de los metacarpianos 2, 3 y 4.
- *Tipo de variable.* Cuantitativa, continua.
- *Unidad de medición.* $m^{0.33}$
- **Absorciometría dual de rayos-X ósea (DEXA)**
- *Definición operacional.* Técnica de evaluación de la composición corporal que permite cuantificar la densidad mineral ósea. Se basa en la absorción variable de los rayos X por diferentes componentes del cuerpo empleando fotones de rayos X de alta y baja energía. Para fines de este protocolo se utilizará el densitómetro IDXA GE Corporation, EE.UU que cuenta con un software pediátrico y modo rápido de escaneo (entre 5 y 10 min). No se requiere sedación. Se obtendrá la medición de columna vertebral (L1 a L4) y cuerpo completo. La dosis de radiación estimada es entre 5 y 10 \square Sv que equivale a la exposición de radiación ambiente durante un día.
- *Tipo de variable.* Cuantitativa, continua.
- *Unidad de medición.* g/cm^2 y porcentaje.
- **Talla del padre y talla de la madre**
- *Definición operacional.* Cuando los padres acudan al hospital acompañando a sus hijos se corroborará la estatura utilizando la técnica de medición descrita en

los niños. En los casos en que esto no sea posible se obtendrá mediante interrogatorio indirecto.

- *Tipo de variable.* Cuantitativa, continua.
- *Unidad de medición.* Metros.
Antecedente previo de fracturas
- *Definición operacional.* Pérdida de continuidad de la sustancia ósea o cartilaginosa. Se obtendrá el antecedente mediante interrogatorio directo, el cual ya se encuentra contemplado en el protocolo HIM 2015-055.
- *Tipo de variable.* Cuantitativa, discreta
- *Unidad de medición.* Número de fracturas

XIX. Plan de análisis de datos

Análisis univariado. Se realizará un análisis descriptivo utilizando media \pm desviación estándar o mediana y cuartiles de acuerdo a la distribución de las variables.

Análisis de varianza. Se realizará la comparación entre el método manual y el método automatizado. El comparar con la determinación manual tiene la limitante de la variabilidad del evaluador. Se puede definir un estándar de oro teórico como el promedio de varias lecturas manuales independientes. En este caso se considerará la lectura de tres expertos. La evaluación de cada experto será modelada como la lectura ideal más el error aleatorio con la desviación estándar (DE).

Evaluador 1 = lectura ideal + N(0,DE) Evaluador 2 = lectura ideal + N(0,DE) Evaluador 3 = lectura ideal + N(0,DE)

$N(0, DE)$ denota una distribución normal con media 0 y DE. Para obtener una lectura lo más cercana al estándar de oro, se utilizará el promedio de las tres lecturas manuales asumiendo un sesgo independiente:

Lectura ideal manual = (evaluador 1 + evaluador 2 + evaluador 3) / 3 = $N(0, DE/\sqrt{3})$

Asimismo, la calificación de BoneXpert, es modelada como la lectura manual ideal más un error con la DE del programa, lo que se denominará exactitud con el método automatizado con respecto a la lectura manual ideal. La desviación observada entre la lectura ideal manual y el método automatizado se realizará de la siguiente manera:

Lectura automatizada – Lectura ideal manual = $N(0, DE \text{ observada})$, con

$$DE^2 \text{ observada} = DE^2 \text{ automatizada} + DE^2/2$$

Se determinará la DE observada no como la DE entre la lectura automatizada y la lectura ideal manual, sino como el error cuadrático medio (ECM).

DE observada = ECM (lectura automatizada – lectura ideal manual)

En resumen, la exactitud obtenida por el método automatizado con respecto a la lectura manual ideal se determinará de la siguiente manera:

$$DE \text{ método automatizado} = \sqrt{(DE \text{ observada}^2 - DE^2/2)}$$

Concordancia entre los métodos. Se elaborarán gráficos de Bland Altman para evaluar la concordancia entre el método manual y el automatizado. El método consiste en representar la diferencia y la DE de la diferencia entre cada pareja de valores frente a la media de cada pareja de valores. En caso de que no exista un error sistemático, los puntos se distribuirán de forma aleatoria a uno y otro lado de la recta correspondiente a la diferencia 0 entre medidas. Los casos en los que la lectura manual difiera por más de 1.5 años de la obtenida por BoneXpert serán leídas por un cuarto y quinto evaluadores. Se utilizará la desviación cuadrática media para cuantificar la diferencia entre los dos métodos como medida de la exactitud.

Curvas de referencia. Se realizarán evaluando la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica por grupo etario, para lo cual se excluirán aquellas diferencias de más de 3 años. Se realizarán gráficas suavizadas considerando la media y desviación estándar para cada sexo. Adicionalmente se realizarán las curvas de referencia suavizadas por edad para cada sexo del índice radiogramamétrico.

Correlación entre los métodos para evaluar la densidad mineral ósea. Se obtendrán coeficientes de correlación lineal entre los valores del índice de radiogramametría y los valores de DEXA.

Asociación de densidad ósea con el antecedente de fracturas. Para analizar la información acerca del objetivo secundario sobre la asociación entre el índice de radiogrametría y el antecedente de fracturas se comparará mediante t de Student los valores de la radiogrametría y DEXA entre aquellos con y sin antecedente de fractura (dependiendo del número de casos con fracturas se podrá considerar estadística no paramétrica). Se analizarán razones de prevalencias entre aquellos con y sin antecedentes de fracturas tanto para la radiogrametría como para los valores de DEXA. Se estimarán las áreas bajo la curva para evaluar la asociación con fracturas tanto de DEXA como de la radiogrametría y se realizará la comparación entre ellos. Cabe señalar que esto corresponde a un objetivo secundario el cual se podrá alcanzar o no de acuerdo al número de niños con antecedente de fracturas que se tenga en la muestra.

El análisis se realizará en el programa STATA v 11 y LMS Chart Maker. Se considerará una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. Para el análisis de los datos contaremos con el apoyo del Dr. Thodberg de Dinamarca, quien ha dirigido los estudios para elaborar los valores de referencia en otras poblaciones.

XX. Limitaciones del estudio

Consideramos que la principal limitante de este estudio es que únicamente se incluye población habitante de la Cd. de México, la cual puede no ser representativa de toda la República Mexicana. Pese a lo anterior, esta población puede servir de base para establecer patrones de referencia más cercanos a nuestra población que los disponibles actualmente mediante los métodos manuales tradicionales.

Una vez analizados los datos, si las diferencias son considerables en relación a población de características similares, como sería la población hispana de Los Ángeles sobre la cual ya se cuenta con datos de la determinación automatizada de la edad, se deberán de continuar los esfuerzos para ampliar la muestra hacia otros estados de la República.

Si bien la estatura de los padres únicamente se requerirá para el reporte del pronóstico de talla que será entregado a los pacientes y estos datos no influyen en los objetivos del protocolo, existe la limitación de no poder corroborar la estatura de ambos padres en todos los casos.

Otra de las debilidades es que solamente se obtendrán valores de referencia para la radiogrametría metacarpiana en niños sanos y la validación como prueba diagnóstica requerirá estudios futuros en pacientes con patología ósea.

XX.I. Consideraciones éticas

El protocolo HIM 2015-055 a partir del cual se obtendrá la muestra para la presente propuesta cuenta con aprobación por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de esta Institución. Los padres o tutores firman las cartas de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética y los niños mayores de 8 años firman la carta de asentimiento.

En lo que respecta al presente protocolo, debido a que se realizará la toma de una imagen de rayos X, se considera como un estudio con riesgo mayor al mínimo, motivo por el cual se solicitará la autorización por escrito tanto de los padres o tutores como de los participantes, explicándoles los objetivos de esta propuesta.

Debido a que se trata de la misma población del estudio que el protocolo ya señalado, solicitamos autorización por el Comité de Ética para que se agregue un adendum a la carta original del protocolo HIM 2015-055, con el objetivo de que la información que se les otorga no sea redundante (se anexan la carta de consentimiento y asentimiento informado en el Apéndice 1 con las modificaciones propuestas resaltadas en amarillo).

Específicamente para los objetivos de la presente propuesta, se agrega la explicación sobre la exposición a rayos X para la evaluación de la edad ósea, que corresponde de acuerdo a la edad de los participantes entre 0.1 a 0.15 Sv aproximadamente. Dado que los pacientes serán sometidos a un análisis mediante DEXA con una radiación máxima de 6Sv, la radiación total a la que estarán expuestos es de 6.1 a 6.15 Sv, es decir se agregaría solamente un equivalente aproximado de 30 min de radiación ambiental a lo planteado originalmente en el protocolo HIM 2015-055. Se tendrán las mismas precauciones del protocolo mencionado para evitar la participación de mujeres con posibilidad de embarazo preguntando la fecha de última menstruación y vida sexual activa.

Aquellos pacientes que presenten una diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica mayor a 1.5 años, recibirán asesoría y serán referidos a su centro de salud correspondiente para la evaluación de su crecimiento y desarrollo.

XX.II. Consideraciones de bioseguridad

El protocolo HIM 2015-055 cuenta con aprobación por el Comité de Seguridad. La intervención adicional que se realizará a los participantes dentro de esta propuesta no generará residuos peligrosos biológicos infecciosos adicionales.

Sin embargo, en el proyecto se agregará una fuente de radiación adicional debido a la toma de imágenes de rayos X, además de la radiación utilizada por el DEXA que se describe como parte del protocolo HIM 2015-055.

Las radiografías serán 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 a la Norma Oficial Mexicana NOM-229-SSA1-2002. Se anexa la información detallada en el formato de bioseguridad correspondiente.

XX.III. Conflicto de interés

El Dr. Thodberg, quien apoyará en el análisis de los datos es quien desarrolló la herramienta automatizada para la lectura de edad ósea y es dueño de Visiana, la empresa que comercializa el programa de cómputo en Europa.

Cronograma

Se propone que la investigación inicie en febrero de 2017 y finalice en diciembre de 2018. Se anexa formato de cronograma.

Productos a obtener del estudio

Con el presente estudio se obtendrán parámetros de normalidad de la edad ósea en niños mexicanos sanos, que sirvan de referencia para situaciones de alteraciones en el crecimiento.

Los resultados del presente trabajo se espera deriven al menos en dos presentaciones en reuniones científicas y una publicación en alguna revista indizada.

Hojas de desglose de presupuesto y justificación de cada rubro

Para llevar al cabo el proyecto, se requiere un monto aproximado de \$100,000.00, el cual será utilizado para la compra de material de papelería, discos compactos para la grabación de las imágenes, pago de las licencias del software BoneXpert y gastos para la traducción, corrección de estilo y publicación de los resultados. Se realizó la solicitud para la adquisición de fondos a la Dirección de Investigación, obteniéndose respuesta satisfactoria. Se anexa formato PE-04.

XXI. Resultados

Un total de 642 sujetos participaron (niños, n 215 pares, niñas, n 106 pares), lo que representa una tasa de respuesta global del 56% (642 de 1148) de los elegibles en la población de origen durante el período de estudio. Entre 321 casos, solo 6 fracturas ocurrieron debido a trauma severo. La tasa de respuesta para ambos casos y controles fue del 56%. Los informes de fracturas estaban disponibles para los que no respondieron. No hubo diferencias significativas entre los encuestados y no respondedores en la edad media, el porcentaje de hombres, la proporción de tipo de fractura y la distribución por edad (todos P 0,05; Tabla 1), aunque hubo una tendencia hacia una mayor falta de respuesta entre los hombres. El número de diferentes tipos de fracturas de miembros superiores fue de 91 en la mano, 190 en la muñeca y el antebrazo, y 40 en la parte superior del brazo.

Tipo de fractura	Numero de pacientes	Porcentaje
Mano	91	28%
Muñeca y antebrazo	190	59%
Brazo	40	13%

Con respecto a las medidas metacarpianas, los casos con fracturas de extremidades superiores tenían un ancho interior más ancho sin cambios en el ancho exterior, lo que resulta en un ancho cortical más delgado y menor MI (Tabla 3). Las diferencias fueron

estadísticamente significativas para las fracturas de muñeca y antebrazo, pero no para las fracturas de mano o brazo. Los resultados no difirieron si las fracturas se desglosaron por el lado del cuerpo (datos no mostrados).

XXII. Discusión

Este estudio de casos y controles basado en la población confirma y amplía estudios previos relacionados con el riesgo de fracturas en niños. En particular, la densidad mineral ósea (DMO) solo se relaciona de manera significativa con fracturas de muñeca y antebrazo, pero no con fracturas de extremidad superior en otros sitios. Además, el MI también se asoció con el riesgo de fractura en este sitio y se relacionó independientemente con el riesgo de fractura incluso después del ajuste para la medición de DXA de la masa ósea.

Los estudios previos de casos y controles de fracturas en niños son pocos, y la asociación de la masa ósea con las fracturas sigue siendo contradictoria. Landin y Nilsson (7) y Chan et al. (8) informaron una reducción del 7-8% del BMC del antebrazo en los casos de fracturas totales. Cook et al. (9), sin embargo, encontraron que no había diferencia en la DMO de la columna vertebral y el cuello femoral entre los casos con fracturas traumáticas y controles. Estudios recientes de Nueva Zelanda (10, 11) que usaron la medición DXA con un tamaño de muestra más grande informaron que los casos con fracturas distales del antebrazo tenían un aBMD más bajo en todos los sitios óseos tanto en niños como en niñas. En contraste con esto, un estudio separado que utilizó la tomografía computarizada para medir la masa ósea no reveló una reducción en las densidades de hueso canceloso, integral y cortical del radio en casos con fracturas de antebrazo (12). Nuestros resultados son ampliamente consistentes con los de Goulding et al. (10, 11). Los casos tenían aBMD y BMAD 1-5% más bajos en diferentes sitios óseos, y el riesgo de fractura de muñeca y antebrazo aumentó aproximadamente 1.5 veces por cada reducción de 1 dd en la DMO.

Este estudio tiene varias limitaciones potenciales. En primer lugar, la tasa de respuesta fue del 56%, lo que es menos que ideal. Sin embargo, en base a la información disponible en los que no respondieron, no hubo diferencias significativas entre los participantes en la edad media, el porcentaje de hombres, los tipos de fractura y la distribución por edad, lo que sugiere que estas asociaciones pueden generalizarse a otras poblaciones. En segundo lugar, la medición manual de la morfometría

metacarpiana puede verse afectada por el error de medición. Sin embargo, esto fue medido por un observador, y la reproducibilidad se compara favorablemente con otros estudios (33). Por último, se midió la densidad ósea después de la aparición de la fractura, y, por lo tanto, la diferencia real en la masa ósea se pudo haber magnificado por la pérdida ósea posterior a la fractura. Intentamos minimizar este sesgo al estudiar solo las fracturas de las extremidades superiores, que rara vez requieren reposo en cama, y al medir a todos los sujetos dentro de los 3 meses posteriores al evento de fractura. Los estudios prospectivos pueden parecer ideales para resolver este conflicto. Sin embargo, también conducirán a un posible error de medición de los efectos relacionados con el crecimiento en la densidad ósea si existe un intervalo significativo entre la medición de la densidad ósea y la aparición de fracturas.

XXIII. Conclusiones.

En conclusión, una combinación de valoración con Bonexpert y medidas metacarpianas mejora la predicción de fracturas de muñeca y antebrazo en niños. Esto sugiere que la baja masa ósea cortical como trabecular es un factor de riesgo para fracturas de muñeca y antebrazo en niños pero no en otras fracturas de extremidades superiores. La magnitud de esta asociación es algo más débil que en los adultos, pero sugiere que la optimización de la masa ósea apropiada para la edad disminuirá el riesgo de fractura en los niños.

XXIV. Bibliografía

1 van Rijn RR, Thodberg HH. Bone age assessment: automated techniques coming of age? *Acta Radiol.* 2013; 54: 1024-9.

2 Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.

3 Tanner JM. A History of the Study of Human Growth. Cambridge, UK:Cambridge University Press, 1981.

4 Loder RT, Estle DT, Morrison K, Eggleston D, Fish DN, Greenfield ML, *et al.* Applicability of the Greulich and Pyle skeletal age standards to black and white children of today. *Am J Dis Child.* 1993; 147: 1329-33.

5 Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N (2001) Assessment of skeletal maturity and prediction of adult Height (TW3 Method). WB Saunders, London.

6 Ahmed ML, Warner JT. TW2 and TW3 bone ages: time to change? *Arch Dis Child.* 2007; 92: 371-2.

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 Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 172-3.

9 Thodberg HH. Clinical review: An automated method for determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 2239-44.

10 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.

11 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.

12 Thodberg HH, Savendahl L. Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. *Acad Radiol.* 2010; 17: 1425-32.

13 Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009; 28: 52-66.

14 Martin DD, Neuhofer J, Jenni OG, Ranke MB, Thodberg HH. Automatic determination of left- and right-hand bone age in the First Zurich Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 10.50- 5.

15 Martin DD, Sato K, Sato M, Thodberg HH, Tanaka T. Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73: 398-404. 16 Zhang SY, Liu G, Ma CG, Han YS, Shen XZ, Xu RL, *et al.* Automated determination of bone age in a modern chinese population. *ISRN Radiol.* 2013; 2013: 874570.

17 Thodberg HH, van Rijn RR, Jenni OG, Martin DD. Automated determination of bone age from hand X-rays at the end of puberty and its applicability for age estimation. *Int J Legal Med.* 2016: Epub ahead of print.

18 Martin DD, Meister K, Schweizer R, Ranke MB, Thodberg HH, Binder G. Validation of automatic bone age rating in children with precocious and early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24: 1009-14.

19 Martin DD, Heil K, Heckmann C, Zierl A, Schaefer J, Ranke MB, *et al.* Validation of automatic bone age determination in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol.* 2013; 43: 1615-21.

20 Nusken E, Imschinetzki D, Nusken KD, Korber F, Mentzel HJ, Peitz J, *et al.* Automated Greulich-Pyle bone age determination in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 1173-9.

21 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.

22 Thodberg HH, Neuhofer 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.

32

23 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.

24 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.

25 Binkovitz LA, Henwood MJ, Sparke P. Pediatric DXA: technique, interpretation and clinical applications. *Pediatr Radiol.* 2008; 38: S227-39.

- 26 Moyer-Mileur LJ, Quick JL, Murray MA. Peripheral quantitative computed tomography of the tibia: pediatric reference values. *J Clin Densitom.* 2008; 11: 283-94.
- 27 Morgan DB, Spiers FW, Pulvertaft CN, Fourman P. The amount of bone in the metacarpal and the phalanx according to age and sex. *Clin Radiol.* 1967; 18: 101-8.
- 28 Barnett E, Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol.* 1960; 11: 166-74.
- 29 Rosholm A, Hyldstrup L, Backsgaard L, Grunkin M, Thodberg HH. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 961-9.
- 30 Thodberg HH, Bottcher J, Lomholt J, Kreiborg S, Wolf G, Pfeil A. A new implementation of digital X-ray radiogrammetry and reference curves of four indices of cortical bone for healthy European adults. *Arch Osteoporos.* 2016; 11: 17.
- 31 Wilczek ML, Kalvesten J, Algulin J, Beiki O, Brismar TB. Digital X-ray radiogrammetry of hand or wrist radiographs can predict hip fracture risk--a study in 5,420 women and 2,837 men. *Eur Radiol.* 2013; 23: 1383-91.
- 32 Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, Syversen S, Landewe R, van der Heijde D, *et al.* Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 324-9.
- 33 Thodberg HH, van Rijn RR, Tanaka T, Martin DD, Kreiborg S. A paediatric bone index derived by automated radiogrammetry. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1391-400.
- 34 Martin DD, Heckmann C, Jenni OG, Ranke MB, Binder G, Thodberg HH. Metacarpal thickness, width, length and medullary diameter in children--reference curves from the First Zurich Longitudinal Study. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 1525-36.
- 35 Jennen-Steinmetz C, Wellek S. A new approach to sample size calculation for reference interval studies. *Stat Med.* 2005; 24: 3199-212.