



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
CAMPO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**CONCORDANCIA EN LAS MEDICIONES DE EDAD ÓSEA DE IMÁGENES DE MANO NO
DOMINANTE POR LAS MODALIDADES DE RAYOS X CONVENCIONAL E IMÁGENES DXA**

T E S I S:
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:
FÍS. BIOMED. EN C. M. Y S. GRISELDA ADRIANA CRUZ PRIEGO

TUTORA:
DRA. PATRICIA ELENA CLARK PERALTA
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HIMFG-UNAM
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

DRA. LUCÍA MÉNDEZ SÁNCHEZ
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HIMFG-UNAM
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Ciudad Universitaria, CD. MX, Septiembre, 2021



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.

DEDICATORIA

A mi madre (Celia Priego) y a mi abuela (Julia Saavedra),
mi mayor fuente de inspiración.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi casa de estudios desde la preparatoria y lugar de conocimientos invaluableles.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, por su constante apoyo a todos los alumnos que lo integramos.

A la Dra. María Luisa Peralta y a la Dra. Lucía Méndez, miembros de mi comité tutorial, por su guía y enormes aportaciones en la conducción de este proyecto.

A la Dra. Desiree López, Dra. América Miranda y al Dr. Miguel Ángel Guagnelli, sin quienes este proyecto no hubiera sido posible. Mi gratitud por el acceso a las imágenes, así como por todo el tiempo y dedicación al mismo.

A los miembros del comité evaluador de examen de maestría, por el tiempo y atención brindada al presente trabajo.

A la Dra. Lucía Méndez Sánchez, quien fue luz en la oscuridad. Mi agradecimiento por todos los aprendizajes no sólo académicos sino humanos y por su inmensa empatía sin la cual no hubiera llegado al lugar en donde me encuentro.

A la Dra. Patricia Clark, mi tutora durante la maestría. Gracias por abrirme las puertas de su equipo de investigación, por la confianza depositada y por el inmenso apoyo durante el desarrollo de este proyecto que han sido pieza fundamental en mi formación profesional, pero, sobre todo gracias por ser esa fuente de inspiración que me motiva a seguir trabajando para alcanzar mis sueños. Mi total admiración y respeto a usted.

Y finalmente, a mi familia y a mis amigos más cercanos que siempre me acompañan.

Contenido

Abreviaturas	6
Lista de figuras	7
Lista de tablas	8
Resumen	9
1. Marco teórico	11
1.1 Edad ósea	11
1.2 Desarrollo óseo.....	11
1.3. Proceso de osificación.....	14
1.4. Huesos de la mano y la muñeca	15
1.5. Técnicas de imagenología para la evaluación de edad ósea	19
1.5.1. Imagenología por RX	19
1.5.2 Imagenología por DXA	20
1.6. Métodos de evaluación de EO.....	21
1.7. Uso de las imágenes DXA para evaluación de DMO	22
2. Antecedentes	24
3. Planteamiento del problema	26
4. Justificación	26
5. Pregunta de Investigación	27
6. Hipótesis	27
7. Objetivos	27
8. Metodología	28
8.1. Tipo y diseño de estudio.....	28
8.2. Población de estudio.....	28
8.2.1. Estudio de procedencia de las imágenes de mano.....	28
8.3. Tamaño de la muestra	29
8.3.1. Concordancia entre técnicas	29
8.3.2. Concordancia inter e intra observadores	30
8.4. Criterios de selección	30
8.4.1 Criterios de inclusión	30
8.4.2 Criterios de exclusión.....	31
8.5. Definición de las variables	31

8.6.	Procedimientos.....	32
8.6.1.	Secuencia del método.....	32
8.6.2.	Análisis estadístico.....	34
8.6.3.	Aspectos éticos y de bioseguridad.....	35
9.	Resultados	36
9.1.	Selección de las imágenes.....	36
9.2.	Proporción de grupos de edad y poder estadístico.....	36
9.3.	Acuerdo intra e inter evaluadores.....	37
9.4.	Acuerdo entre técnicas.....	39
9.4.1.	Sexo femenino (estratificación).....	41
9.4.2.	Sexo masculino (estratificación).....	43
10.	Discusión de resultados	45
11.	Conclusiones	50
12.	Referencias	51
ANEXO A	58

Abreviaturas

DMO	Densidad Mineral Ósea
EC	Edad cronológica
EO	Edad ósea
DXA	Absorciometría de rayos X de energía dual
ICC	Coefficiente de correlación intraclase
PC	Placa de crecimiento metafisario
PA	Posterior-anterior
mSv	miliSievert
RX	Rayos X
TW	Tanner-Whitehouse
GP	Greulich-Pyle
TW2	Tanner-Whitehouse, segunda edición
TW3	Tanner-Whitehouse, tercera edición
ISCD	Sociedad Internacional de Densitometría Clínica

Lista de figuras

Figura 1. Osificación endocondral.

Figura 2. Anatomía de mano y muñeca.

Figura 3. Técnica de adquisición de imagen de mano-muñeca en una vista PA.

Figura 4. Diseño metodológico del protocolo.

Figura 5. Histograma de la imagen de mano antes y después de mejoramiento digital de la calidad de imagen DXA.

Figura 6. Histograma de la imagen de mano antes y después de mejoramiento digital de la calidad de imagen RX.

Figura 7. Diagrama Bland-Altman general de las 711 mediciones.

Figura 8. Diagrama Bland-Altman de los resultados del sexo femenino y masculino.

Figura 9. Diagrama de Bland-Altman de cada estrato de edad del sexo femenino.

Figura 10. Diagrama de Bland-Altman de cada estrato de edad del sexo masculino.

Lista de tablas

Tabla 1. Resumen del proceso de evaluación de los centros de osificación.

Tabla 2. Tabla de antecedentes. Estudios que evaluaron la concordancia de edad ósea con imágenes de RX convencional e imágenes DXA.

Tabla 3. Cuadro de operacionalización de variables.

Tabla 4. Poder estadístico de la muestra en cada grupo de edad.

Tabla 5. Grado de acuerdo entre e intra evaluadores de la determinación de la EO en los tres ciclos de evaluación: sexo femenino.

Tabla 6. Grado de acuerdo entre e intra evaluadores de la determinación de la EO en los tres ciclos de evaluación: sexo masculino.

Tabla 7. Grado de acuerdo entre técnicas general y por cada sexo.

Tabla 8. Grado de acuerdo entre técnicas en cada grupo etario del sexo femenino.

Tabla 9. Grado de acuerdo entre técnicas en cada grupo etario del sexo masculino.

Resumen

Introducción

Durante la infancia y la pubertad, el tamaño corporal y la maduración son determinantes importantes de la DMO. A lo largo de la vida, los individuos pasan por diferentes estadios de maduración y uno de los indicadores más aceptados para seguir este proceso es la EO. Actualmente, la radiografía dorsopalmar es la más usada para estimar este parámetro, pero para hacer un seguimiento de la DMO se hace uso de estudios DXA, por lo que, se ha sugerido poder llevar a cabo las mediciones de EO en los mismos estudios de absorciometría coadyuvando de este modo en la interpretación de la DMO. Por tanto, este estudio tuvo como objetivo determinar el nivel de concordancia en las mediciones de EO de niños y adolescentes de 5 a 16 años con imágenes de mano por las modalidades de RX convencional e imágenes DXA.

Metodología

Se realizó un estudio transversal analítico con 711 sujetos que fueron estudiados como parte de un proyecto desarrollado en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. En dicho estudio se adquirieron imágenes de radiografía dorsopalmar y DXA. Para este protocolo, se midió la EO de niños y adolescentes en ambas modalidades de imágenes por dos evaluadores independientes y se estableció la concordancia de la medición de este indicador por ambos métodos de imagen a través del ICC y el análisis de Bland-Altman.

Resultados

Se evaluaron un total de 1422 imágenes pertenecientes a 711 participantes con edades comprendidas entre los 5 y 16 años de edad que contaron con imágenes de mano por RX y DXA. Los ICC inter e intra observador fueron de 0.99 tanto para las imágenes de RX como para las evaluaciones DXA en ambos sexos.

El acuerdo general entre técnicas medido a través del ICC fue de 0.99, con una diferencia media entre técnicas de 5 meses y con límite de acuerdo de ± 2 años, lo que significa que el 95% de todas las diferencias entre los métodos estaban cubiertas por este rango,

Conclusión

Los resultados de la evaluación de la EO con imágenes de RX e imágenes DXA mostraron una concordancia fuerte a través del ICC, sin embargo, tiende a existir una sobreestimación del parámetro en los estudios DXA. Las diferencias entre las mediciones por ambas modalidades pueden deberse a distintos factores como el sexo y edad del paciente, la metodología de evaluación del observador y la calidad intrínseca de las imágenes. De este modo, la aplicabilidad en la rutina clínica de la medición de EO en los estudios DXA dependerá de la rentabilidad y del propósito clínico.

Concordancia en las mediciones de edad ósea de imágenes de mano no dominante por las modalidades de rayos X convencional e imágenes DXA

1. Marco teórico

1.1 Edad ósea

Existen dos edades que pueden ser asociadas a un niño: la EC y la EO. La EC es la edad real en años, mientras que, EO describe el grado de maduración de los huesos de un niño. El fundamento del uso de la EO en la práctica clínica se debe a que un centro de osificación particular aparece y madura en un momento particular de edad (1, 2). Por lo que, la EO es la edad a la que un niño promedio alcanza una etapa particular de maduración ósea.

Los cambios en el desarrollo esquelético humano son similares, ya que el proceso de desarrollo de cada hueso es continuo y atraviesa las mismas etapas. En cada una de estas etapas, los huesos tienen características específicas. Es por ello que, la EO en comparación con EC, es una forma más precisa de evidenciar el nivel de desarrollo del crecimiento individual y el grado de maduración (3-5).

La evaluación de la EO se realiza con frecuencia en pacientes pediátricos para evaluar el crecimiento, así como, diagnosticar y manejar una multitud de trastornos endocrinos y síndromes pediátricos (6, 7).

1.2 Desarrollo óseo

La madurez esquelética es una medida de desarrollo que incorpora el tamaño, la forma y el grado de mineralización del hueso para definir su proximidad a la madurez completa (8). Las extremidades alcanzan su longitud y proporciones adultas a través de una serie de eventos biológicos altamente regulados entre los que se incluyen la osificación intramembranosa y endocondral (9). Por ello, la evaluación de la madurez esquelética implica un examen riguroso de múltiples factores, además de un conocimiento fundamental de los diversos procesos por los cuales se desarrolla el hueso.

El crecimiento longitudinal en los huesos largos de las extremidades ocurre a través del proceso de osificación endocondral (10). En contraste, el ancho de los huesos aumenta por el desarrollo del tejido esquelético directamente de la membrana fibrosa (11).

Los huesos se desarrollan a partir de condensaciones del mesénquima (9). A partir de estas condensaciones, los huesos largos se transforman en un modelo de cartílago hialino rodeado de pericondrio que se reemplaza gradualmente por hueso mediante un proceso denominado osificación endocondral (9, 12). El sitio del hueso donde comienza la osificación se denomina núcleo o centro de osificación (11). El primer signo de osificación que se presenta en el molde cartilaginoso es el centro de osificación primario, ubicado en la mitad de la futura diáfisis. Después de la formación del centro primario, el espacio medular primitivo comienza a expandirse hacia la epífisis, y los condrocitos en la metáfisis comienzan a organizarse en columnas, y forman la PC. La función primordial de esta placa es el crecimiento longitudinal del hueso (6, 13).

Aunque muchos huesos planos, incluidos los huesos del carpo, se osifican por completo desde el centro primario, todos los huesos largos desarrollan centros secundarios que aparecen en el cartílago de las extremidades del hueso (8).

El hueso osificado del centro primario es la diáfisis, mientras que el hueso osificado del centro secundario es la epífisis. A medida que el centro secundario se osifica progresivamente, el cartílago se reemplaza por hueso hasta que solo una capa delgada de cartílago, la placa epifisaria, separa el hueso diafisario de la epífisis (13). La parte de la diáfisis que se apoya en la epífisis se denomina metáfisis y representa el extremo creciente del hueso. Mientras la placa del cartílago epifisario persista, tanto la diáfisis como la epífisis continúan creciendo, pero, eventualmente, los osteoblastos dejan de multiplicarse y la placa epifisaria queda osificada (13).

El reemplazo del cartílago por el hueso ocurre a través de una interacción sincronizada entre las células endoteliales, los condroclastos y las células precursoras óseas. La actividad condrocítica en la placa de crecimiento está regulada por una amplia gama de factores autocrinos y paracrinos, muchos de los cuales se producen en sitios distantes de sus lugares de acción (9, 10, 14).

La fusión epifisaria es un proceso acelerado en el cual los condrocitos remanentes son rápidamente reemplazados por células óseas e invadidos por vasos sanguíneos. La fusión aparece cuando se agota el potencial de proliferación de los condrocitos en la placa de crecimiento (15). El proceso por el cual se agota ese potencial de proliferación consiste básicamente en la acción, no muy bien definida, que ejerce el estrógeno en el envejecimiento de los condrocitos (16). En ese momento, las estructuras óseas de la diáfisis y la epífisis están fusionadas y el crecimiento cesa.

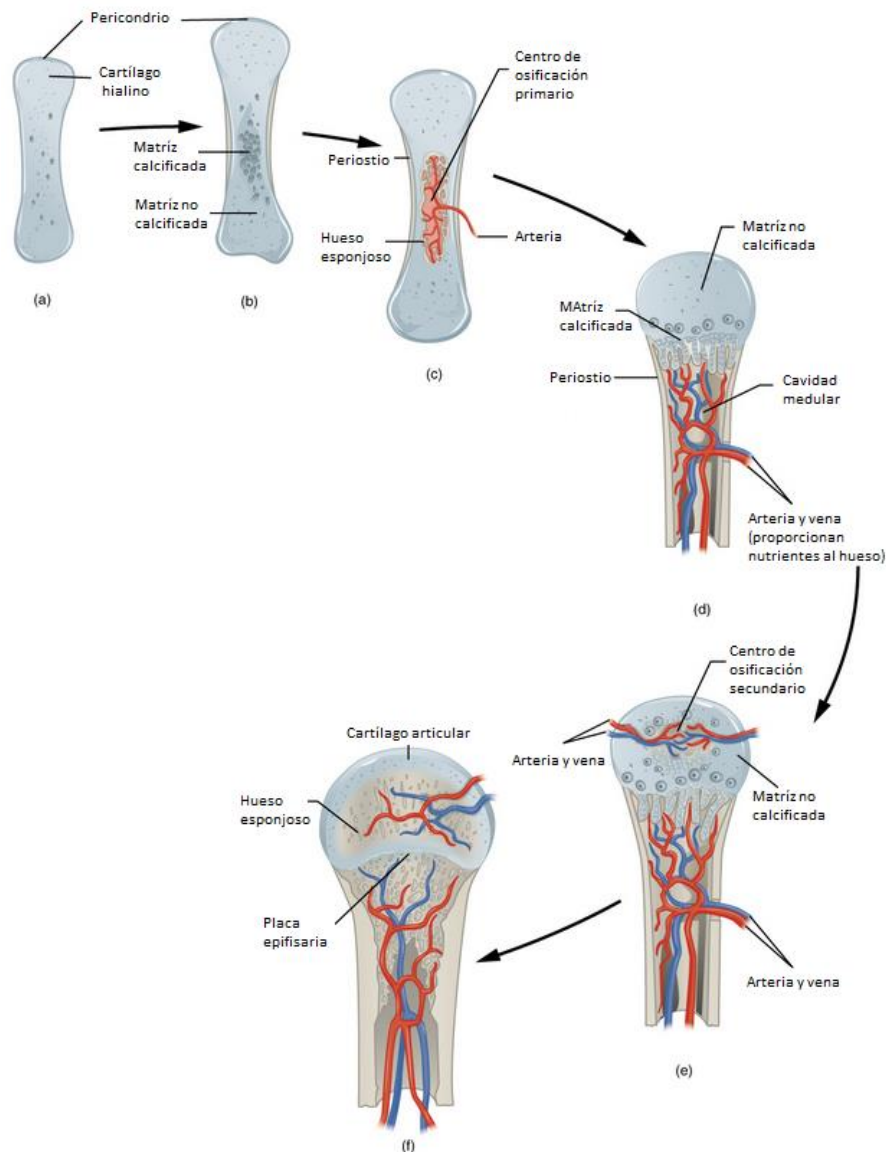


Figura 1. Osificación endocondral. La osificación endocondral sigue cinco pasos. (a) Las células mesenquimales se diferencian en condrocitos. (b) El modelo de cartilago: esqueleto óseo y la forma de pericondrio. (c) Los capilares penetran el cartilago. El pericondrio se transforma en periostio. Se desarrolla collar perióstico. Se desarrolla el centro de osificación primaria. (d) El cartilago y los condrocitos continúan creciendo en los extremos del hueso. (e) Se desarrollan centros de osificación secundarios. (f) El cartilago permanece en la placa epifisaria (crecimiento) y en la superficie de la articulación como cartilago articular. Adaptado de: Basavaraj Phulari, Orthodontics. Principles and practice. JP Medical Ltd, 2011.

El final del período embrionario y el comienzo del feto están marcados por el evento de calcificación, que comienza a las 8 o 9 semanas (17). Para la semana 13 fetal, la mayoría de los centros primarios de los huesos tubulares están bien desarrollados en diáfisis y, al nacer, todas las diáfisis están completamente osificadas, mientras que la mayoría de las epífisis todavía son cartilaginosas. La osificación de la epífisis femoral distal comienza durante los últimos dos meses de gestación, y este centro secundario está presente en la mayoría de los bebés a término. De manera similar, el centro de osificación para la epífisis proximal del húmero generalmente aparece alrededor de las 40 semanas de gestación. Por otro lado, los centros para las epífisis proximales del fémur y la tibia pueden no estar presentes en los recién nacidos a término, pero aparecen en los primeros meses de vida (11, 14).

Después del nacimiento, las epífisis se osifican gradualmente en un orden predecible, y, en la madurez esquelética, se fusionan con el cuerpo principal del hueso. La comparación del grado de maduración de las epífisis forma la base para la evaluación de la madurez esquelética, cuya medida se denomina comúnmente EO. Diversos factores determinan un patrón de maduración normal, pero es cierto que la genética, factores hormonales, factores ambientales, juegan un papel importante (5, 18).

1.3. Proceso de osificación

La base del uso de radiografías de mano para evaluar la EO es que el esqueleto en la región mano-muñeca está formado por numerosos huesos pequeños (27 huesos pequeños más extremos distales del radio y el cúbito). Estos numerosos huesos en la región de la mano y la muñeca se derivan de un total de 51 centros de crecimiento separados. El desarrollo de estos huesos desde la aparición de los centros de calcificación hasta el cierre de la placa epifisaria ocurre durante todo el período de crecimiento postnatal y, por lo tanto, proporciona un medio útil para evaluar la madurez esquelética (19-21).

Al nacimiento, todas las diáfisis deben estar osificadas, mientras que la mayoría de las epífisis son cartilaginosas. Posteriormente, tras el nacimiento, las epífisis comienzan a osificarse siguiendo un patrón predecible hasta la edad adulta, pero influido por diversos factores. Existe una secuencia establecida de osificación para los huesos del carpo, metacarpiano y falanges, que se mantiene notablemente constante para ambos sexos (8).

Es importante destacar que los distintos centros de osificación no tienen el mismo valor predictivo de maduración en las distintas edades, debiendo elegir aquellos que caracterizan mejor la madurez ósea en cada grupo de edad (8).

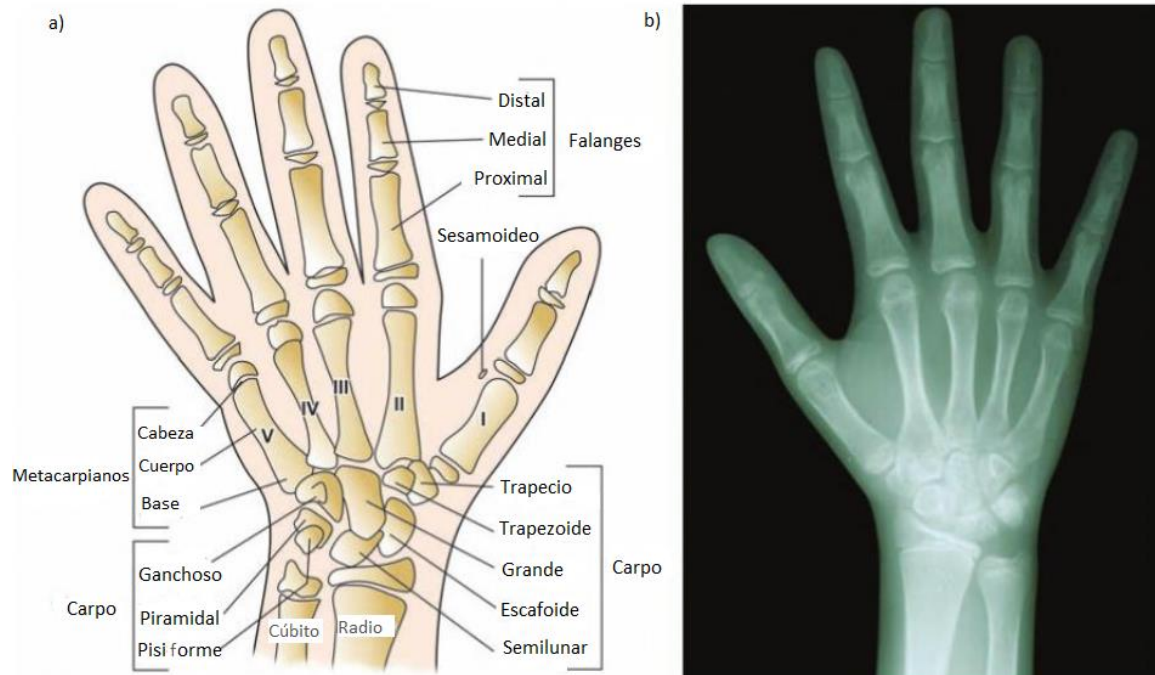


Figura 2. Anatomía de mano y muñeca. a) Ilustración gráfica que muestra huesos individuales de la región mano-muñeca. b) Radiografía de mano y muñeca. Adaptado de: Basavaraj Phulari, Orthodontics. Principles and practice. JP Medical Ltd, 2011.

1.4. Huesos de la mano y la muñeca

El esqueleto de la región mano-muñeca está formado por los siguientes cuatro grupos de huesos (15):

1. Extremos distales de huesos largos del antebrazo (radio y cúbito).
2. Carpo
3. Metacarpianos
4. Falanges

- Extremos distales de los huesos del antebrazo.

El radio y el cúbito son los huesos largos del antebrazo. Sus extremos distales con los respectivos huesos epifisarios forman el primer grupo de huesos en la región mano-muñeca (22).

- Carpo

El carpo está formado por ocho huesos pequeños en dos hileras transversales, una hilera superior o antebraquial y una hilera inferior o metacarpiana (20).

1. La primera comprende cuatro huesos: el escafoides, el semilunar, el piramidal y el pisiforme.
2. La segunda comprende igualmente cuatro huesos: el trapecio, el trapecoide, el grande y el hueso ganchoso.

Todos los huesos del carpo son irregularmente cuboideos y por consiguiente tienen seis caras. Cada uno de estos huesos del carpo se osifica desde un centro primario y su osificación sigue un patrón predecible, lo que permite seguir el proceso de maduración esquelética (6, 23).

- Metacarpianos

El metacarpo constituye el esqueleto de la región palmar y consta de cinco huesos denominados metacarpianos. Están numerados convencionalmente en orden radioulnar (de lado lateral a medial), de modo que el pulgar tiene el primer hueso metacarpiano, mientras que el dedo meñique tiene el quinto (24).

Los huesos metacarpianos son huesos largos en miniatura, con la cabeza distal, un eje y una base. Las cabezas redondeadas se articulan con las falanges proximales, mientras que las bases de los huesos metacarpianos se articulan con la fila distal de los huesos del carpo.

Cada hueso metacarpiano se osifica desde un centro primario (en el eje) y el centro secundario en su extremo distal, excepto el primer hueso metacarpiano (pulgar) donde el centro secundario aparece en el extremo proximal (20, 24).

- Falanges

Las falanges son los huesos pequeños que forman el esqueleto de los dedos. Cada dedo de la mano, excepto el pulgar, tiene tres falanges; proximal, medio y distal. Por lo tanto, hay un total de 14 falanges, con 3 en cada dedo y 2 en el pulgar. Cada falange tiene una cabeza distal, eje y base proximal (24).

Dado que el valor predictivo de los centros de osificación difiere y cambia durante el crecimiento, para realizar la evaluación de EO, el revisor debe centrarse principalmente en los centros que mejor caracterizan el desarrollo esquelético para la EC del sujeto. Para facilitar las evaluaciones de la EO, se puede dividir el desarrollo esquelético en seis categorías principales (8, 20, 25, 26), ver Tabla 1:

1. Infancia (los huesos del carpo y las epífisis radiales) (27).
2. Niños pequeños (la cantidad de epífisis visibles en los huesos largos de la mano) (27).
3. Prepubertad (el tamaño de las epífisis falangeas) (7).
4. Pubertad temprana y media (el tamaño de las epífisis falangeas) (27).
5. Pubertad tardía (el grado de fusión epifisaria) (7).
6. Post-pubertad (el grado de fusión epifisaria del radio y el cúbito) (7, 19).

Dado que la aparición y progresión en varios centros de osificación sigue un patrón predecible y programado que puede estandarizarse. Se han desarrollado varios métodos para evaluar la EO mediante radiografías de mano y muñeca, entre los que se encuentran los métodos de atlas y de puntajes.

Etapa de la vida	Valoración general	Huesos concretos
Infancia precoz	Centros de osificación secundarios presentes en las extremidades superior e inferior, sobre todo pie y tobillo.	Hueso grande y ganchoso: en torno a los 3 meses. Es el único núcleo durante los primeros 6 meses. Epífisis distal del radio: en torno a los 10 meses (F) y 15 meses (M)
Edad preescolar o infancia tardía 10 meses-2 años (F) 14 meses-3 años (M)	Núcleos de osificación de las epífisis de los huesos largos de la mano La valoración del carpo es poco fiable	Secuencia: falanges proximales metacarpianos falanges medias falanges distales. El primero es el tercer dedo y el último el quinto Hay 2 excepciones: Epífisis de la falange distal del pulgar: en torno a los 18 meses (F) y 15 meses (M) Epífisis de la falange media del quinto dedo: osifica en último lugar
Escolar o etapa prepuberal 2-7 años (F) 3-9 (M).	Tamaño de la epífisis en relación con las metáfisis adyacentes.	Estos centros epifisarios sobrepasan la metáfisis.
Pubertad 13-15 años (F) 14-15 años (M)	Grado de fusión de las epífisis de las falanges con sus respectivas metáfisis. Los metacarpianos se valoran con dificultad en la radiografía en este grupo de edad. La valoración del carpo es poco fiable.	Secuencia: falanges distales, metacarpos falanges proximales y falanges medias Los primeros puntos de cierre se suelen establecer en el centro. Centros de osificación del aductor del pulgar y el pisiforme: no son buenos indicadores de maduración.
Post- pubertad 15-17 años (F) 17-18 años (M)	Núcleos de osificación de las metáfisis del radio y el cúbito	En este grupo de edad, todos los metacarpianos, falanges y hueso del carpo están ya completamente desarrollados y todas las fisis fusionadas

Tabla 1. Resumen del proceso de evaluación de los centros de osificación. Adaptado de: Navarro M, Tejedor B, López-Siguero J. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. Anales de Pediatría Continuada. 2014;12.

1.5. Técnicas de imagenología para la evaluación de edad ósea

Las técnicas radiológicas han tenido grandes avances en las últimas décadas, el método clásico para evaluar la edad ósea se basa en el reconocimiento de cambios en los indicadores de madurez observados en las radiografías convencionales por RX de la región mano-muñeca (20, 28).

1.5.1. Imagenología por RX

Los RX son un tipo de radiación electromagnética similar a la luz visible pero que poseen mayor energía por lo que tienen la capacidad de atravesar estructuras. Los RX, son un tipo de radiación ionizante ya que al interactuar con la materia produce ionización de los átomos (29).

Para la producción de este tipo de radiación en la práctica clínica se utiliza un tubo de RX. Los RX al atravesar un material pueden ser absorbidos o dispersados en su trayectoria, lo cual resulta en una disminución en la intensidad original de la energía. Dichos procesos de absorción o dispersión se deben a interacciones entre los átomos del medio y la radiación (29).

El diagnóstico radiológico se basa en la obtención de imágenes con dicha radiación ionizante. En términos generales se puede hablar de dos métodos para producir imágenes radiológicas: convencionales y tomográficos. En los métodos tradicionales (radiografía convencional) se emplea un detector plano para formar imágenes mediante una sola proyección.

La radiografía convencional produce una representación bidimensional de la estructura tridimensional que está siendo evaluada (30).

Una vista estándar PA de la mano y la muñeca es ideal para visualizar las características de los huesos de la mano ya que en esta posición no existe rotación entre el radio y el cúbito por lo que es un método adecuado para visualizar las relaciones intercarpianas y la longitud del hueso (31, 32).

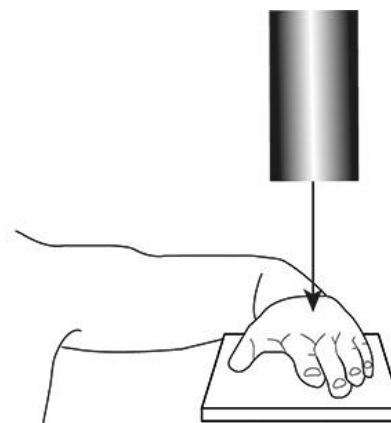


Figura 3. Técnica de adquisición de imagen de mano-muñeca en una vista PA. Recuperado de: X-Wrist, Annelies van der Plas, 2016.

En una imagen PA, el hombro está en abducción de 90° y el codo en flexión de 90° (Figura 9). La muñeca se coloca plana sobre la placa de RX.

1.5.2 Imagenología por DXA

A pesar de que la imagen por RX convencional proporciona una buena vía para evaluar la EO, uno de los problemas relacionados a esta técnica es la cantidad de radiación a la que son expuestos los pacientes en este tipo de procedimientos (28), esto es particularmente importante durante la infancia. Más aún, es importante tener en consideración que para la valoración de infantes con enfermedades crónicas, las radiografías repetidas de la mano son necesarias para dar seguimiento al desarrollo esquelético lo que conlleva a una mayor exposición a la radiación (33).

Aunque actualmente no se tiene una estimación precisa del riesgo de cánceres pediátricos asociados a la exposición de radiación en procedimientos de imágenes de diagnóstico, se ha señalado que el riesgo de cáncer atribuible de por vida a una sola exposición a rayos X en la infancia es cercano al 15% por Sievert (29, 34). Por lo que, para evitar efectos perjudiciales en la edad adulta debidos a la exposición acumulada a la radiación, la reducción de la dosis es sumamente importante en la infancia (34, 35).

Se han evaluado otro tipo de técnicas mediante las cuáles se pueda dar seguimiento del desarrollo esquelético (31) entre las que se encuentran los estudios DXA (28, 33, 36).

La técnica DXA se basa en la absorción independiente de los RX por las diferentes estructuras del cuerpo humano y emplea haces de fotones de alta y baja energía. De acuerdo al equipo los haces pueden ser generados de dos formas. En el primer caso el generador emite de forma alterna los RX de alta y baja energía y en el segundo caso el generador emite un haz constante y al mismo tiempo se interpone un filtro que separa los RX de ambas energías (37). Las atenuaciones de ambos RX en su trayectoria brindan información sobre las características de las estructuras que atraviesa (38).

Actualmente este tipo de estudios son ampliamente utilizados en la evaluación de la DMO y ha sido particularmente útil en pacientes con enfermedades endocrinas y en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento (39). Hablando específicamente de estos estudios en la valoración de la EO, una exploración de mano y muñeca por DXA (0.0001 mSv)

produce una dosis efectiva 10 veces menor que una radiografía de mano y muñeca (0.001 mSv) (28, 38).

La técnica de adquisición de la imagen de la región mano muñeca por DXA se lleva a cabo en una vista estándar PA de la región, del mismo modo que en la técnica de RX.

1.6. Métodos de evaluación de EO

Se han desarrollado varios métodos para calcular la puntuación de la EO a partir de la evaluación de las imágenes anatómicas de la región comparando la madurez de los huesos de la mano y la muñeca con los estándares. Los métodos estandarizados para calificar la madurez esquelética han existido durante bastantes años. Los 2 métodos más utilizados son los métodos TW (40-42) y GP (43), ambos realizados a través de la evaluación de imágenes de la mano.

- El Atlas Greulich y Pyle

"El Atlas Radiográfico del Desarrollo Esquelético de la Mano y la Muñeca", fue desarrollado por el Dr. William Walter Greulich y la Dra. Sarah Idell Pyle, su última edición publicada en 1959, sigue siendo uno de los atlas más utilizados por los expertos para medir la EO. Los estándares determinados por GP se desarrollaron entre 1931 y 1942 a partir de las radiografías de manos y muñecas de niños blancos y de clase media alta incluidos en el Brush Foundation Growth Study (43).

El atlas contiene imágenes de referencia de los patrones masculinos y femeninos de la muñeca y la mano desde el nacimiento hasta los 18 años para las mujeres y 19 años para los hombres. Las plantillas estándar desarrolladas para los niños varones consisten en 31 imágenes de radiografía convencional que cubren las etapas de crecimiento entre 0 y 19 años de edad, mientras que las plantillas para las mujeres consisten en 27 imágenes de radiografía que cubren las etapas de crecimiento entre 0 y 18 años de edad. La razón por la que las series de plantillas se desarrollaron por separado para hombres y mujeres se relaciona con el hecho de que el crecimiento y desarrollo óseo muestra diferencias relacionadas con el sexo (5, 43).

La EO se calcula comparando las radiografías de la mano del sujeto con las radiografías de referencia coincidentes más cercanas proporcionadas en el atlas (6).

- Método TW

El método TW se basa en obtener una puntuación para los huesos relevantes a través de un análisis estructural detallado y la suma de puntos asignados a los huesos en función de este análisis (25). Los huesos que están sujetos al análisis de osificación son el radio, el cúbito, los huesos cortos y los huesos del carpo. Para cada etapa de cada hueso, se utilizan puntuaciones separadas para niños y niñas (42).

El método TW se desarrolló inicialmente en la década de 1930 con niños europeos. Posteriormente, la segunda edición (TW2) (44), basada en datos de las décadas de 1950 y 1960, se publicó en 1983 y se actualizó en 2001 como TW3 (45, 46).

El método TW calcula una puntuación de radio, cúbito y huesos cortos, y cada hueso principal en la mano contribuye a la puntuación total (47).

El sistema TW3 se divide en dos sistemas. El primero evalúa la epífisis distal del radio y el cúbito; metacarpianos: 1, 3 y 5; falanges proximales: 1, 3, 5; falanges medias: 3 y 5; y las falanges distales: 1, 3 y 5. El segundo evalúa los siguientes huesos: grande, ganchoso, piramidal, semilunar, escafoides, trapecio y trapecoide. Después de asignar puntajes a cada núcleo de osificación, estos se suman para obtener una tasa de maduración esquelética, una para cada sistema, que posteriormente se transforma en la EO de acuerdo con tablas de conversión específicas, que se dividen por sexo y sistema. El método TW2 difiere de TW3 especialmente en el tipo de muestra, ya que en la última versión, se incluyen individuos estadounidenses y europeos, mientras que en el TW2 solo se incluyeron europeos, como en el TW1 (47).

1.7. Uso de las imágenes DXA para evaluación de DMO

El esqueleto humano se forma y modela durante la infancia y la juventud bajo la acción constante de la carga mecánica diaria y está diseñado de manera tal que, su masa ósea máxima sea la mínima necesaria para soportar el cuerpo correctamente. La masa ósea se pierde a una tasa casi constante a lo largo de la vida adulta como consecuencia del envejecimiento natural. La estructura ósea tiene que ser rediseñada y redistribuida todo el tiempo para cumplir con la función de soporte pero dicho proceso se encuentra controlado por la carga mecánica diaria y por diversos factores entre los que se incluyen los hormonales (48).

La DMO es una medida del contenido mineral inorgánico en los huesos, y es una de las evaluaciones que proporcionan mayor información sobre la calidad ósea en estudios clínicos. El tejido óseo está formado por un 80% de mineral y un 20% de materia orgánica. La relación entre los componentes orgánicos e inorgánicos es extremadamente estrecha y bien organizada (48). La DMO que se posee en la edad adulta es adquirida mayoritariamente durante la infancia y la adolescencia, y la intervención de factores de riesgo o enfermedades desmineralizantes en estos períodos pueden guiar afecciones en la edad adulta. Por esta razón, se realizan estudios de masa ósea en estas etapas de la vida, con miras a la prevención de enfermedades. Para ello se emplean las mismas técnicas densitométricas que en los adultos siendo la más utilizada los estudios DXA.

Existen una serie de consideraciones a tener en cuenta a la hora de realizar una medición de masa ósea en un niño o adolescente, dado que se está ante un hueso en formación, con períodos de crecimiento y de mineralización que no son homogéneos ni en el tiempo ni en las distintas localizaciones del esqueleto, por ello la interpretación de la DMO es mucho más compleja en niños que en adultos por lo que diversas publicaciones han planteado la necesidad de tener en cuenta la EO en la interpretación de la DMO (49-51), para obtener mediciones más precisas de la DMO en consideración del grado de maduración de los huesos de cada paciente evaluado.

2. Antecedentes

Hasta el momento la valoración de la EO se ha llevado a cabo en imágenes de radiografía convencional, pero con el creciente interés de realizar valoraciones de la salud ósea en niños y adolescentes comienza a ser de utilidad la interpretación de la salud ósea en función de la EO de esta población en los estudios de imagenología DXA.

En la búsqueda exhaustiva en la literatura científica, sólo se encontró evidencia de tres estudios que han evaluado el nivel de concordancia entre la EO de niños determinada con radiografías de RX convencional e imágenes DXA (Tabla 2).

Autor, año, estudio y país	Tiempo	Población	Metodología	Conclusiones	Limitaciones
Pludowski P, et al. 2004 Evaluation of the possibility to assess bone age on the basis of DXA derived hand scans— preliminary results Polonia	2004	60 niños y adolescentes: 50 libres de enfermedades crónicas y 10 con insuficiencia hipofisaria multihormonal. 5 - 20 años	Transversal 2 observadores Evaluación en 1 ciclo de imágenes DXA y RX de mano izquierda con 1 semana entre evaluaciones. Correlación entre las mediciones.	Los valores de edad ósea estimados por ambos métodos estaban altamente correlacionados ($r=0.998$, $r^2=0.996$, $p<0.0001$) ICC 0.998 en mujeres y 0.997 para hombres.	Evaluación de imágenes de RX con un atlas de referencia publicado para población sólo de dicha nacionalidad. Tamaño de muestra pequeño. No se hizo análisis por subgrupos de edad.
Heppe D, et al. 2012 Bone age assessment by dual-energy X-ray absorptiometry in children: an alternative for X-ray? Holanda	2012	95 niños 4- 16 años Diferentes indicaciones médicas.	Transversal 2 observadores Evaluación en 2 ciclos: imágenes DXA y RX de mano izquierda. Variabilidad intraobservador e interobservador. Análisis de concordancia con método de Bland-Altman	95% de todas las evaluaciones acopladas no difirieron en más de 1 año. ICC 0.991.	Validarse para distintas poblaciones. Tamaño de muestra pequeño. No se hizo análisis por subgrupos de edad y sexo.

Hoyer-Kuhn H, et al. 2016	20 niños.	Ensayo clínico	Las diferencias	
2009 - 2010		2 observadores	medias entre ambos	Tamaño de muestra pequeño.
Comparison of DXA Scans and Conventional X-rays for Spine Morphometry and Bone Age Determination in Children	5 - 18 años	Evaluación en 3 ciclos de imágenes DXA y RX de mano izquierda.	métodos fueron cercanas a 0 con límites de intervalos de confianza cercanos a 1 año.	No se hizo análisis por subgrupos de edad y sexo.
	Diferentes indicaciones médicas.	Variabilidad intraobservador e interobservador. Análisis de concordancia.	ICC 0.97.	
Alemania				

Tabla 2. Estudios que evaluaron la concordancia en las mediciones de edad ósea con imágenes RX y DXA.

La información de los tres estudios realizados en Polonia (2004) (33), Holanda (2012) (28) y Alemania (2016) (36) respectivamente, que han evaluado la concordancia de la EO medida con imágenes de RX convencional e imágenes de DXA reportan un alto acuerdo con valores de ICC superiores a 0.9 entre ambos métodos. Además, el estudio de Hoyer-Kuhn demostró que el 95% de todas sus evaluaciones no difirieron en más de 1 año.

A pesar de las valiosas aportaciones de los tres estudios, estos han tenido importantes limitaciones en su realización que han guiado a que su uso en la práctica clínica aún no se haga extenso. Las limitaciones de los tres estudios presentados en la tabla 2, han sido referentes al tamaño de muestra utilizado. En ninguno de los artículos se reporta un cálculo de tamaño de muestra pertinente para la realización de un estudio de evaluación de concordancia de dos métodos. Siendo el más representativo de estos tres el estudio llevado a cabo por Hoyer y colaboradores, con un tamaño de muestra de apenas 20 participantes (36).

Por otro lado, sólo en uno de los estudios citados se realizó un análisis estratificado por sexo, pero en ninguno de ellos por edad de la población de estudio. Esto es particularmente importante ya que la valoración de la EO está mediada por el sexo y como se explicó anteriormente los centros de osificación que se evalúan son distintos en cada grupo etario. A esto se suma el hecho de que específicamente en el estudio realizado en Polonia las imágenes fueron comparadas con un atlas diseñado específicamente para la población pediátrica de este país, de ahí la necesidad de replicar la evaluación en otras poblaciones.

3. Planteamiento del problema

El uso de DXA en población pediátrica ha ido en aumento debido tanto al mayor número de pacientes que presentan patologías que requieren una evaluación de la densidad ósea, como a una mayor sensibilización dentro de las subespecialidades pediátricas sobre la importancia de este tipo de estudios.

Dentro de la interpretación adecuada de DXA en niños, se requieren distintos parámetros, entre los que se incluye la EO, sin embargo, actualmente no se lleva a cabo la medición de este parámetro en este tipo de imágenes pese a ser de gran utilidad.

En las mediciones de DMO, dado que los niños aún no han alcanzado el pico de masa ósea, se utilizan puntuaciones Z (definidos como el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la DMO promedio). Por lo tanto, los valores en pacientes pediátricos se han comparado predominantemente con poblaciones normativas que coinciden con la EC y el sexo. Desafortunadamente, dado que las tasas de maduración fisiológica pueden ser dispares entre los niños de la misma edad, se ha cuestionado si la EC utilizada para generar los puntajes Z son el mejor predictor del estado fisiológico óseo real. Y aún más, en niños con maduración fisiológica anormal, la aplicabilidad de EC es aún más incierta, ya que tienen una discrepancia entre ambas edades.

Conjuntamente, es importante considerar que en pacientes pediátricos con patologías específicas se necesitan imágenes de seguimiento para llevar un control adecuado del desarrollo esquelético, lo que conlleva a una mayor exposición a la radiación con las imágenes de RX.

4. Justificación

La ISCD sugiere utilizar la EO además de la EC como un auxiliar al interpretar los valores de DMO en niños y adolescentes. Por lo que, establecer la concordancia de la EO por los métodos de RX convencional e imágenes DXA, permitirá llevar a cabo la determinación de dicho parámetro en los mismos estudios de densitometría. De este modo, se podrá realizar una evaluación de la DMO con corrección por EO sin necesidad de realizar estudios adicionales de radiografía de mano que en la práctica representarían una mayor exposición

de los infantes a la radiación y se limita el tiempo de estancia de los pacientes en un servicio toda vez que no necesitan desplazarse a otro servicio de imagen. Además de ello, esta es una herramienta poco empleada en los sitios en los que se cuenta con DXA, pese a que no requiere ningún tipo de equipo ni software extra, por lo que validarlo como herramienta puede ayudar a hacer más generalizado su uso.

5. Pregunta de Investigación

¿Cuál es el nivel de concordancia entre la EO de niños y adolescentes de 5 a 16 años determinada con radiografías de mano e imágenes DXA?

6. Hipótesis

La EO de niños y adolescentes de 5 a 16 años determinada con imágenes DXA y radiografías de mano muestra una alta concordancia con un ICC mayor a 0.9.

7. Objetivos

7.1. Objetivo general

Determinar el nivel de concordancia en las mediciones de EO de niños y adolescentes de 5 a 16 años con imágenes de mano por las modalidades de RX convencional e imágenes DXA, con análisis estratificado por edad y sexo.

7.2. Objetivos específicos

- i. Cuantificar la variabilidad inter e intra observador.
- ii. Identificar los grupos de EC donde las mediciones de EO con DXA son más precisas.

8. Metodología

8.1. Tipo y diseño de estudio

El estudio se diseñó como un transversal analítico.

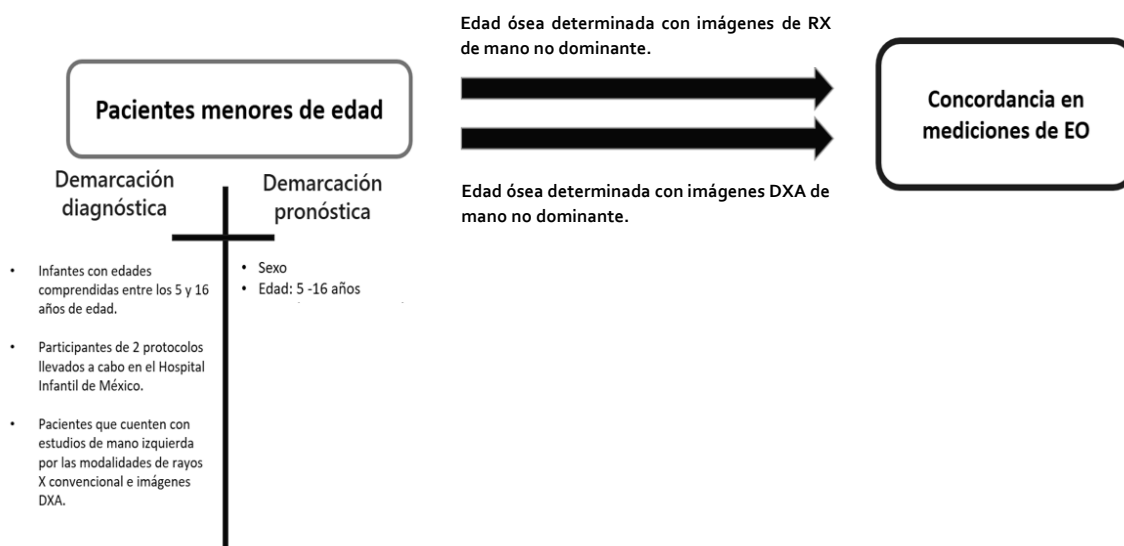


Figura 4. Diseño metodológico del protocolo.

8.2. Población de estudio

Pacientes con imágenes de mano por RX convencional y DXA que formaron parte de dos protocolos mayores realizados en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

8.2.1. Estudio de procedencia de las imágenes de mano

Los protocolos “Valores de referencia de composición corporal en niños y adolescentes mexicanos” (HIM 2015-055) y “Validación de un método para la determinación automatizada de EO y obtención de parámetros de referencia de radio gamimetría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos” (HIM 2017-058), fueron dos estudios transversales de base poblacional en donde se incluyeron niños y adolescentes de 5 a 20 años de edad clínicamente sanos residentes de la Ciudad de México y Área Metropolitana (52, 53).

A los participantes de los estudios les fue realizada una historia clínica (aplicación de un cuestionario amplio de salud, y una exploración física detallada con toma de signos vitales).

Se adquirieron imágenes de mano por DXA (equipo Radiodensitómetro óseo, LI43616ES) y RX convencional (Multix Select DR Machine; Siemens, USA).

8.3. Tamaño de la muestra

8.3.1. Concordancia entre técnicas

Dado que el estudio buscó la evaluación de la concordancia entre dos técnicas, el cálculo del tamaño de la muestra se fundamentó en el método estadístico para evaluar concordancia de dos mediciones descrito en la literatura (54, 55).

Tomando como referencia los datos publicados por Hoyer-Kunn (36), una hipótesis estadística de dos colas, un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y la siguiente expresión matemática:

$$n = 1 + \frac{\left((8)(z_{\alpha/2}^2) \right) (1 - \rho_1)^2 (1 + \rho_1)^2}{2W_p^2}$$

Donde: $z_{\alpha/2} = 1.96$

$\rho_1 = ICC \text{ esperado} = 0.90$

$W_p = \text{intervalo esperado} = 0.04$

$\Rightarrow n = 33$ imágenes por cada estrato de edad y sexo

El tamaño de muestra total fue de 33 individuos. Sin embargo, dado que se contempló realizar una estratificación por edad de la muestra, el cálculo de una muestra probabilística estratificada tuvo un recuento total teórico de 396 participantes divididos en 12 grupos de edad (5-16 años) para ambos sexos.

8.3.2. Concordancia inter e intra observadores

Considerando que en este estudio fueron analizadas más de 700 imágenes se implementó un cálculo de tamaño de muestra para evaluar el grado de acuerdo inter e intra observador. El cálculo de tamaño de muestra estuvo basado en la literatura para un estudio de acuerdo con tres ciclos de evaluación (54), tal como se muestra a continuación.

$$n = 1 + \frac{\left((8)(z_{\alpha/2}^2) \right) (1 - \rho_1)^2 (1 + \rho_1)^2}{k(k - 1)W_p^2}$$

Donde: $z_{\alpha/2} = 1.96$

$\rho_1 = ICC \text{ esperado} = 0.90$

$W_p = \text{intervalo esperado} = 0.04$

$k = \text{número de ciclos} = 3$

$\Rightarrow n = 10$ por cada sexo y técnica de imagen $\Rightarrow n = 40$ imágenes en cada ciclo

Considerando un valor de ICC de 0.90, tres ciclos de evaluación tanto del sexo femenino y masculino en ambas técnicas de imagen (RX e imágenes DXA), así como una hipótesis estadística de dos colas, un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%: el total de imágenes a evaluar en cada ciclo fue de 40 imágenes (10 femenino, 10 masculino tanto RX como DXA).

8.4. Criterios de selección

8.4.1 Criterios de inclusión

- Niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 5 y 16 años de edad, que fueron estudiados como parte del protocolo “Validación de un método para la determinación automatizada de EO y obtención de parámetros de referencia de radio gamimetría metacarpiana en niños y adolescentes mexicanos”.

- Pacientes que contaron con estudios de mano-muñeca por las modalidades de rayos X convencional e imágenes DXA.

8.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes cuyas imágenes no poseían las características de calidad de imagen necesarias para su interpretación (visibilidad de los centros de osificación).

8.5. Definición de las variables

Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Categorías	Tipo de variable
ANTECEDENTES					
Edad cronológica	Tiempo que ha vivido una persona.	Número de años. Basados en el expediente.	Años	NA	Cuantitativa continua de razón
Sexo	Fenotipo de la persona correspondiente a masculino o femenino (19.	Basado en el expediente.	NA	A. Femenino B. Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
INDEPEDIENTES					
EO por DXA	Indicador del grado de desarrollo de los huesos (6).	Determinado por un experto. Evaluado por método de comparación con el atlas de GP.	Años	NA	Cuantitativa continua de razón
DEPENDIENTES					
EO por RX	Indicador del grado de desarrollo de los huesos (6).	Determinado por un experto. Evaluado por método de comparación con el atlas de GP	Años	NA	Cuantitativa continua de razón

Tabla 3. Cuadro de operacionalización de variables.

8.6. Procedimientos

8.6.1. Secuencia del método

Se llevó a cabo la revisión del archivo clínico y del sistema de almacenamiento digital de imágenes de la base de datos de los protocolos ya mencionados.

Los pacientes de sexo femenino y masculino con edades comprendidas entre 5 y 16 años fueron incluidos con apego a los criterios detallados en la sección anterior.

Una vez identificados todos los registros útiles al propósito del proyecto, estos fueron incluidos a una base local y se realizó la recuperación de todas las imágenes tanto de RX como DXA de mano de cada paciente.

Posteriormente se llevó a cabo el pre-procesamiento de cada una de las imágenes de los pacientes incluidos en la investigación, así como, la anonimización de todos los archivos de imágenes de ambas técnicas con el software MATLAB R2020a. Esta etapa de procesamiento tuvo como objetivo el mejoramiento de la calidad de imagen: contraste y brillo adecuado para permitir la visualización de las estructuras óseas a los evaluadores.

Las imágenes DXA fueron recuperadas del archivo clínico propio del equipo DXA con formato de imagen: *.mep/.mep*; el cuál es el formato original de adquisición de imágenes y fueron pre procesadas para lograr obtener archivos con una resolución aproximada de 600x700 píxeles con una profundidad de pixel de 32 bits.

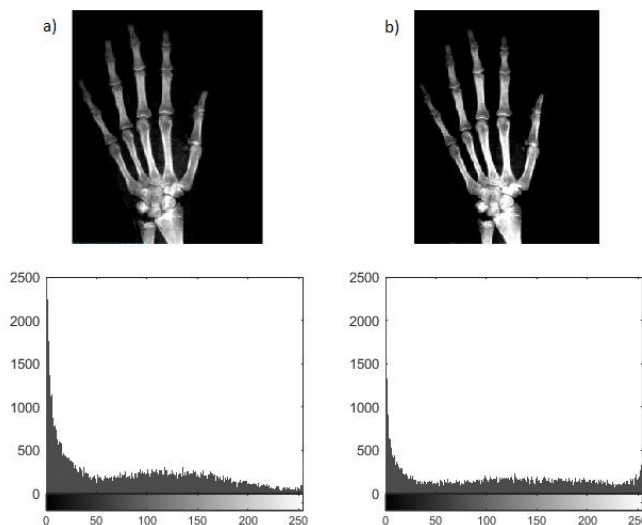


Figura 5. a) Histograma de la imagen de mano antes del mejoramiento digital de la calidad de imagen. b) Histograma de la imagen de mano después del mejoramiento digital.

Por su parte, las imágenes de rayos X no fueron recuperadas del archivo clínico en el formato original de adquisición, si no, en su caso se obtuvieron en formato con extensión *.jpg* con una resolución aproximada de 1600x1900 píxeles y con una profundidad de píxel de 8 y 24 bits. Dadas las características del formato, estas imágenes fueron sometidas a una de etapa de pre procesamiento más cuidadoso para obtener imágenes óptimas.

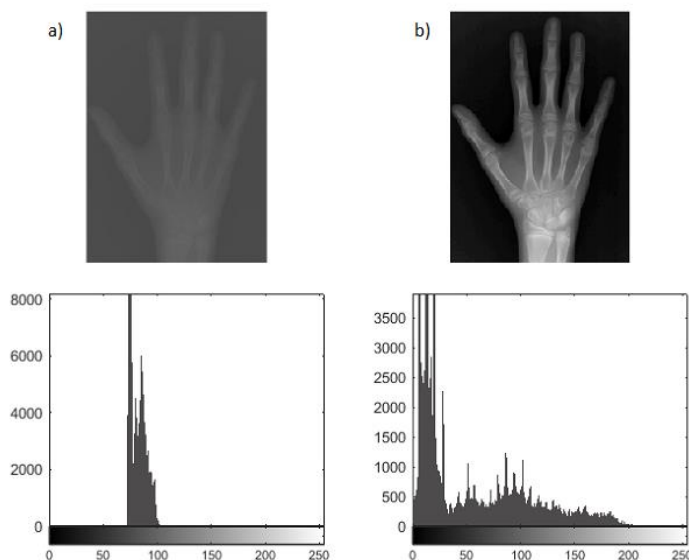


Figura 6. a) Histograma de la imagen de mano antes del mejoramiento digital de la calidad de imagen. b) Histograma de la imagen de mano después del mejoramiento digital.

El procedimiento que se siguió para la evaluación de la concordancia de la EO estuvo basado en las metodologías publicadas de los estudios mencionados en los antecedentes.

La evaluación de la EO fue realizada de forma independiente por 2 endocrinólogos pediatras en cada una de las imágenes. Los evaluadores estuvieron cegados a la EC, pero no al sexo para poder hacer la correcta interpretación de la imagen de mano. Para la determinación de la EO se utilizó el método de GP (43).

Dado que en este estudio se analizaron más de 700 imágenes por dos técnicas diferentes, antes de proceder a determinar la concordancia en las mediciones de EO entre las dos técnicas se llevó a cabo la evaluación de la variabilidad inter e intra observador. Para dicho propósito cada uno de los dos investigadores evaluó 20 imágenes de forma independiente tanto de rayos

X como DXA en 3 ciclos, considerando estas válidas cuando el ICC fue mayor a 0.90. El periodo temporal entre cada ciclo de evaluación fue de 1 semana.

En virtud de las condiciones derivadas de la situación de pandemia, las imágenes fueron proporcionadas de forma independiente a cada uno de los investigadores en carpetas digitales vía correo electrónico (Dropbox) junto con un formato de captura de resultados. En cada carpeta el orden y nombre de cada imagen fue determinado de forma aleatoria mediante medios computacionales.

Una vez el observador había hecho la evaluación de las 40 imágenes (durante los 3 ciclos de evaluación) dejaba de tener acceso a la carpeta de archivos.

Tan pronto se comprobó que existía un alto acuerdo de los evaluadores en la medición independiente, se procedió a establecer la concordancia entre los dos tipos de imagen.

A causa de la situación de pandemia, se estableció una metodología de lectura de imágenes con cada uno de los evaluadores a través de sesiones vía remota (videoconferencia a través de la plataforma Zoom) en las cuales los especialistas realizaron de forma independiente la medición de EO en cada una de las imágenes incluidas al estudio. La información de las lecturas manuales de EO fue recolectada por el conductor del estudio en una base de datos.

Para aquellas imágenes en donde se registraron diferencias entre técnicas mayores a 2 años fue realizada una segunda medición de la imagen por cada observador con el fin de corroborar la información.

8.6.2. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en IBM SPSS Statistics para Windows en su versión 25.0.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para corroborar la normalidad de los datos antes de realizar la estadística de cada grupo etario y por sexo. Se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión utilizando medias y desviación estándar en cada grupo de edad.

Se calculó el poder estadístico alcanzado con la muestra en cada grupo considerando el cálculo teórico del tamaño de muestra presentado en las secciones anteriores.

Para estimar la variabilidad inter e intra observadores de las mediciones de EO se calculó el ICC mediante un modelo bidireccional de efectos mixtos.

Posteriormente, fueron calculadas las edades óseas promedio entre las mediciones de los dos evaluadores en cada tipo de imagen y enseguida se cuantificó el grado de acuerdo entre técnicas a través del ICC (56, 57). Además, se efectuó el análisis de Bland-Altman para visualizar la diferencia entre los dos métodos y su distribución, así como, los límites de acuerdo (58). Se presentaron los gráficos de Bland-Altman para la visualización de estos datos (trazados en el software MATLAB R2020a).

8.6.3. Aspectos éticos y de bioseguridad

Estudio observacional clasificado como investigación sin riesgo para el paciente. Para este estudio, no existe conflicto de intereses por parte de los investigadores. Los autores dan testimonio que, al manejar esta información, se cumplió con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad (ver ANEXO A), además de que la información se utilizó para fines académicos y de investigación.

9. Resultados

9.1. Selección de las imágenes

De los estudios originales fueron recuperados un total de 874 registros que contaban con imágenes por la técnica de rayos X convencional. Por su parte, de la técnica DXA se encontraron 875. Homologando ambas bases se identificaron 860 registros de pacientes que contaban con ambos tipos de imagen.

Del total de registros, 61 archivos no pudieron ser encontrados en la revisión del archivo clínico para su recuperación y uso por lo que fueron excluidos.

72 registros fueron excluidos dado que la EC de los pacientes no se encontraba en el rango de 5 a 16 años de edad.

Por otro lado, 16 de los registros también se excluyeron debido a que la calidad de las imágenes no hacía posible su evaluación por los especialistas dado que no eran visibles muchos de los centros de osificación necesarios para la evaluación de la EO.

Considerando la exclusión de archivos por las razones antes mencionadas, el recuento total de imágenes incluidas al estudio fue de 711 imágenes por cada una de las dos técnicas, es decir, 1422 imágenes fueron analizadas por los expertos de forma independiente con el fin de determinar la EO de los niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 5 y 16 años de edad. De estos 711 registros, 404 correspondieron al sexo masculino y 307 al femenino.

9.2. Proporción de grupos de edad y poder estadístico.

En la tabla 4 se muestran las proporciones de hombres y mujeres en cada uno de los grupos etarios, así como, el poder estadístico alcanzado con la muestra tomando como referencia el cálculo teórico expresado en la sección anterior.

El poder estadístico de la muestra alcanzado con los 711 registros de pacientes incluidos al estudio fue del 71% al 83% por lo que podemos decir que se contó con el poder estadístico suficiente para hallar correlaciones significativas.

Estrato de EC	Tamaño de muestra Sexo (F/M)	Poder estadístico % (F/M)
5	(15/22)	(71/75)
6	(24/30)	(76/78)
7	(19/56)	(74/83)
8	(21/52)	(74/82)
9	(28/45)	(77/81)
10	(26/30)	(76/78)
11	(29/22)	(78/75)
12	(21/28)	(74/77)
13	(28/21)	(77/74)
14	(32/24)	(78/76)
15	(31/39)	(78/80)
16	(33/35)	(78/79)

Tabla 4. Poder estadístico de la muestra en cada grupo de edad.

9.3. Acuerdo intra e inter evaluadores

En las siguientes tablas se insertan los resultados del acuerdo intra e inter observador derivadas de los tres ciclos de medición de 40 imágenes. En cada tabla se proporcionan los valores del ICC, además de la diferencia en años entre las medidas de los dos evaluadores. El signo que acompaña a la magnitud de la diferencia entre las medidas de los investigadores indica si las medidas del primer evaluador fueron mayores o menores a las del segundo. La última medida que está indicada en las tablas son los límites de acuerdo al 95%.

9.3.1. Sexo femenino.

Los valores de ICC's tanto en RX y DXA fueron superiores a 0.98, con diferencias medias menores a 6 meses. Los límites de acuerdo promedio fueron de ± 1 año alrededor de la diferencia; es decir, existió alta consistencia entre las mediciones independientes y repetidas de cada evaluador.

Femenino				
Edad ósea	ICC	95% CI	Diferencia promedio entre investigadores (años)	95% CI
Acuerdo inter observador				
Rayos X, ciclo 1	0.98	0.86 - 0.99	0.39	-0.86 – 0.08
Rayos X, ciclo 2	0.99	0.96 – 1.00	0.19	-1.03 – 0.65
Rayos X, ciclo 3	0.99	0.94 – 0.99	0.14	-1.12 – 0.84
DXA, ciclo 1	0.99	0.97 – 1.00	-0.46	-0.38 – 1.30
DXA, ciclo 2	0.99	0.94 – 0.99	-0.30	-0.77 – 1.37
DXA, ciclo 3	0.99	0.95 – 0.99	-0.28	-0.87 – 1.43
Acuerdo intra observador				
Rayos X	0.99	0.98 – 1.00	-0.14	-0.98 – 0.68
DXA	0.99	0.97 – 0.99	0.36	-0.76 – 0.90

Tabla 5. Grado de acuerdo entre evaluadores e intra evaluadores de la determinación de la edad ósea en los tres ciclos de evaluación: sexo femenino.

9.3.2. Sexo masculino

Para el sexo masculino, de igual forma que en las mujeres, se observó un alto acuerdo en las medidas independientes y repetidas de cada evaluador con valores de ICC tanto en RX y DXA de 0.99, con diferencias medias menores a 6 meses y límites de acuerdo promedio de ± 1 año alrededor de la diferencia.

Masculino				
Edad ósea	ICC	95% CI	Diferencia promedio, investigador (años)	95% CI
Acuerdo inter observador				
Rayos X, ciclo 1	0.99	0.97 – 1.00	-0.3	-1.35 – 0.75
Rayos X, ciclo 2	0.99	0.94 – 0.99	0.1	-1.31 – 1.51
Rayos X, ciclo 3	0.99	0.95 – 1.00	0.2	-1.05 – 1.45
DXA, ciclo 1	0.99	0.98 – 1.00	-0.05	-0.44 – 0.34
DXA, ciclo 2	0.99	0.92 – 0.99	-0.26	-1.63 – 1.11
DXA, ciclo 3	0.99	0.94 – 0.99	0.21	-0.98 – 1.40
Acuerdo intra observador				
Rayos X	0.99	0.98 – 1.00	0.00	-0.91 – 0.91
DXA	0.99	0.98 – 1.00	-0.03	-0.87 – 0.80

Tabla 6. Grado de acuerdo entre evaluadores e intra evaluadores de la determinación de la edad ósea en los tres ciclos de evaluación: sexo masculino.

9.4. Acuerdo entre técnicas

A continuación, se indican los resultados del acuerdo de las mediciones de EO entre las imágenes DXA y RX. Cada tabla contiene los valores del ICC, la diferencia entre las mediciones de ambas técnicas reportada en años y los límites del acuerdo entre técnicas al 95%.

La concordancia general entre técnicas fue alta, con valores de ICC superiores a 0.98. La diferencia media entre técnicas fue de 5 meses entre ambos tipos de imagen con límites de acuerdo contenidos en ± 2 años.

A pesar de que la concordancia expresada a través del ICC fue alta, existieron disimilitudes en cuanto a las diferencias medias entre hombres y mujeres, siendo más grandes los límites del acuerdo en el sexo femenino. Sumado a ello se observó que en los estudios DXA se tiende a sobreestimar la medida de EO.

Edad ósea	ICC	95% CI	Diferencia promedio, entre técnicas (a)	95% CI
Acuerdo entre técnicas				
General (711)	0.991	0.989 – 0.992	-0.342	-1.949 – 1.265
Femenino (307)	0.987	0.984 – 0.990	-0.559	-2.199 – 1.081
Masculino (404)	0.993	0.991 – 0.994	-0.177	-1.682 – 1.328

Tabla 7. Grado de acuerdo entre técnicas general considerando las segundas mediciones.

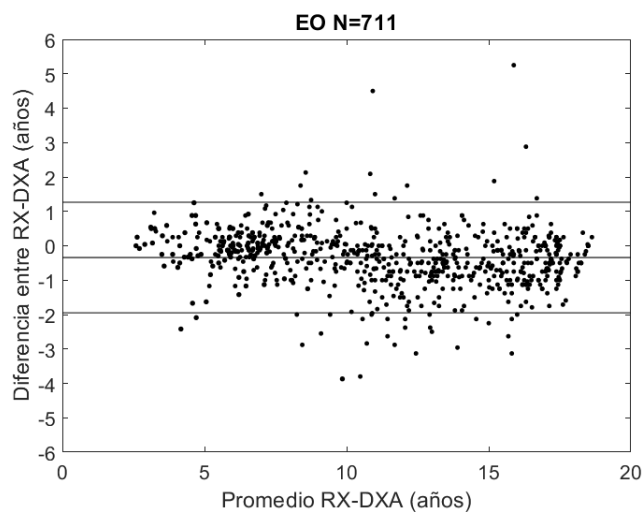


Figura 7. Diagrama de Bland-Altman para visualizar el acuerdo entre técnicas de las 711 mediciones.

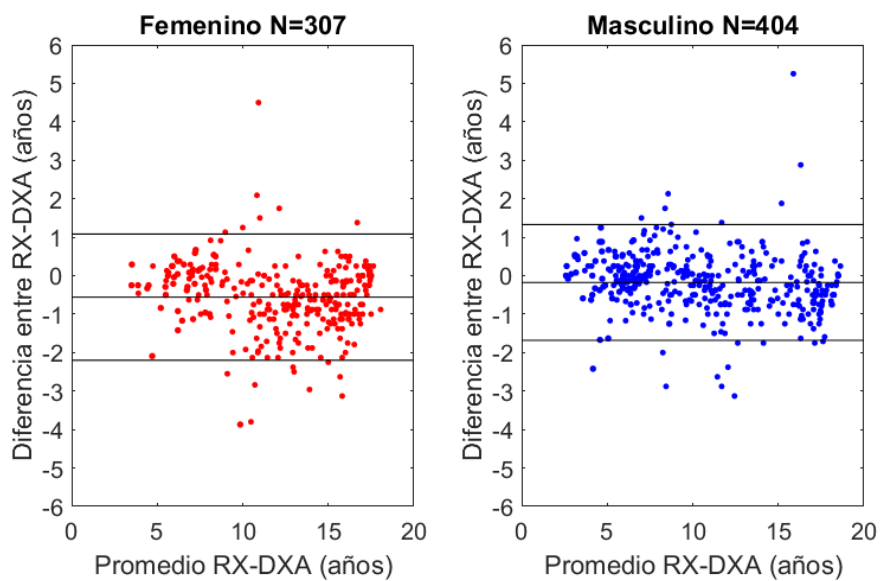


Figura 8. Diagrama de Bland-Altman para visualizar el acuerdo entre técnicas en cada sexo.

9.4.1. Sexo femenino (estratificación)

En este apartado se detallan los resultados de las medidas de acuerdo en cada grupo etario del sexo femenino.

Femenino				
Estrato de EC	ICC	95% CI	Diferencia promedio, entre técnicas (años)	95% CI
5	0.990	0.971 – 0.997	-0.302	-1.501 - 0.897
6	0.974	0.940 – 0.988	-0.396	-2.271 - 1.479
7	0.989	0.969 – 0.996	-0.248	-0.971 - 0.479
8	0.942	0.857 – 0.976	-0.155	-2.007 - 1.697
9	0.955	0.902 – 0.979	-0.604	-2.209 - 1.001
10	0.934	0.852 – 0.970	-0.857	-2.836 - 1.122
11	0.899	0.784 – 0.952	-0.769	-2.750 - 1.212
12	0.965	0.913 – 0.986	-0.924	-2.590 - 0.742
13	0.938	0.865 – 0.971	-0.803	-2.582 - 0.976
14	0.959	0.916 – 0.980	-0.580	-2.004 - 0.844
15	0.959	0.915 – 0.980	-0.635	-1.750 - 0.480
16	0.963	0.925 – 0.982	-0.238	-1.506 - 1.030

Tabla 8. Grado de acuerdo entre técnicas en cada grupo etario del sexo femenino.

En los 12 grupos etarios se encontró una concordancia fuerte entre ambas técnicas, con valores de ICC prácticamente superiores a 0.9 en todos los grupos. Las diferencias entre las edades óseas fueron menores a 6 meses en los grupos de 5 a 8 años, aumentaron hasta alcanzar valores de 11 meses en las edades de 9-13 años, para posteriormente volver a disminuir en los grupos de 14-16 años. Los límites de acuerdo fueron superiores a ± 2 años en la mayoría de estratos, siendo estos los más grandes en las edades de 9 a 13 años.

En los siguientes diagramas se puede observar como el patrón de dispersión de las diferencias entre ambas técnicas aumentó en los grupos de edad ya mencionados.

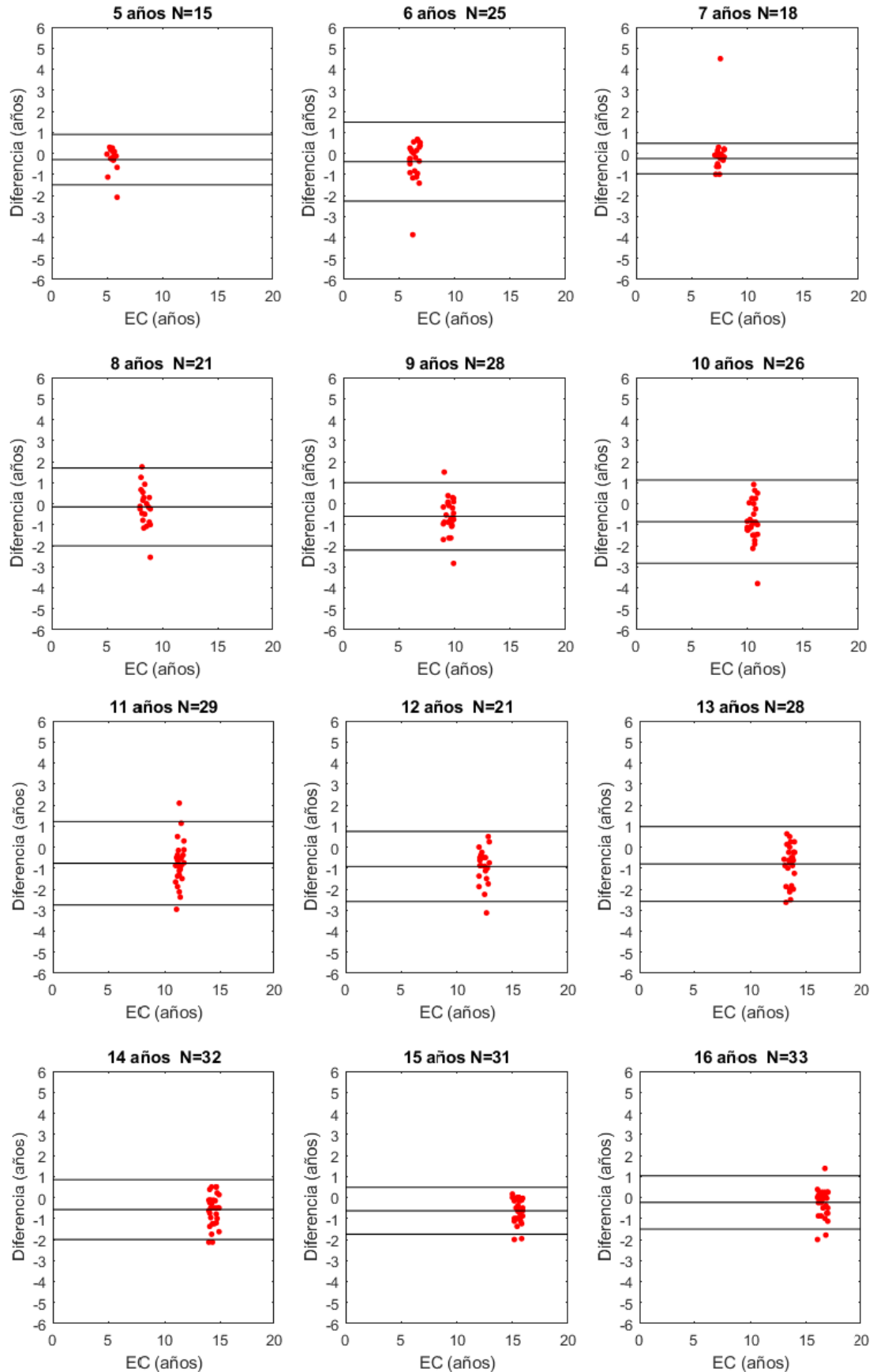


Figura 9. Diagrama de Bland-Altman de cada estrato de edad del sexo femenino.

9.4.2. Sexo masculino (estratificación).

En esta sección se muestran los resultados de las medidas de acuerdo entre las mediciones de EO del sexo masculino en cada uno de los 12 estratos de edad.

Masculino				
Estrato de EC	ICC	95% CI	Diferencia promedio, entre técnicas (años)	95% CI
5	0.995	0.989 – 0.998	-0.028	-0.904 – 0.848
6	0.888	0.764 – 0.947	-0.088	-1.665 – 1.489
7	0.934	0.887 – 0.961	-0.016	-1.300 – 1.267
8	0.970	0.948 – 0.983	0.020	-1.093 – 1.133
9	0.936	0.883 – 0.965	-0.136	-1.949 – 1.677
10	0.928	0.849 – 0.966	-0.419	-2.137 – 1.299
11	0.967	0.922 – 0.986	-0.403	-1.251 – 0.445
12	0.814	0.599 – 0.914	0.330	-2.386 – 3.046
13	0.963	0.909 – 0.985	-0.442	-1.643 – 0.759
14	0.974	0.940 – 0.989	-0.413	-1.414 – 0.588
15	0.958	0.920 – 0.978	-0.468	-1.665 – 0.729
16	0.953	0.907 – 0.976	-0.364	-1.396 – 0.668

Tabla 9. Grado de acuerdo entre técnicas en cada grupo etario del sexo masculino.

Del mismo modo que en el sexo femenino, fue calculado un acuerdo fuerte entre ambas técnicas con ICC's superiores a 0.9 en la mayoría de grupos. Aunque en los grupos de 5-8 años se tuvieron las diferencias más pequeñas entre técnicas, en general en todos los grupos las diferencias fueron menores a 6 meses con límites de acuerdo menores a ± 2 años en todas las EC. Hecho que refleja las discrepancias en comparación con las mujeres pues no se detectaron las diferencias (observar la dispersión de los datos en las figuras 9 y 10) vistas en los grupos de 9 a 13 años de edad de ese sexo.

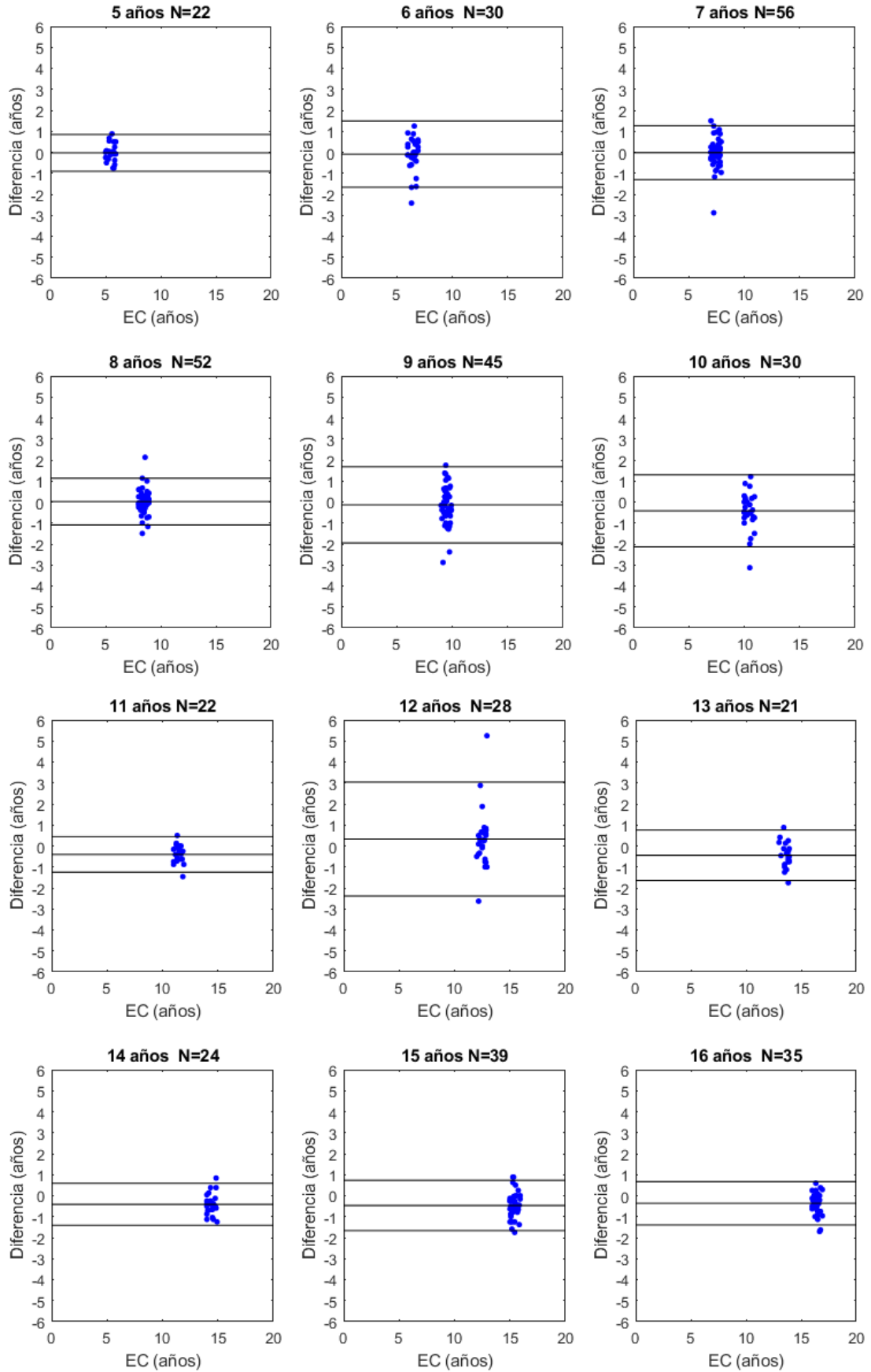


Figura 10. Diagrama de Bland-Altman de cada estrato de edad del sexo masculino.

10. Discusión de resultados

La EO es un índice útil para el seguimiento del proceso de maduración biológica y desde hace bastantes años se ha contado con diferentes técnicas para la evaluación de la misma. A la par, durante los últimos tiempos ha crecido el interés por la valoración de la salud ósea en la población pediátrica a través de estudios DXA por lo que, la ISCD ha sugerido tener en consideración la EO en la interpretación de los mismos. Es por ello que, el objetivo de nuestra investigación fue determinar la concordancia de EO con imágenes de RX y DXA en pacientes pediátricos (con edades de 5 a 16 años) en busca de poder implementar en la práctica la medición de este parámetro en este tipo de imágenes.

Hasta donde sabemos sólo se habían realizado tres estudios que habían medido la concordancia entre las mediciones de ambas técnicas (28, 33, 36). En el presente estudio se observó una baja variabilidad intra e inter observador tanto para la técnica DXA como para RX. Estos datos concuerdan con los datos publicados por dichas investigaciones, dónde fueron reportados valores de ICC intra e inter observador en un intervalo de 0.94 a 0.99. Aunque nuestros datos están contenidos en este rango, únicamente se pudo hacer la comparación por sexo en cada tipo de imagen con el estudio de Pludowski (33), ya que es el único estudio que ha notificado estos valores, hallando semejanzas con los nuestros tanto en hombres como en mujeres.

En cuanto a la concordancia total entre las medidas de EO en ambos tipos de imagen calculamos un grado de acuerdo alto con un ICC superior a 0.98, una diferencia promedio de 5 meses entre ambos tipos de imagen, con límites de acuerdo contenidos en ± 2 años. Contrastando estos valores con el estudio de Pludowski (33) donde se evaluaron a 50 pacientes (5-18 años) libres de enfermedades crónicas y 10 con insuficiencia hipofisaria multihormonal (5-20 años), se determinaron valores de ICC similares a los obtenidos en el presente estudio (superiores a 0.99), no obstante, Pludowski y colaboradores no llevaron a cabo el análisis de Bland-Altman por lo que no se puede comparar los límites del acuerdo hallados.

En segundo lugar, aun cuando los resultados de nuestra investigación están en consonancia con lo publicado tanto en el estudio de Heppe donde se midieron a 95 niños y adolescentes de entre 4 y 16 años con diferentes indicaciones médicas (28), así como con el estudio de Hoyer-Kuhn (36) en donde se incluyeron a 20 pacientes con osteogénesis imperfecta, osteoporosis secundaria y estatura baja, ya que en ambos se encontró una concordancia similar a la calculada con nuestros resultados ($ICC > 0.98$), los límites de acuerdo difieren entre estos dos artículos y los resultados mostrados en este documento ya que para los dos primeros estudios fue encontrado un límite ± 1 año, mientras que nuestra investigación arrojó un límite promedio de ± 2 años. Empero, se debe hacer notar que existen diferencias importantes con las dos investigaciones a las cuales se les puede atribuir parte de la discrepancia. Una de ellas es debida a los tamaños de muestra utilizados pues la población total evaluada en dichos estudios no representaría más allá del 15% del total de la muestra incluida en este protocolo de ahí que se pueda hablar de un efecto inducido por el número de datos sobre los cuales fueron calculados los límites, así como a una posible variación debida a la condición médica de los participantes. Al mismo tiempo, se ha descrito en otras investigaciones que existen variaciones de hasta 3 años en las mediciones manuales de EO (59-62) por lo que los límites de acuerdo mostrados para esta investigación no difieren de lo ya expresado por otras publicaciones que han utilizado métodos de medición manual como el utilizado en nuestro estudio.

Por otro lado, como se ha mencionado hasta ahora, solamente en el estudio de Pludowski fue llevado a cabo un sub análisis por sexo. En las mujeres se obtuvo un ICC de 0.99, que es un valor prácticamente igual al calculado en nuestra investigación. Datos similares se encontraron en el sexo masculino con valores de ICC idénticos en ambos estudios. Ahora bien, los datos derivados del análisis de Bland-Altman en nuestro trabajo representan una contribución que al momento no había sido detallada en la literatura. Nuestros resultados sugieren que tanto las diferencias entre técnicas como los límites del acuerdo en el sexo femenino fueron mayores con respecto al masculino.

Completando esta información a través de la estratificación se identificó el comportamiento de las diferencias entre las técnicas en función de la EC de los participantes. En las mujeres se detectaron diferencias menores a 6 meses en los estratos de 5 a 8 años, pero en los grupos

de 9 a 13 años las diferencias aumentaron y finalmente en los grupos de 14-16 años estas discrepancias disminuyeron. Este patrón fue observado también en los límites del acuerdo siendo las edades de 9 a 13 años en los cuales se tuvieron los límites más grandes, lo que sugiere que en las edades correspondientes a la etapa de la adolescencia en las mujeres donde los cambios pueden llegar a ser muy rápidos la precisión de la evaluación de la EO con los estudios DXA disminuye, debido posiblemente tanto al ritmo de los cambios como a la propia calidad de las imágenes.

Por lo que se refiere a los hombres, las diferencias fueron menores a 6 meses con límites de acuerdo inferiores a ± 2 años en la mayoría de los grupos de EC. Es decir que, las magnitudes tanto de las diferencias como de los límites al 95% de acuerdo fueron menores a los valores detectados en el sexo femenino hecho que guía nuevamente a que existe divergencia en las medidas por causa del sexo y del grupo de edad.

En las edades de 5 a 8 años tanto en hombres como en mujeres se tuvieron las diferencias más pequeñas entre técnicas, en cambio en los estratos de 9 a 16 años el comportamiento fue distinto. En los hombres parece mantenerse el patrón de diferencia entre las técnicas a lo largo de estos grupos de EC, mientras que en las mujeres las diferencias se incrementan en el periodo de 9 a 13 años, por lo que deberá de tomarse en cuenta esta información al momento de llevar a cabo una medición de EO en DXA.

Pese a que las mediciones de EO en estudios DXA pueden representar un beneficio al paciente basados en el hecho de que la exposición a la radiación es significativamente menor en estas comparadas con las radiografías de la mano también se debe poner en balanza que para los estudios DXA el tiempo de adquisición de la imagen es mayor en comparación con RX, lo que puede dar origen a artefactos de movimiento en los estudios que no permitan la valoración de las imágenes. Sumado a ello, dado que la técnica de adquisición DXA implica el uso de RX de menor energía, la calidad de las imágenes siempre va a ser inferior a un estudio de radiografía convencional y tal como lo mostraron los resultados de la presente investigación resulta altamente probable una sobreestimación de la EO con las imágenes DXA.

Como se ha reportado en la literatura y a lo largo de este documento, existen diversos factores que pueden modificar la medición de la EO tanto en los estudios de RX como en DXA, entre

ellos se encuentra la técnica de adquisición del estudio, la calidad de las imágenes (brillo, contraste y artefactos), la variabilidad inter e intra observador, así como el sexo y edad de los pacientes. Hablando específicamente de la subjetividad implicada en la medición de EO por parte de varios observadores, desde hace poco más de una década se ha buscado comenzar a realizar mediciones automatizadas de este parámetro por medios computacionales (62, 63) buscando disminuir la variabilidad debida al observador, pero estos métodos sólo se han implementado en las imágenes de RX mas no en estudios DXA por lo que se desconoce si en un futuro puedan llegar a trasladarse estos métodos de medición a las imágenes de absorciometría con miras a aumentar la precisión de la medición.

Aunque las estimaciones de EO mediante estudios DXA, como parámetro complementario a la valoración de la DMO en población pediátrica, son muy prometedoras considerando que cada vez se incrementa el acceso a este tipo de equipos, su aplicación en la práctica debe estar en función del objetivo clínico buscado y los recursos a los que se tenga acceso, teniendo presente que las medidas son menos precisas en el sexo femenino. Y por nuestros resultados podemos decir que, si el objetivo clínico busca una precisión mayor que 0.5 años deberá de sugerirse el uso del método clásico de valoración de EO con imágenes de radiografía convencional.

Fortalezas del estudio:

Las principales fortalezas del presente estudio son su tamaño de muestra que estuvo formado por 711 participantes que contaron con imágenes de mano por RX y DXA y los análisis fueron realizados de acuerdo al sexo estratificados en 12 grupos etarios (5 – 16 años) al ser estas variables de relevancia en este tipo de estudios y que al momento no se habían descrito en la literatura.

Limitaciones del estudio:

Los datos utilizados para el estudio fueron obtenidos como parte de dos protocolos realizados en el Hospital Infantil de México durante los años 2015-2019 y no expresamente para este estudio, por lo se contó con un número limitado de imágenes. Sin embargo, basados en el cálculo de tamaño de muestra teórico se contó con el suficiente poder estadístico para obtener correlaciones significativas.

Por otro lado, las imágenes fueron obtenidas con anterioridad al periodo de este estudio por lo que la calidad de las mismas fue manipulada posterior a su adquisición en un software (Matlab R2020a) que no es usado de forma rutinaria en la práctica clínica. En el caso de los archivos de RX, estos fueron recuperados en un formato digital de imágenes diferente al formato original (DICOM) lo que pudo haber impactado en la calidad de las mismas.

11. Conclusiones

En este trabajo se halló la concordancia entre las mediciones de EO mediante imágenes de RX convencional y DXA en población pediátrica, encontrándose un alto grado de acuerdo entre ambos métodos. Sin embargo, se identificó que en las imágenes DXA se hace una sobreestimación de la EO, por lo que, la implementación de la medición de este parámetro en los estudios DXA debe ser considerado por los profesionales de la salud en función del objetivo clínico buscado, del sexo y edad del paciente, de la rentabilidad y de la accesibilidad a los equipos en las instituciones clínicas, considerando que las mediciones son operador dependiente, y que estas se pueden ver influidas por la calidad intrínseca de las imágenes y la técnica de adquisición de las mismas.

Investigaciones futuras

Los resultados del presente estudio pueden ser la base para que en siguientes investigaciones se desarrollen y exploren métodos de medición de EO asistida por computadora en las imágenes DXA en busca de disminuir la variabilidad de las mediciones entre distintos observadores.

12. Referencias

1. Pose Lepe G, Villacrés F, Silva Fuente-Alba C, Guiloff S. Correlación en la determinación de la edad ósea radiológica mediante el método de Greulich y Pyle versus la evaluación automatizada utilizando el software BoneXpert %J Revista chilena de pediatría. 2018;89:606-11.
2. Jadresic A. Endocrinología: fundamentos y clínica: Ediciones de la Universidad de Chile; 1968.
3. Gaskin CM, Kahn SL, Bertozzi JC, Bunch PM. Skeletal Development of the Hand and Wrist: A Radiographic Atlas and Digital Bone Age Companion: Oxford University Press, USA; 2011.
4. Oestreich AE. Growth of the Pediatric Skeleton: A Primer for Radiologists: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
5. De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: Skeletal age assessment and beyond. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2014;18(Suppl 1):S63-71.
6. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Savendahl L, van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice - part 1. Hormone research in paediatrics. 2011;76(1):1-9.
7. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, et al. The use of bone age in clinical practice - part 2. Hormone research in paediatrics. 2011;76(1):10-6.
8. Gilsanz V, Ratib O. Hand Bone Age: A Digital Atlas Of Skeletal Maturity: Springer; 2005.
9. Berendsen AD, Olsen BRJB. Bone development. 2015;80:14-8.
10. McNamara L. 2.210 - Bone as a Material. In: Ducheyne P, editor. Comprehensive Biomaterials. Oxford: Elsevier; 2011. p. 169-86.

11. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2008;40(1):46-62.
12. Ortega N, Behonick DJ, Werb Z. Matrix remodeling during endochondral ossification. *Trends in cell biology*. 2004;14(2):86-93.
13. Peinado Cortés LM, Garzón Alvarado DA, Cárdenas Sandoval RP. Proceso biológico del desarrollo epifisario:: aparición y formación del centro secundario de osificación %J *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*. 2009;23:0-.
14. Williams RM, Zipfel WR, Tinsley ML, Farnum CE. Solute transport in growth plate cartilage: in vitro and in vivo. *Biophysical journal*. 2007;93(3):1039-50.
15. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea %J *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003;26:7-17.
16. Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(12):6871-6.
17. Long F. Chapter 3 - Prenatal Bone Development. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H, editors. *Pediatric Bone (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2012. p. 39-53.
18. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*: Charles C. Thomas; 2005.
19. Hashim HA, Mansoor H, Mohamed MHH. Assessment of Skeletal Age Using Hand-Wrist Radiographs following Bjork System. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2018;8(6):482-7.

20. Phulari BS. Orthodontics: Principles and Practice: Jaypee Brothers,Medical Publishers Pvt. Limited; 2011.
21. Boeyer ME, Sherwood RJ, Deroche CB, Duren DL. Early Maturity as the New Normal: A Century-long Study of Bone Age. Clinical orthopaedics and related research. 2018;476(11):2112-22.
22. Ramirez DR, Moreno CER, Bayona MÁN, Torres SLTL, Rueda MÁGJM. La mano. Aspectos anatómicos I. Generalidades, osteología y artrología. 2020;12(1):11-30.
23. Hochberg Z. Endocrine Control of Skeletal Maturation: Annotation to Bone Age Readings: Karger; 2002.
24. Singh I. Essentials of Anatomy' 2005 Ed.2005 Edition: Rex Bookstore, Inc.
25. Fishman LS. Radiographic evaluation of skeletal maturation. A clinically oriented method based on hand-wrist films. The Angle orthodontist. 1982;52(2):88-112.
26. Alsharif MHK, Ali AHA, Elsayed AEA, Elamin AY, Mohamed DEAJOJoIM. Radiological Estimation of Age from Hand Bone in Sudanese Infants and Toddlers. 2014;2014.
27. Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, Surgeons AAoO. Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000.
28. Hepe DH, Taal HR, Ernst GD, Van Den Akker EL, Lequin MM, Hokken-Koelega AC, et al. Bone age assessment by dual-energy X-ray absorptiometry in children: an alternative for X-ray? The British journal of radiology. 2012;85(1010):114-20.
29. Diagnostic Radiology Physics. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2014.

30. Wilson AJ, Mann FA, Gilula LA. Imaging the hand and wrist. *Journal of hand surgery* (Edinburgh, Scotland). 1990;15(2):153-67.
31. Manzoor Mughal A, Hassan N, Ahmed A. Bone age assessment methods: a critical review. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014;30(1):211-5.
32. Bhat AK, Kumar B, Acharya A. Radiographic imaging of the wrist. *Indian journal of plastic surgery : official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*. 2011;44(2):186-96.
33. Pludowski P, Lebedowski M, Lorenc RS. Evaluation of the possibility to assess bone age on the basis of DXA derived hand scans-preliminary results. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(4):317-22.
34. Hall EJ. Radiation biology for pediatric radiologists. *Pediatric radiology*. 2009;39 Suppl 1:S57-64.
35. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Annals of the ICRP*. 2007;37(2-4):1-332.
36. Hoyer-Kuhn H, Knoop K, Semler O, Kuhr K, Hellmich M, Schoenau E, et al. Comparison of DXA Scans and Conventional X-rays for Spine Morphometry and Bone Age Determination in Children. *J Clin Densitom*. 2016;19(2):208-15.
37. Ramos RL, Armán JA, Galeano NA, Hernández AM, Gómez JG, Molinero JGJR. Absorciometría con rayos X de doble energía. *Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas*. 2012;54(5):410-23.
38. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone*. 2017;104:101-5.

39. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armán J, Arévalo Galeano N, Muñoz Hernández A, García Gómez JM, Gredilla Molinero J. Dual energy X-ray absorptimetry: fundamentals, methodology, and clinical applications. *Radiologia*. 2012;54(5):410-23.
40. Tanner JM, JM. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. *1983*;50-106.
41. Tanner JM. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). London; New York: W.B. Saunders; 2001.
42. Tanner JM, Tanner JM. A history of the study of human growth: Cambridge university press; 1981.
43. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist: Stanford University Press; 1959.
44. Tanner JM, Tanner JM, Whitehouse RH. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method): Academic Press; 1975.
45. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). *Arch Dis Child*. 1976;51(6):488-.
46. Tanner JM, Healy MJR, Cameron N, Goldstein H. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3 Method): W.B. Saunders; 2001.
47. BERNARDO ET, INMACULADA EVMJJoIRiM, Sciences P. Bone Maturation and Height Prediction: Historical Review of The Calculation Methods. 2016:24-33.
48. Zanchetta JR, Talbot JR. Osteoporosis. Fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento: Médica Panamericana; 2001.
49. Anink J, Nusman CM, van Suijlekom-Smit LW, van Rijn RR, Maas M, van Rossum MA. Automated determination of bone age and bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis: a feasibility study. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(4):424.

50. Gómez de Tejada Romero MJREdEMÓ. Densitometría:¿ Igual en niños y adolescentes que en adultos? 2003;12(6):120-2.
51. Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1996;6(2):141-8.
52. Klünder-Klünder M, Espinosa-Espindola M, Lopez-Gonzalez D, Loyo MS, Suárez PD, Miranda-Lora AL. Skeletal Maturation in the Current Pediatric Mexican Population. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2020;26(10):1053-61.
53. Lopez-Gonzalez D, Wells J, Cortina Borja M, Clark P, editors. Reference values for body composition in Mexican children and adolescents. *Osteoporosis International*; 2019: SPRINGER LONDON LTD 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND.
54. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Statistics in medicine*. 2002;21(9):1331-5.
55. Watson PF, Petrie A. Method agreement analysis: a review of correct methodology. *Theriogenology*. 2010;73(9):1167-79.
56. Hiriote S, Chinchilli VM. Matrix-based concordance correlation coefficient for repeated measures. *Biometrics*. 2011;67(3):1007-16.
57. King TS, Chinchilli VM. Robust estimators of the concordance correlation coefficient. *Journal of biopharmaceutical statistics*. 2001;11(3):83-105.

58. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8476):307-10.
59. 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. *Archives of disease in childhood*. 1999;81(2):172-3.
60. Johnson GF, Dorst JP, Kuhn JP, Roche AF, Dávila GH. Reliability of skeletal age assessments. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1973;118(2):320-7.
61. Kim JR, Lee YS, Yu J. Assessment of bone age in prepubertal healthy Korean children: comparison among the Korean standard bone age chart, Greulich-Pyle method, and Tanner-Whitehouse method. *Korean journal of radiology*. 2015;16(1):201-5.
62. van Rijn RR, Thodberg HH. Bone age assessment: automated techniques coming of age? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2013;54(9):1024-9.
63. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE transactions on medical imaging*. 2009;28(1):52-66.

ANEXO A

CARTA CONFIDENCIALIDAD

Cd. Mx., a 30 de Mayo de 2020.

Yo Dra. Patricia Elena Clark Peralta investigadora del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” del **Instituto Nacional de Salud**, hago constar, en relación al protocolo titulado: **Concordancia en las mediciones de edad ósea de imágenes de mano no dominante por las modalidades de rayos X convencional e imágenes DXA**, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Dra. Patricia Elena Clark Peralta

Investigador de la Unidad de Epidemiología Clínica
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”