



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA
TIPO 1 (IGF-I) COMO INDICADOR BIOLÓGICO DE
MADUREZ ÓSEA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

GUADALUPE SARAÍ GALLARDO VALDIVIA

TUTORA: Esp. FABIOLA TRUJILLO ESTEVES



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.



A mi mamá Rosa María Valdivia porque siempre ha sido mi mayor apoyo, porque siempre ha estado junto a mí y porque me enseñó lo más valioso, a ser feliz.

A mi papá Ramón Gallardo Monroy que siempre ha buscado lo mejor para mí y yo aprendí a hacerlo también.

A mis hermanos Rosy y Ramón, mis compañeros de toda la vida, por su amor, apoyo y compañía. Son el mayor regalo que me dio la vida. Los admiro mucho.

A mi familia que siempre ha creído en mí y me ha demostrado su incondicional apoyo de muchas maneras. Gracias por tanto.

A esas personas que con el tiempo se volvieron muy importantes porque siempre me han brindado lo mejor de ellos Alex, Yuvicela y María. Por tu incondicionalidad, amor y enseñanzas, gracias Carlitos.

A la Doctora Fabiola Trujillo, a quien respeto y admiro mucho, por su apoyo en la realización de este trabajo y por compartirme su tiempo, conocimiento y experiencia.

A la Universidad Nacional Autónoma de México. Es un honor haber estudiado en sus aulas y un compromiso constante de brindar lo mejor de mí.

Índice

Introducción.....	5
Propósito.....	6
Objetivos.....	7
Capítulo 1. Crecimiento y desarrollo.....	8
Capítulo 2. Madurez ósea.....	15
2.1 Formación ósea.....	15
2.2 Métodos paramétricos de valoración de la madurez ósea.....	19
Capítulo 3. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.....	23
3.1 Descripción.....	23
3.2 Mecanismo de acción.....	25
Capítulo 4. Indicadores de madurez ósea.....	30
4.1 Métodos radiográficos de valoración de madurez ósea.....	31
4.1.1 Evaluación de vértebras cervicales en la cefalografía lateral.....	32
4.1.2 Radiografía dígito palmar.....	36
4.2 Métodos biológicos de valoración de madurez ósea.....	37
4.2.1 Quimioluminiscencia (CLIA), radioinmunoensayo (RIA) y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).....	39
Capítulo 5. Métodos biológicos V.S. métodos radiológicos.....	41

Conclusiones.....	45
Fuentes de información.....	47
Índice de imágenes.....	51

Introducción

Es una gran satisfacción realizar el presente trabajo, el cual es una revisión bibliográfica que surge de la curiosidad y el interés por obtener nuevos conocimientos que pueda aplicar en la práctica diaria. La búsqueda constante de conocimiento e información que nos permita hacer un análisis de cualquier panorama que se nos presente, es una puerta que nos conduce hacia un terreno que poco a poco, con las herramientas necesarias, debemos descubrir.

En ortodoncia, como en muchas otras áreas de la odontología y de la medicina en general, el diagnóstico es la base del tratamiento de cualquier patología o padecimiento. Es en este punto en que debemos ser exageradamente minuciosos para recolectar los datos que nos permitan discernir fielmente la condición de nuestro paciente.

Este trabajo es una síntesis sobre el factor de crecimiento similar a la insulina y su relación con el crecimiento y desarrollo. Se tocan temas de suma importancia en el campo de la ortopedia que nos dan pie al entendimiento de como nuestro cuerpo es un sistema que no tiene un principio o un fin y que todo está relacionado. Desde una pequeña célula hasta el órgano más complejo, todo está involucrado en los procesos más cotidianos de nuestro cuerpo.

También se resumen los resultados de los estudios más importantes realizados en los últimos años en los que se comparan los indicadores biológicos de madurez ósea con los radiográficos. A través de un análisis de esta información se muestra un panorama que seguramente merecerá más de una opinión sobre la utilización de los diferentes métodos de valoración de madurez ósea.

PROPÓSITO

La principal intención es crear un texto de consulta para los estudiantes de la carrera de Cirujano Dentista y despertar su curiosidad e interés durante la realización del diagnóstico de cada uno de sus pacientes en el área de ortopedia. Que, en medida de lo posible, se apegue a métodos diagnósticos científicamente comprobados y poco a poco desarrolle habilidades para dar diagnósticos más certeros.

Un propósito más que despertó mi interés para redactar el presente trabajo es popularizar o incrementar el uso de pruebas de indicadores biológicos aparte de los ya ampliamente utilizados métodos radiográficos entre los profesionales o estudiantes que aún no lo hacen o desconocen dichos métodos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si el factor de crecimiento similar a la insulina es un indicador biológico de madurez ósea.

Objetivos específicos:

Identificar como varían los niveles de IGF-I en plasma durante el crecimiento.

Relacionar los niveles de IGF-I con el sexo.

Identificar la edad promedio en la que se encuentran las mayores concentraciones de IGF-I en plasma.

Establecer como se relacionan los niveles de IGF-I con otros indicadores de madurez ósea como las radiografías.

CAPÍTULO 1

Crecimiento y desarrollo

Iniciar con la definición de estos dos conceptos, tan ampliamente tratados en diversas fuentes de información, es la pauta que cualquier texto de ortopedia debe seguir antes de adentrarse de lleno en el tema a tratar. Para poder comprender lo que se considera como crecimiento y desarrollo normal, es necesario contar con conceptos claros de lo que esto significa y conocer sus parámetros.

El término crecimiento hace referencia al aumento en el tamaño de las células o de la masa de sustancia intercelular (hipertrofia), proceso que no implica la división de las células. También nos habla del aumento en el número de éstas (hiperplasia). A la acción conjunta de ambos procesos se le conoce como hipertrofia. Cuando se manifiesta cualquiera de estos tres conceptos nos da como resultado el aumento de la masa corporal o volumen. ¹

El desarrollo es la diferenciación celular que conduce al perfeccionamiento funcional de un órgano o tejido, es decir, que aumenta su complejidad. Es un proceso más complicado de carácter cualitativo, que nos impide atribuirle un valor numérico como lo haríamos en el crecimiento al medir la talla de una persona en centímetros. Es más común que el desarrollo se clasifique en estadios o etapas ya que no se le puede cuantificar. Un ejemplo claro son las etapas descritas por Björk para evaluar la madurez esquelética en niños con la radiografía digito-palmar. ²

El desarrollo y el crecimiento no son entidades separadas, se dan simultáneamente y, a la vez, interactúan con otros factores como la herencia, el ambiente, factores nutricionales, psicológicos entre otros. El crecimiento y desarrollo posnatal (desde el nacimiento hasta la adultez) se caracterizan por

diversos cambios morfológicos, fisiológicos y psicológicos con diversas manifestaciones somáticas y de comportamiento, lo que demuestra que ambos conceptos están estrechamente vinculados. Una vez que un órgano ha alcanzado su máximo nivel de perfeccionamiento o la última etapa decimos que es un órgano maduro. Dicho concepto también es aplicable cuando decimos que una persona ha superado la etapa de la adolescencia y se ha convertido en un adulto. Esto significa que ya no crecerá y que sus órganos han alcanzado su máximo desarrollo.³

Diversos autores han descrito el concepto de crecimiento y lo han representado en gráficas que muestran su comportamiento desde la infancia hasta que finaliza el proceso de maduración. Esta gráfica es la curva de crecimiento. Figura 1. Tiene



Figura 1. Gráfica de la curva de crecimiento.

dos importantes picos a lo largo de la vida de una persona, el primero se da a partir del nacimiento a los cuatro o cinco años de edad aproximadamente seguido de un abrupto descenso que se continúa con una meseta relativamente estable. Y el segundo durante la adolescencia donde nuevamente declina poco a poco hasta la etapa final de crecimiento, por ello es común que se mencione que el crecimiento se da intermitentemente, como si en algún momento se dejara de crecer. Esto no es así, lo que sucede es que una vez que el pico desciende, el crecimiento se da de una manera más estable y, por lo tanto, casi imperceptible. Aunque esto nos habla de un patrón, debemos tener en cuenta que el crecimiento y desarrollo de cada individuo es único. Las variaciones en el ritmo de crecimiento están siempre presentes. Habrá personas que tengan un retraso o adelanto, con respecto a lo que se

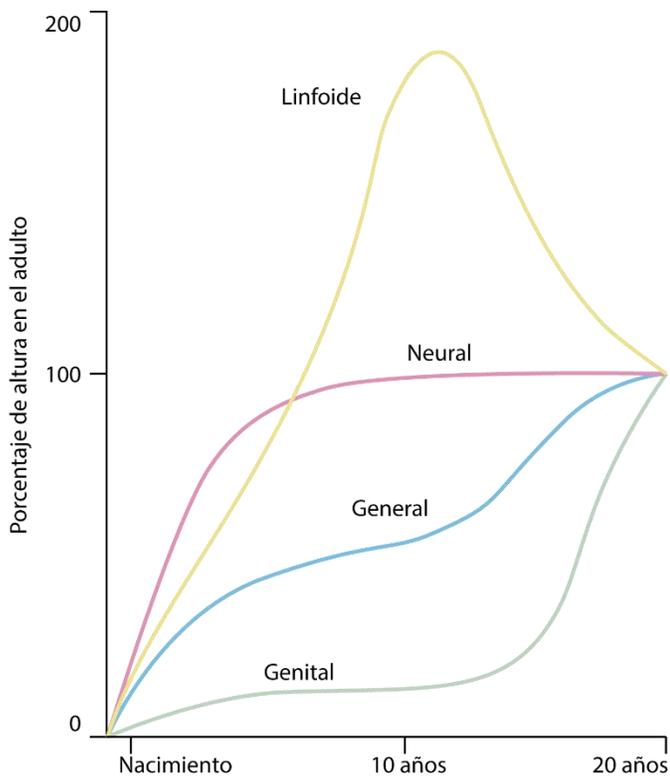


Figura 2. Gráfica de crecimiento de diferentes tejidos del cuerpo.

describe en la mayoría de los individuos. Dentro de este contexto es importante resaltar que lo mencionado es de manera general, pero cada tejido tiene su ritmo de crecimiento.³ Figura 2.

El comportamiento anteriormente descrito de la curva de crecimiento es en condiciones óptimas, si el niño tiene influencias externas negativas como desnutrición, enfermedades, etc. ésta se desviará de su trayectoria y eventualmente

no alcanzará los valores máximos a los que podría aspirar. Sin embargo si el estímulo cesa oportunamente, la curva puede nuevamente tomar su trayectoria.^{1, 3, 4}

Es imperativo abordar el binomio herencia-ambiente para explicar las variaciones en el crecimiento y desarrollo. Lo llamo binomio porque ambos son determinantes en la expresión de ciertas características, es decir que no podemos atribuir totalmente a la herencia o a los factores ambientales el que una característica este presente o no. Esto quiere decir que nuestro cuerpo responderá a los estímulos ambientales (dieta, ejercicio, temperatura ambiental, horas de sueño, etc.) pero, la herencia impone ciertos parámetros o límites que no serán rebasados bajo ninguna circunstancia.

La herencia es un punto importante. Los genes son algo inherente de cada individuo, éstos controlan el tamaño de las partes del cuerpo y el rango de

crecimiento y también establecen la cronología de acontecimientos como la menarquia o “el estirón” de la pubertad que están relacionados con el crecimiento. Al estar bajo el influjo de circunstancias desfavorables físicas (enfermedad, desnutrición, etc.) o psicológicas (estrés) es muy probable que no se alcance el máximo potencial de crecimiento del individuo, sobre todo en etapas de crecimiento acelerado. ^{3, 4}

Y ... ¿a qué llamamos “el estirón”? Águila (1993) también lo define como el “empujón de la pubertad” o “brote de crecimiento de la pubertad” o “pico de velocidad de la estatura”. Es una etapa característica del periodo puberal en el cual se acelera la velocidad de crecimiento. Los cambios comienzan a darse en breves periodos de tiempo y la persona que los está sufriendo puede no reconocerlos por la velocidad con que aparecen. Por ejemplo un adolescente tiene movimientos torpes ya que no está familiarizado con las nuevas dimensiones de su cuerpo. ³

La pubertad es el periodo de la vida de un ser humano que marca la transición de la niñez a la etapa adulta. Importantes cambios regulados por factores neuroendócrinos comienzan a darse y se manifiestan en el desarrollo de gónadas y la aparición de caracteres sexuales secundarios. La aceleración de crecimiento se da en diferente momento para las mujeres y los hombres, se produce al principio de la pubertad en las niñas y en el periodo intermedio en los niños. ⁵

Los estadios o etapas por los que atraviesa una persona durante el crecimiento y el desarrollo lo llevan a la madurez física y psicológica. Como ya se mencionó, este proceso tiene un ritmo individual para cada persona y siempre encontraremos variaciones. La maduración se da a nivel físico y funcional ya que es un proceso que inicia desde la infancia y termina en la etapa adulta y va cubriendo las demandas o requerimientos de cada etapa. Esta es la parte conflictiva ¿cuál es la etapa adulta? ¿En qué momento podemos considerar a una persona como un adulto? ¿Cuándo dejamos de crecer? Ya está

demostrado en la literatura que la edad cronológica es un indicador poco certero, no solo para la adultez sino para cualquier etapa de la vida. Para medir la madurez debemos valernos de diferentes eventos que nos guíen en esta valoración y también podemos tomar en cuenta rasgos físicos para complementar nuestro análisis. A continuación mencionaré y analizaré algunas edades biológicas:

- Edad morfológica. A simple vista reconocemos que un recién nacido presenta diferentes proporciones somáticas que un adolescente o un adulto. En los bebés su cabeza y tronco son muy grandes con respecto a las extremidades y el cuello. Conforme pasa el tiempo manos piernas y cuello se alargan, el sector inferior va aumentando y la cabeza y el tronco son proporcionalmente más pequeñas. Figura 3.

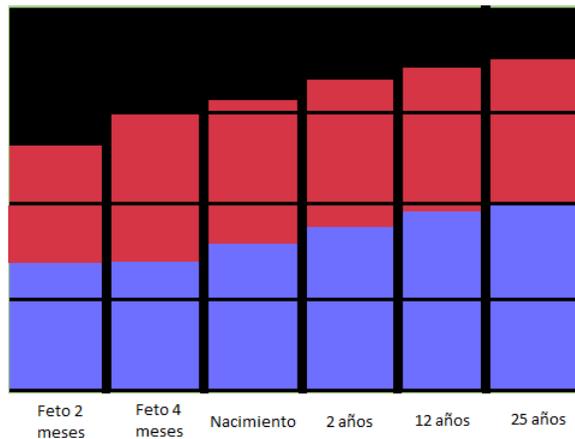


Figura 3. Proporciones que guardan la cabeza, el tronco y las extremidades inferiores desde la etapa fetal hasta la adultez.

- Edad de maduración ósea. El método más empleado para valorar la maduración ósea consiste en medir el desarrollo de los huesos a través de la imagenología. En el cuarto capítulo se retomará este punto.

- Edad de maduración sexual. La maduración sexual se evalúa con la observación de caracteres sexuales o eventos propios de cada sexo. Según Águila (1993) en las mujeres la media de la edad de aparición de estos caracteres es en rango de edad entre 11 y 14 años, en ellas ocurre la menarquia, el desarrollo mamario, aparición de vello pubiano entre otras. Para los varones sucede entre los 12 y los 15 años de edad. Estos cambios son el desarrollo de los genitales, aparición de barba, cambio de voz y más.
- Edad de maduración dentaria. Otro indicador de madurez muy popular es éste. En la consulta diaria es una práctica muy común, principalmente con pacientes pediátricos, hacer una observación clínica rápida para valorar el brote dentario. Pero no solo el brote dentario es un indicador, también los estadios de mineralización nos son útiles para determinar el desarrollo de nuestro paciente.³

El crecimiento y el desarrollo son procesos íntimamente ligados que se inician desde el momento de la fecundación hasta culminar en la adultez. Incluso se transcurre por etapas difíciles como la adolescencia en las que pareciera que, verdaderamente, lidiamos con esa serie de cambios físicos, hormonales y psicológicos, es una etapa difícil ya que los cambios se dan con rapidez y asimilarlos no resulta tan fácil. Pueden provocar vergüenza o desconcierto a los jóvenes.

Aunque todos estos eventos son lo más normal en la vida de una persona, pocas veces nos detenemos a pensar que pasamos muchos años de ella en este proceso y en la influencia que puede llegar a tener todo lo que nos rodea como nuestra alimentación, enfermedades de la infancia, zona geográfica que habitamos. Pequeños detalles que a la larga se convierten en el resultado final, somos el producto de todo lo que nos sucedió y lo que no nos sucedió. En mi opinión, es un fenómeno que padres, promotores de salud, maestros y toda persona que se relacione con un niño o adolescente debe procurar que se dé

de la mejor manera y fomentar conductas positivas que les permita alcanzar su máximo desarrollo en todos los aspectos.

Adentrarnos demasiado en este tema no es el objetivo de esta tesina. Abordar el tema de desarrollo y crecimiento de manera general nos introduce al campo de estudio de la ortopedia, pero es momento de darle dirección a este trabajo. Con la información citada podemos dar pie al siguiente capítulo que nos acerca más al objeto de estudio, el factor de crecimiento similar a la insulina como indicador biológico de madurez ósea.

CAPÍTULO 2

Madurez ósea

2.1 Formación ósea

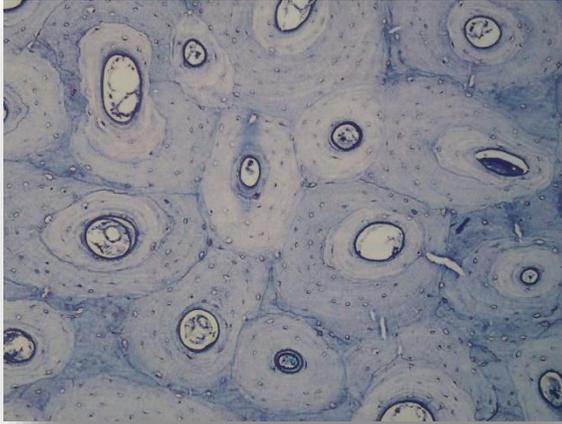


Figura 4. Corte histológico de tejido óseo compacto.

El tejido óseo es un tejido conjuntivo duro especializado en la función de sostén. Figura 4. Debe sus propiedades a la composición de su matriz que está calcificada y le brinda resistencia a la compresión (sales minerales) y a la tracción

(fibras colágenas). La matriz ósea se compone de elementos orgánicos e inorgánicos. Los orgánicos son las fibras de colágeno, proteínas y proteoglicanos, conforman el 35%, el 65% restante son minerales.^{6,7}

El tejido óseo es fundamental para el sistema locomotor, protege órganos importantes y también tiene una función metabólica, almacenar calcio. El 90% del calcio de nuestro cuerpo (1-2 kg) se encuentra en el esqueleto y éste participa en importantes funciones como la contracción muscular o la coagulación. Los huesos también almacenan otros elementos como magnesio, fósforo, sodio entre otros iones.⁶

Las células formadoras de hueso se llaman osteoblastos. Son células procedentes de células osteoprogenitoras. Inicialmente tienen un periodo de actividad de producción de matriz osteoide que los envuelve, en este momento su actividad se vuelve menos intensa y reciben el nombre de osteocitos. Su

matriz ósea calcificada o en fase de mineralización delimita un nicho llamado laguna. Los osteocitos pueden comunicarse con otros adyacentes por medio de prolongaciones citoplasmáticas que forman una red de canalículos. Esta red sirve como un medio de difusión de nutrientes para mantenerse vivos. Cuando un osteocito se vuelve maduro retrae sus prolongaciones (una vez que se han formado las paredes de los canalículos) y se vuelve inactivo.⁸

Las células que contrarrestan la actividad de los osteoblastos se llaman osteoclastos. Figura 5. Son células gigantes multinucleadas (5-10 núcleos) excepcionalmente grandes, se cree que se forman por la fusión de diversas células

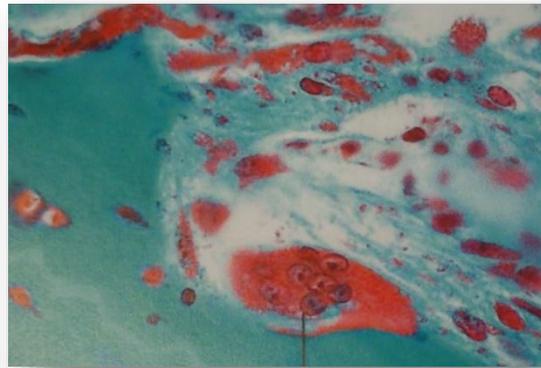


Figura 5. Osteoclasto.

como los monocitos. Tiene un promedio de vida de 15-20 días. Los organelos más abundantes son los lisosomas, estos determinan la acidofilia plasmática cuando llegan a la madurez. Se cree que cuando los lisosomas liberan sus enzimas lisosómicas, hacia la matriz calcificada, degradan la matriz ósea orgánica y el pH bajo provoca la desmineralización de los huesos. Su actividad se da en función de diversos estímulos, pueden ser físicos, químicos y hormonales.^{7,8}

Histológicamente podemos dividir al hueso en maduro e inmaduro, ambos poseen las mismas células y los mismos componentes en la matriz, la diferencia radica en la organización de las fibras de colágena. En el tejido inmaduro o entretejido las fibras colágenas tienen una disposición irregular y en el maduro, que generalmente se encuentra en el adulto, adopta una disposición laminillar. Se caracteriza por una organización en láminas de 3 micras de espesor paralelas unas a otras o en capas concéntricas en torno de

los canales que contienen los capilares, fibras nerviosas y tejido conectivo formando los sistemas de Havers. Cada sistema de Havers u osteona cortical se conforma de 15 laminillas (en promedio), el conducto de Havers y sus lagunas. La superficie interna, la cavidad medular y los conductos de Havers entre sí se comunican a través de otras estructuras tubulares denominadas conductos de Volkman. ⁷ Figura 6.

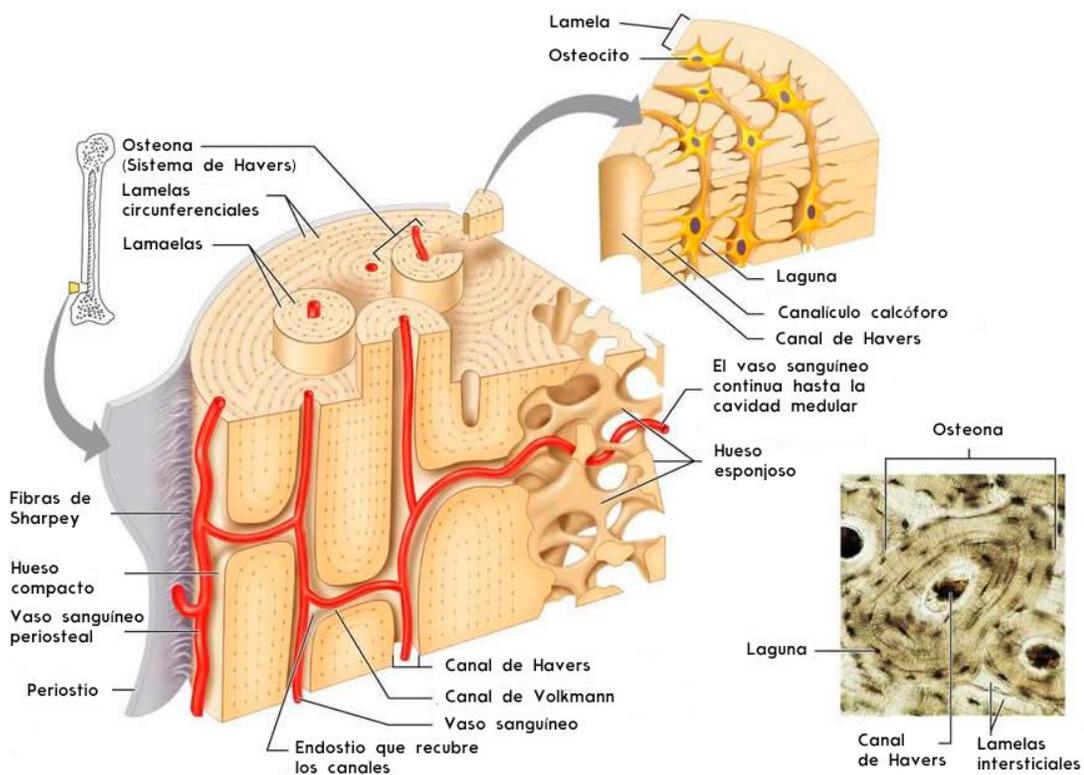


Figura 6. Esquema del tejido óseo.

La osteogénesis se puede dar en dos modalidades dependiendo del sitio de aparición: cartílago o tejido conectivo. Estos dos modos básicos de formación de hueso son endocondral e intramembranosa. ⁹

La osificación endocondral se refiere a la que se da a partir de un molde de cartílago. Es una adaptación morfogénica que induce la producción de hueso en sitios donde se manifiestan niveles altos de compresión. Los condrocitos

sufren hipertrofia y mueren dejando cavidades dentro de su matriz calcificada. Estas cavidades son invadidas por la yema perióstica conformada por capilares sanguíneos y células mesenquimatosas indiferenciadas. Las células dispuestas en las cavidades del molde cartilaginoso se diferencian en osteoblastos. El hueso endocondral no se forma directamente del cartílago; invade el cartílago y lo reemplaza.^{8,9} Figura 7.

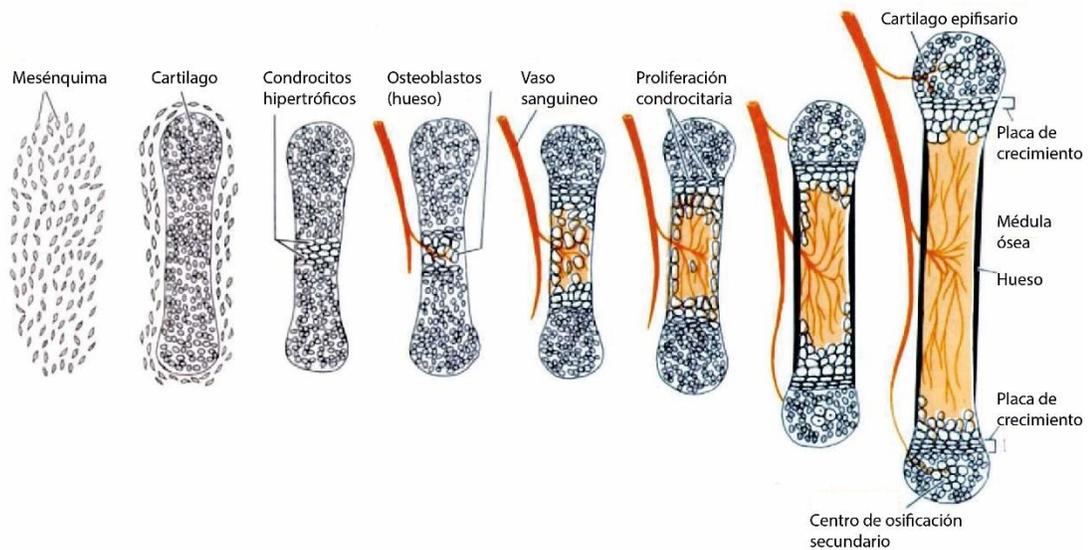


Figura 7. Osificación endocondral

La osificación intramembranosa comienza dentro de una placa membranosa densa de mesénquima, donde en ciertos sitios se da una diferenciación de células a osteoblastos que comienzan a secretar su matriz osteoide dando lugar a un centro de osificación. Continúa la secreción de matriz en la periferia aumentando el volumen del centro de osificación, de esta manera se van formando islotes o trabéculas aisladas de tejido óseo. Este tejido óseo primitivo está formado por hueso entretejido que posteriormente será reemplazado por hueso laminillar. La osificación intramembranosa se da en los huesos planos del cráneo, una porción de la mandíbula y la mayor parte de la clavícula.⁷

El hueso puede aumentar o disminuir su tamaño únicamente por acción de las células especializadas en ello. La absorción y reabsorción pueden darse

externamente donde el hueso está cubierto por periostio o internamente en la cavidad medular y en el hueso esponjoso recubiertos por endostio. La remodelación debe acompañar al crecimiento del hueso; es un mecanismo progresivo de ajuste que funciona para mantener la forma y proporciones de los huesos durante su periodo de crecimiento. ⁴

2.2 Métodos paramétricos de valoración de la madurez ósea

El desarrollo y crecimiento de todos los huesos del cuerpo comienza con un centro de osificación primario que progresivamente se remodela, puede desarrollar una o varias epífisis. El crecimiento óseo cesa al final de la pubertad cuando las epífisis se cierran o se unen al cuerpo del hueso y así se produce la osificación. ³

La valoración de la edad ósea o maduración ósea es una labor importante en los pacientes pediátricos que requieren un diagnóstico preciso para comenzar con algún tratamiento ortopédico que sea eficiente. También nos son útiles para reconocer algún problema de crecimiento ya sea endocrinológico o genético y de esta manera poder referirlo con el especialista indicado. ¹⁰

Durante décadas para determinar la madurez esquelética se han realizado evaluaciones visuales del desarrollo óseo de la mano y muñeca y de las vértebras cervicales. Cualquier hueso del cuerpo nos podría servir como indicador, pero la mano y carpo se han popularizado porque muestran un gran número de huesos con sus respectivas epífisis en desarrollo y permite hacer un mejor seguimiento de los cambios a través del tiempo. Con la llegada de la imagenología digital y de diversos métodos computarizados para su evaluación, se volvió más objetiva la interpretación de las imágenes. Pero esto no es una panacea, la habilidad para trabajar con un software, al igual que para interpretar una radiografía de manera convencional es una labor realizada

por una persona lo que la convierte en perfectible y con posibilidades de ser errónea. La capacitación, conocimientos y experiencia del examinador tienen una gran influencia en el resultado que arrojará el análisis.^{10, 11}

Un objetivo del tratamiento de ortopedia en adolescentes es tomar ventaja del potencial de crecimiento. Los caracteres de maduración sexual, la edad cronológica, el desarrollo dental, talla, peso y el desarrollo esquelético son algunos de los indicadores más comunes para identificar las etapas de crecimiento. Todas estas características son representaciones del crecimiento óseo. Conforman una útil manera de medir el patrón de crecimiento individual, pero tienen poca predictibilidad en términos del crecimiento futuro o para determinar el crecimiento remanente.¹²

En 1904, tras un exhaustivo trabajo de investigación Pryor estableció tres principios sobre la madurez ósea: 1) la osificación en los huesos de las mujeres se da antes que en los de los hombres, 2) la osificación se da simétricamente y 3) la variación en la osificación ósea es hereditaria. Después de este trabajo siguieron muchos otros como atlas de radiografías que representan la maduración típica de cada edad.³

La maduración ósea es susceptible de medirse o evaluarse a través de diferentes métodos paramétricos como antropometría, craneometría, mineralización de los dientes, velocidad de crecimiento, radiografías y métodos biológicos.¹¹

La antropometría se refiere a la medición de talla, peso, circunferencia del cráneo, así como de los distintos segmentos corporales (circunferencia del brazo, pliegues cutáneos y la longitud del tronco respecto a las extremidades). La proporción de los diferentes segmentos del cuerpo tienen variaciones según la edad.¹³

La velocidad de crecimiento se considera más importante que la talla, ya que esta nos sirve para hacer una predicción del crecimiento. La máxima velocidad

de crecimiento se observa en el cuarto mes de vida intrauterina y es de 130 cm/año; va disminuyendo progresivamente hasta los 3-5 años de edad. Ahí mantiene un crecimiento estable hasta que llega a la pubertad y nuevamente se acelera. ¹³

Durante la etapa de crecimiento los indicadores más importantes son: talla, desarrollo gonadal y de los caracteres secundarios y cambios en la composición corporal. ^{3, 13}

Talla: si observamos una curva de velocidad de crecimiento se observa un aumento en la velocidad durante la etapa de la pubertad, el valor máximo que alcanza este pico se llama “pico de velocidad de la estatura (PVE)”. La duración de este pico es un poco mayor en los hombres que en las mujeres, pero no significativamente. La aparición de este pico se da dos años antes en las niñas que en los niños.

Desarrollo gonadal y de los caracteres secundarios: el brote de crecimiento puberal está estrechamente ligado con cambios a nivel de las gónadas y sus manifestaciones físicas como caracteres secundarios. Estos son: desarrollo del pene, del escroto y los testículos, cambio de voz, desarrollo de las mamas, menarquia y vello pubiano, facial y axilar. Como cirujanos dentistas no podemos explorar todas estas características, pero debemos registrar las que sí están dentro de nuestro campo. ³

Cambios en la composición corporal: entre hombres y mujeres se reconoce una diferencia en la composición corporal. Las mujeres tienen más grasa y los hombres más masa muscular. Desde que inicia el desarrollo posnatal existe esta diferencia, pero se intensifica durante la pubertad, es decir las mujeres producen más grasa y los varones más músculo. ³

Una desventaja de todos los métodos de diagnóstico radiográficos es la exposición a la radiación. De igual manera la subjetividad en la interpretación de las imágenes puede ser un sesgo. La experiencia del clínico y su habilidad para integrar todos los datos de las diferentes evaluaciones o mediciones realizadas tendrán una importante influencia en el diagnóstico definitivo. Debemos reconocer nuestras habilidades y limitaciones clínicas y de análisis para minimizar los errores en nuestra práctica y si es necesario remitir a nuestro paciente con expertos en la materia o buscar orientación con colegas más experimentados.

Tener el registro de medidas y etapas en las que se encuentra el paciente son solo una parte del diagnóstico, no podemos pensar que sobre unos cuantos datos recaerá la determinación del tratamiento. Se deben sumar la mayor cantidad de datos posibles y conjugarlos con otras técnicas como radiografías, historia clínica y todas las que estén al alcance de nuestro paciente. Y debemos estar conscientes de que nunca tendremos una medida exacta o un valor que nos indique con precisión el punto de maduración en el que se encuentra un paciente.

La determinación de la edad ósea es el mejor método para la interpretación de la madurez biológica de un individuo. Si bien es importante determinar la madurez biológica, es fundamental comprender que cada individuo tiene su propio ritmo. Existen maduradores precoces y maduradores tardíos dentro de una población con el mismo rango de edad. A este concepto se le conoce como “tempo” para diferenciarlo del tiempo cronológico o real. ¹³

Capítulo 3

Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

3.1 Descripción

Fue descrito por primera vez en 1957 por Salomon y Daughday como un mediador de la función de la hormona de crecimiento y se determinó como un factor de sulfatación. A la par Froesch y colaboradores describieron la actividad insulinosímil no suprimible de dos componentes en suero (NSILA I y II). También, en otras investigaciones se proponía el término “fracción con actividad estimulante de multiplicación”. En 1972 se utilizó la nomenclatura “somatomedinas A y C” propuesta por el mismo Daughday para los IGFs, este nombre denotaba que estaban bajo la influencia de la hormona de crecimiento (GH). Finalmente, una investigación más exhaustiva de las somatomedinas llevada a cabo por Rinderknecht y Humbel culminó con el descubrimiento de que dichas moléculas tienen una secuencia idéntica de aminoácidos a dos formas de una hormona insulinosímil que tiene efectos de crecimiento sobre las células y los tejidos. Es así como, por su similitud con la proinsulina, finalmente fueron llamados factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 y 2 ^{14, 15}

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por el hígado, aunque también en hueso, músculo y riñón. Es miembro de un grupo de hormonas llamadas factores de crecimiento similares a la insulina. Los factores de crecimiento similares a la insulina o insulinosímiles (IGF) están constituidos por péptidos con una estructura muy semejante a la insulina. Existen dos tipos: IGF-1 e IGF-2. El

IGF-I tiene un importante papel durante el crecimiento pre y posnatal ya que es un destacado mediador de la GH o somatotropina. ^{13, 16, 17}

A los IGFs, a sus proteínas transportadoras y sus receptores se les conoce como el sistema IGF. Tienen una acción estimulante del crecimiento, potencian la acción de la insulina y son reguladores de la proliferación celular. En el plasma y otros fluidos biológicos, la mayor parte de los IGF circulan unidos a proteínas transportadoras de alta afinidad IGFBP (por sus siglas en inglés *insulin-like growth factor binding proteins*). Estas proteínas contribuyen en la modulación de la vida media, su interacción con el receptor y se cree que desempeñan acciones directas en la proliferación celular. Cerca del 80% del IGF-I forma un complejo ternario con la IGFBP-3 y la subunidad ácido-lábil circulando dentro de los vasos sanguíneos. ^{13, 14, 18} Figura 8.

La subunidad ácido-lábil está regulada principalmente por la GH (al igual que la IGFBP) y su función es incrementar el tamaño de la molécula del complejo ternario antes mencionado para evitar su extravasación y así, mantenerla dentro del torrente sanguíneo. Su acción es mediada por un receptor denominado IGF-R, que comparte una homología del 60% con el de la insulina. ¹⁸

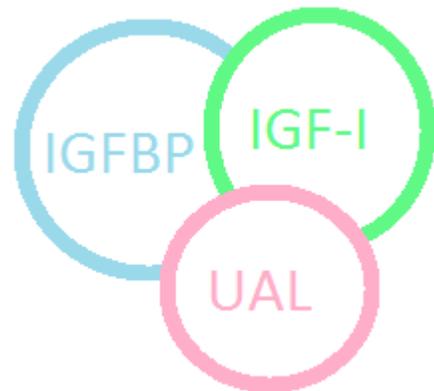


Figura 8. Ilustración del complejo ternario formado por IGF-I, IGFBP y la unidad ácido lábil.

Se conocen seis tipos de IGFBP (IGFBP1-6), tienen como función aumentar la vida media de los IGFs, presentarlos a sus receptores y modular su actividad, ya que si están unidos los mantendrán inactivos y si se encuentran libres entonces estarán teniendo actividad. La IGFBP que se asocia principalmente a IGF-I es la IGFBP3. ¹⁸

IGF-I tiene una acción estimulante de huesos, cartílagos, órganos corporales y músculos jugando un rol esencial en el crecimiento posnatal y el proceso de crecimiento longitudinal de los huesos; en donde la GH estimula la diferenciación precondrótica epifisaria, estas células precursoras producen IGF-I localmente y responden a él. Esto significa que en cierta medida es dependiente de GH, pero por su producción local también es independiente.^{16,19}

El IGF-I es medible en suero, orina y saliva. En saliva presenta niveles bajos (menos de 1% de los niveles séricos) y puede haber contaminación por líquido crevicular o sangre, es una muestra difícil de obtener. Para hacer una cuantificación en orina requerimos de la cooperación del paciente y podría resultarle incómodo proveernos de las muestras, aparte de que la contaminación de las mismas puede ocurrir con facilidad.^{20, 21}

3.2 Mecanismo de acción

Para poder explicar de manera clara el mecanismo de acción del factor de crecimiento insulinosímil debemos retroceder y comenzar desde el inicio del eje hipotálamo-hipófisis-IGF-I y también debemos retomar algunos aspectos endocrinológicos importantes de la etapa puberal que serán la llave del entendimiento de la función del IGF-I.

El eje hipotálamo-hipófisis-IGF-I se activa en la pubertad. Sería más preciso llamarlo eje hormona liberadora de hormona de crecimiento- hormona de crecimiento- factor de crecimiento similar a la insulina (GHRH- GH-IGF-I) o eje somatotrópico. Durante este proceso, los niveles de hormona de crecimiento aumentan hasta tres veces; a la par del aumento de secreción de GHRH, pero no en la misma cantidad; dando lugar a una elevación de niveles circulantes de IGF-I.^{17, 22}

Para que los somatotropos de la adenohipófisis puedan secretar GH es imprescindible la interacción de dos péptidos hipotalámicos: la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina o factor inhibidor de liberación de somatotropina (SRIF). La GHRH es un péptido de 44 aminoácidos que estimula la síntesis y liberación de GH regulando la frecuencia y la amplitud de los pulsos de la misma. EL SRIF, por el contrario, inhibe la secreción de GH; aparte del hipotálamo, se expresa en otros tejidos como el sistema nervioso central, aparato digestivo y páncreas. La grelina es otro péptido, éste se deriva de la mucosa gástrica pero una cuarta parte de su secreción se da en el intestino delgado, el duodeno y el intestino distal. Induce a la GHRH y provoca un estímulo potente de secreción de GH. Para este secretagogo de la GH sus receptores se expresan en el hipotálamo y la hipófisis. IGF-I, es la hormona periférica diana de la GH; muchas de las acciones fisiológicas de la hormona de crecimiento se llevan a cabo indirectamente por IGF-I. ^{13, 19}

IGF-I tiene la capacidad de cerrar el circuito del eje somatotrópico ya que tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de GH actuando en el hipotálamo a través de dos mecanismos de retroalimentación: inhibiendo la expresión del gen de GH y estimulando la secreción de somatostatina ^{14, 17} Figura 9.

IGF-I es uno de los principales mediadores de acción de la GH en el crecimiento músculo-esquelético. En la placa epifisaria estimula la diferenciación y multiplicación de los condrocitos, favoreciendo el crecimiento de los huesos largos. Conforme aumenta la secreción de GH, paralelamente lo hace el IGF-I. Se ha observado que los niveles de la hormona insulinosímil son bajos en la etapa prepuberal seguido por un incremento en la pubertad y, después que ha cesado el crecimiento, regresa a los niveles más bajos. Esta relación entre los niveles en suero de IGF-I y la curva de crecimiento puberal se ha reportado en diversos estudios. ^{16, 23}

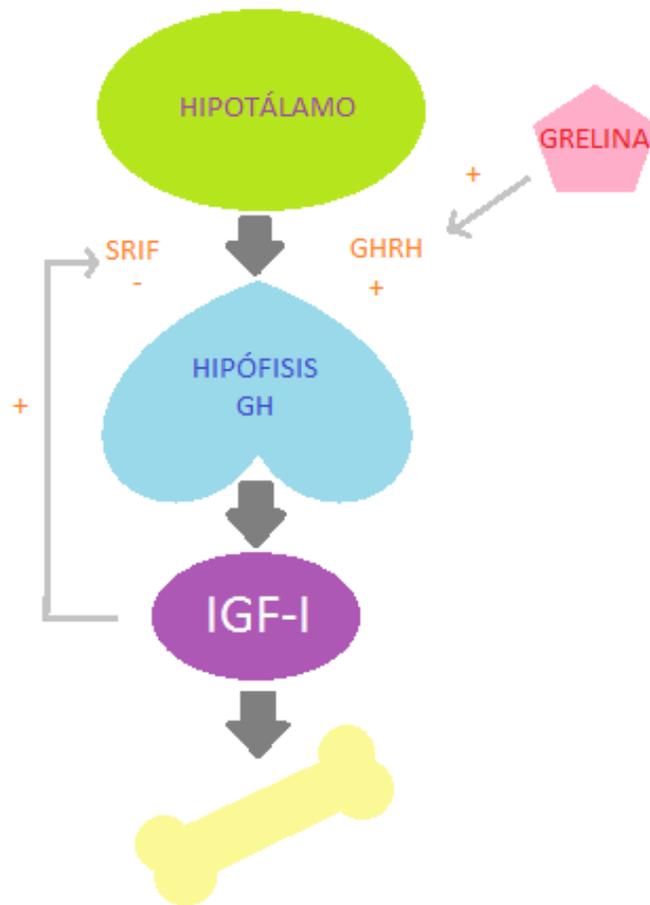


Figura 9. Eje somatotrópico.

Hay una diferencia entre los rangos de secreción de los hombres y las mujeres, los niveles son más altos en el sexo femenino que en el masculino. Gupta et al. (2014) mencionan que los niveles más altos de IGF-I en las mujeres se dan alrededor de los 12 años con 397 ± 20.76 ng/ml mientras que en los varones se presentan poco después de los 14 años con un valor de 394.8 ± 50.889 ng/ml. Por otro lado Harrison (2012) afirma que estos niveles aumentan durante la pubertad alcanzando su máximo a los 16 años, para, a partir de ese punto, comenzar a declinar en más del 80% durante los años siguientes.²⁴

El pico puberal ocurre dos años antes en las mujeres que en los hombres, esto es consistente con lo propuesto con Proffit, quien menciona que las mujeres maduran más temprano y terminan su crecimiento mucho antes. ²⁴

Los niveles de IGF-I no sufren variaciones durante el día, pero cualquier afección, por un largo periodo, que disminuya su secreción tiene un relevante impacto negativo en el proceso de crecimiento causando un retraso importante y una estatura más baja de la esperada. Por ejemplo: las hormonas tiroideas tienen una influencia preponderante en el funcionamiento del eje somatrotópico, si nuestro paciente presenta alguna alteración en su secreción, entonces repercutirá en su crecimiento. En el hipotiroidismo la secreción de hormona de crecimiento disminuye, así como su proteína transportadora y por consiguiente la bioactividad de IGF-I decrece. ^{23, 25}

Los esteroides gonadales también influyen en el crecimiento; lo hacen regulando la secreción de GH y los niveles en plasma de IGF-I y localmente, sobre cartílago, favorecen la osificación endocondral. Esto amplía el panorama y nos habla de que el pico de crecimiento puberal es resultado de la sinergia del incremento en la secreción de la hormona de crecimiento y el aumento de la testosterona y el estradiol. ^{21, 22} Figura 10.

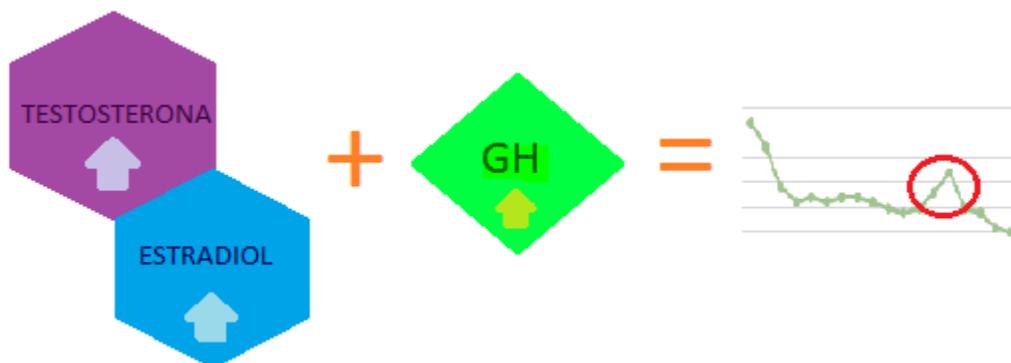


Figura 10. Los esteroides sexuales y la GH favorecen el pico de crecimiento.

La producción de IGF-I se ve disminuida en presencia de estados de desnutrición, principalmente ante la escases de proteínas. El impacto negativo se aprecia igualmente con el aumento de glucocorticoides y estrógenos, en enfermedades sistémicas, cirrosis hepática y anomalías en la función hepática, renal y tiroidea. ^{13, 25}

EL IGF-I juega un rol importante en la diferenciación y crecimiento de varias estructuras de nuestro cuerpo. Para fines de esta investigación nos hemos enfocado en el desarrollo esquelético, sin embargo se ha reportado en otras fuentes de información que el IGF-I tiene funciones endócrinas, parácrinas y autócrinas en el sistema nervioso central, ovarios, testículos, riñón y tiene influencia sobre la modulación inmune y el desarrollo cardiovascular. ¹⁴

Diferentes estudios han demostrado que los marcadores biológicos como la hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, esteroides sexuales (testosterona y estradiol) entre otros juegan un importante rol en el fenómeno del crecimiento. Utilizar estos métodos puede ser un complemento para aquellos pacientes en los que se presenta una gran discrepancia entre las diferentes edades que podemos medir, como por ejemplo la edad dental y la edad esquelética. ^{21, 23}

Capítulo 4

Indicadores de madurez ósea

Actualmente contamos con diversas pruebas para valorar la madurez ósea. Cada persona se sentirá más familiarizada con uno u otro o se le facilitará el empleo de algún método. El criterio del odontólogo y la empatía que tenga con los criterios de los autores de las estandarizaciones también influirán en la selección del método.

No importa en cual nos basemos, las características que un indicador biológico de madurez individual “ideal” debe presentar son las siguientes:

- Eficaz.- Debe poder detectar el pico de crecimiento y tener una etapa que lo distinga y coincida con el mismo.
- Etapas claramente diferenciables
- Consistente en la interpretación de datos.- El sesgo interexaminador debe ser reducido.
- Predicción de la aparición del pico.- Dentro de las etapas una debe ser previa a la etapa que describe el momento del pico de crecimiento.
- Sin necesidad de radiación adicional ¹¹

La cuestión de realizar un tratamiento ortopédico dentofacial en una etapa óptima está íntimamente ligado a la identificación de periodos de crecimiento que pueden contribuir de manera significativa al tratamiento de pacientes con discrepancias esqueléticas. ^{12, 26}

Diversos índices madurativos se han utilizado para evaluar la madurez ósea en el crecimiento de un paciente. Entre ellos, los más comunes son las radiografías: el análisis de mano y muñeca y la maduración de vértebras cervicales. Estos métodos son principalmente morfológicos, pero hay nuevas

posibilidades ofrecidas por los marcadores bioquímicos, como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. ^{15, 26}

4.1 Métodos radiográficos de valoración de madurez ósea

La maduración ósea puede observarse radiográficamente como el grado de osificación que tiene un hueso. Durante el crecimiento de un individuo se manifiestan diversos cambios que resultan en la osificación de los huesos. Cualquier hueso podría darnos datos sobre la edad esquelética, pero los que se han popularizado para este fin son los de la mano y el carpo y las vértebras cervicales. Es común que se evalúe únicamente el tercer dedo de la mano. ¹¹

Además del potencial daño de la exposición a la radiación estas técnicas no pueden determinar la intensidad del brote de crecimiento mandibular ni el final de su crecimiento, ya que diversos estudios afirman que el crecimiento mandibular continúa aún después de la maduración ósea radiográfica en algunos individuos. ^{23, 27}

La estandarización de la maduración ósea del análisis radiográfico es un enfoque ampliamente utilizado para predecir el momento del crecimiento puberal, estimar la velocidad de crecimiento y la proporción del crecimiento remanente. ¹²

Las etapas de maduración ósea de los análisis radiográficos son un enfoque ampliamente utilizado para predecir el tiempo del crecimiento puberal o estimar si existe crecimiento remanente. De esta manera podemos determinar qué tipo de tratamiento se le dará al paciente, puede ser ortopédico u ortodóncico, según el caso. ¹²

4.1.1 Evaluación de vértebras cervicales en la cefalografía lateral

La cefalografía lateral es una radiografía de rutina para los pacientes en ortodoncia. Figura 11. Con ella se puede cubrir uno de los más importantes criterios del diagnóstico ortopédico: la valoración del crecimiento y la maduración ósea, mediante la evaluación de las vértebras cervicales.

Lamparski (1972) fue el pionero en establecer que la radiografía lateral de cráneo es un método válido para medir la maduración ósea aparte de equipararla con la radiografía digito-palmar. Él mismo desarrolló una serie de estándares para la maduración de vértebras cervicales (MVC) en mujeres y hombres. Bajo esta premisa, algunos autores han mencionado que la radiografía de mano y muñeca puede no ser indispensable y, por lo tanto, ahorrar a nuestro paciente la radiación que implica la toma de otra radiografía.²⁸

Pero él no ha sido el único investigador que ha propuesto un método de interpretación, son varios los que lo han hecho: Hassel (1991), Hassel y Farman (1995), Franchi et al. (2000), Baccetti et al. (2002, 2003, 2005), Mito et al. (2002, 2003), Chen et al. (2004, 2005) y Seedat y Forsberg (2005). Debido a la importancia de su uso se han hecho modificaciones y propuestas diferentes a lo largo del tiempo para denominar estadios en los que el desarrollo de las vértebras cervicales sea representado.²⁸

Cada uno ha propuesto diferentes criterios y estandarizaciones, pero lo que podemos observar en



Figura 11. Cefalografía lateral.



Figura 12. Diferentes formas de las vértebras cervicales.

general son los cambios en la anatomía de las vértebras. A grandes rasgos las vértebras parten de una forma de cuña con el borde inferior plano. Gradualmente desarrollan curvaturas y cambian de forma de cuña a un rectángulo horizontal a forma cuadrada y a rectángulo vertical.^{23,2} Figura 12.

Bacetti y colaboradores en el año 2005 hicieron una modificación del método original CVM. La ventaja de esta mejora es que solo se analizan tres vértebras, segunda cervical (C2), tercera cervical (C3) y cuarta cervical (C4). Se evalúa la presencia o ausencia de una concavidad en el borde inferior de C2, C3 y C4 y la forma del cuerpo de C3 y C4 como rectangular, rectangular horizontal, cuadrada o rectangular vertical.¹¹

- Etapa cervical 1 (CS1).- los bordes inferiores de CS2, CS3 y CS4 son planos. Los cuerpos de CS3 y CS4 tiene forma trapezoidal. El borde superior del cuerpo se estrecha de atrás hacia adelante. En promedio, dos años después de esta etapa se producirá el pico de crecimiento puberal. ^{11, 29}
- Etapa cervical 2 (CS2).- se aprecia una concavidad en el borde inferior de C2. C3 y C4 mantienen la misma forma trapezoidal o de cuña, aunque en pocos casos se pueden observar con forma de rectángulo horizontal. El pico de crecimiento está a un año de manifestarse.
- Etapa cervical 3 (CS3).- el borde inferior de C2 y C3 es cóncavo. La forma de cuña en C3 y C4 prácticamente ha desaparecido asimilándose más a un rectángulo horizontal. El pico de crecimiento ocurrirá durante el año posterior a la aparición de esta etapa.

- Etapa cervical 4 (CS4).- la concavidad en el borde inferior de las vértebras está presente en C2, C3 y C4. Los cuerpos vertebrales tienen forma de rectángulo horizontal. El pico de crecimiento ya ha ocurrido.
- Etapa cervical 5 (CS5).- los cuerpos vertebrales de C3 y C4 están cambiando a forma cuadrada, por lo menos uno debe tener esta forma. El pico de crecimiento ha terminado.
- Etapa cervical 6 (CS6).- el cuerpo de C3 puede ser cuadrado o rectangular vertical al igual que el de C4. ^{11, 29} Figura 13.

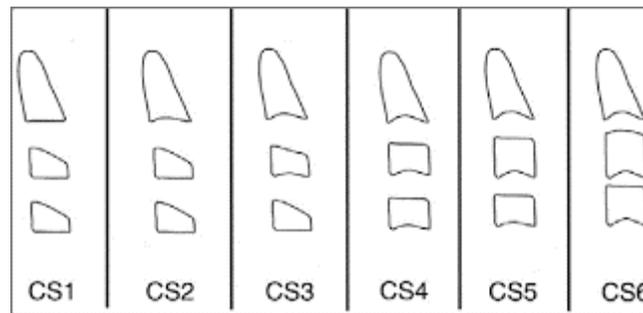


Figura 13. Esquema de las seis etapas descritas por Baccetti para vértebras cervicales.

La aparición de una concavidad definida en el borde inferior de C2 indica que la aceleración del crecimiento está próxima. La etapa C3 es la idónea para realizar tratamientos de ortopedia dentofacial. ^{23,2}

La etapa CS-3 es particularmente importante porque el pico de crecimiento ocurre un año después de que se presente. En esta etapa la segunda y tercera vértebra cervical tienen un borde inferior cóncavo, la cuarta cervical presenta el borde inferior aplanado y la tercera y cuarta cervicales tienen forma de rectángulo horizontal. Los bordes inferiores son planos en las vértebras inmaduras y se vuelven cóncavos conforme van madurando. ^{23, 2}

Se han realizado varios estudios en los que se comparan diferentes métodos de evaluación de las vértebras cervicales y no se encuentran discrepancias significativas entre uno y otro. No se cuenta con un estándar de oro para su interpretación ya que todos los métodos tienen el mismo grado de confiabilidad. ^{12, 15, 28}

La forma de las vértebras cervicales tiene una estrecha relación con la edad ósea, sin embargo su análisis no nos ofrece más información que ésta. Podemos evaluar la maduración esquelética, pero no es una herramienta predictiva en cuanto al tiempo exacto en que se presentará el pico puberal o cuanto tiempo de éste nos queda. Otra desventaja que presenta esta radiografía y cualquier otra, es que aunque visualicemos que se encuentra en la última etapa, no necesariamente significa que el crecimiento se haya completado. ²⁷

La cefalografía debe utilizarse siempre como un auxiliar de diagnóstico y es necesario que se cuente con más métodos de valoración de la edad biológica cuando se considerará un tratamiento ortopédico dentofacial o cirugía ortognática ya que, a pesar de los años que se ha venido utilizando este método diagnóstico, aún hacen falta detalles biológicos y estadísticos acerca de la relación entre la forma de las vértebras y la maduración esquelética. ¹²

No es el objetivo de esta investigación describir cada uno de los métodos de interpretación de las vértebras cervicales, en cambio se evidencian sus ventajas y desventajas y se reitera su importancia como método diagnóstico en ortopedia.

4.1.2 Radiografía dígito palmar

La radiografía dígito-palmar, también conocida como radiografía carpal o de mano y muñeca, es el método más comúnmente utilizado para la predicción del potencial de crecimiento óseo. ¹⁶ Figura 14.

Algunos estudios indican que el método de CVM muestra una buena correlación con el método de maduración de mano y muñeca. La decisión de emplear una u otra radiografía queda en manos del clínico que hará la evaluación del paciente. Debe tomar en cuenta que ninguna de las dos es un determinante de diagnóstico ni del plan de tratamiento. Son un auxiliar de diagnóstico tan importante como otros (modelos de estudio y fotografías por ejemplo). ¹²

La valoración de la edad ósea debe sustentarse en el grado de maduración de una serie de indicadores esqueléticos. De los diferentes indicadores con los que contamos lo más habitual es valorar el desarrollo esquelético u osificación de los huesos de la mano y la muñeca. En una radiografía dígito palmar podemos visualizar cerca de 30 pequeños huesos con una secuencia de osificación predeterminada aparte de las variaciones anatómicas de



Figura 14. Radiografía dígito-palmar.

las epífisis de las falanges. Una ventaja de que existan tantos centros de osificación en una sola radiografía es que si alguno presenta alguna anomalía no tendrá una influencia excesiva en la evaluación de la edad esquelética del

paciente. Podemos hacer un análisis basado en los modelos de evaluación existente o podemos comparar la radiografía del niño con imágenes de un atlas que determine las edades óseas. Este mismo comparativo se puede realizar en la evaluación de vértebras cervicales.^{2, 27}

4.2 Métodos biológicos de valoración de madurez ósea

Sin importar que prueba de laboratorio seleccionemos para realizar la medición de IGF-I cualquiera debe reunir una serie de características que la vuelvan confiable y útil para los fines de nuestra evaluación del paciente. Las siguientes son las características que debe reunir un método de laboratorio:

- Precisión.- la variación en los resultados debe ser nula o muy baja. Se puede ver afectada por fallas en los equipos o por errores humanos en el procesamiento de las muestras.
- Exactitud.- los valores arrojados por una prueba determinada deben ser iguales a los que arroje otra prueba diferente. Debe existir concordancia entre ambas.
- Sensibilidad.- se refiere a la menor cantidad de una hormona que puede ser detectada por la prueba.
- Especificidad.- el anticuerpo reconoce únicamente al antígeno que deseamos medir y no a otro, sin importar su sensibilidad.
- Reproducibilidad.- se ve influenciada por la estabilidad de los reactivos, las variaciones en el procesamiento de la muestra y la intervención de diferentes operadores.

Para nosotros, los clínicos que recibimos el reporte del análisis y los resultados, nos es relevante el método que se utilizó ya que guarda una estrecha relación con la sensibilidad y la especificidad. La manera de ejercer cierto control en estas pruebas es detallar las especificaciones que requiere el

estudio que pedimos al laboratorista, de esta manera serán menos los factores que quedan fuera de nuestras manos y podremos sentirnos más confiados de los resultados que se nos reporten.

Son muchas las hormonas que pueden ser medidas en suero o algún otro fluido corporal a través de inmunoensayos. Estos consisten en diversas reacciones en las que se involucra una sustancia marcada y anticuerpos específicos para el antígeno de nuestro interés. La marca que podemos emplear puede ser radioactiva, una enzima, sustancias fluorescentes, fosforescentes o luminiscentes.¹³

La importancia de la utilización de uno u otro ensayo radica en el uso que le demos a los resultados. Es decir, si contamos una tabla de valores de referencia debemos conocer por qué tipo de inmunoensayo se obtuvieron dichos valores y debe coincidir con la prueba que nosotros realizaremos. Aunque es muy común que el laboratorio nos indique sus valores de referencia.

Para poder detectar IGF-I en suero o algún otro fluido corporal, contamos con dos tipos de análisis: la luminiscencia y los métodos de marcado. De la luminiscencia el método de elección es la quimioluminiscencia y de los métodos de marcado se utiliza el radioinmunoanálisis (en vías de abandono) y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).³⁰

La luminiscencia se basa en la reacción fotoluminiscente de ciertos compuestos mientras que en las determinaciones por marcado básicamente se mezcla una cantidad conocida y marcada del compuesto a la muestra para después determinar la cantidad inicial.³⁰

4.2.1 Quimioluminiscencia (CLIA), radioinmunoensayo (RIA) y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)

La quimioluminiscencia es un tipo de luminiscencia en la cual las moléculas excitadas se producen en el transcurso de una reacción química y éstas se desactivan emitiendo luz. ³⁰

El luminol es un compuesto muy clásico utilizado en distintas aplicaciones. Su emisión quimioluminiscente en presencia de peróxido de hidrógeno puede estar también catalizado por peroxidasas de rábano, también tiene una aplicación importante en los ensayos ELISA. La intensidad luminosa que genera, y que es estable por algunos minutos, proporciona un método extremadamente sensible para realizar determinaciones en un amplio rango de concentraciones. ³⁰

Antes de la década de los 60 era prácticamente imposible detectar la presencia de algunas hormonas o proteínas en los líquidos corporales ya que estas se secretan en pequeñísimas cantidades. Fue hasta el año de 1960 cuando el endocrinólogo S. A. Berson a lado de su colega Rosalind Sussman Yalow diseñaron una técnica sumamente sensible para cuantificar la concentración de hormonas, proteínas séricas, fármacos y vitaminas, el radioinmunoensayo (RIA). ³¹

ELISA es el equivalente moderno del RIA. A pesar de los grandes beneficios que ofrecía esta técnica, y que no se habían encontrado en ninguna otra antes, el uso de una marca radioactiva que podía causar daños a los operadores causo preocupación. ³¹

Ambos procedimientos se realizan prácticamente bajo los mismos fundamentos. Se requiere de un antígeno, un anticuerpo y un marcador. En el caso de RIA se utilizan radioisótopos, con mayor frecuencia el yodo-125 (¹²⁵I)

y en ELISA se hace uso de enzimas, principalmente la peroxidasa, fosfatasa alcalina y b-galactosidasa, todas producen compuestos coloreados que pueden detectarse por fotometría. Para detección de IGF-I se pueden realizar ambas pruebas, en este caso el antígenos se sustituiría por el factor de crecimiento. ³²

Las pruebas se realizan en fluidos corporales como sangre, orina y saliva. Esta última no es común y pocos estudios hablan sobre su utilización. Nayak et al. realizaron un estudio en el que demostraron que la medición de IGF-I en saliva muestra el mismo patrón de comportamiento que las mediciones realizadas en suero. Incluso Perinetti et al. afirman que la cuantificación de fosfatasa alcalina en el líquido crevicular es válida como un biomarcador no invasivo. ^{20, 26}

Los inmunoensayos son una útil herramienta de diagnóstico en pacientes que recibirán un tratamiento ortopédico. Hoy en día contamos con métodos fiables que nos permiten obtener datos precisos de los valores séricos de nuestros pacientes que de otra manera no se podían comprobar. Estas pruebas se pueden sumar a la lista de nuestros métodos diagnósticos como las cefalografías, la radiografía dígito-palmar, la ortopantomografía, la historia clínica, los modelos de estudio y otros si las condiciones de nuestro paciente lo permiten o si necesitamos datos más precisos sobre su edad biológica.

Capítulo 5

Métodos biológicos V.S. métodos radiológicos

El IGF-I es un mediador de la hormona de crecimiento que ha mostrado tener influencia local y sistémica en la estimulación del crecimiento longitudinal de los huesos. Ya que se ha observado una correlación significativa entre niveles ascendentes de IGF-I y el crecimiento de los huesos. Masoud (2015) menciona que el IGF-I establece un patrón y da información acerca de si el paciente está en una etapa pre o postpuberal. Los valores de este factor pueden no demostrar cambios en pacientes muy jóvenes o muy viejos o pacientes con un pico de crecimiento extendido, pero sí en pacientes sanos durante la pubertad.³³

A continuación se mencionan los estudios más importantes de los últimos años en los que se realiza un comparativo de los métodos radiográficos y los métodos biológicos para establecer la edad ósea. Al final se analizarán los resultados que arrojaron estas investigaciones para mostrar un panorama más claro y conciso sobre ambos tipos de indicadores.

En el año 2006 Masoud et al. realizaron un estudio transversal con hombres y mujeres entre 5 y 25 años. Midieron los niveles de IGF-I con pruebas de RIA y evaluaron las vértebras cervicales con el método de Baccetti. Los niveles fueron significativamente mayores en la pubertad tardía (CS5) que en las demás etapas. También los niveles de IGF-I en CS-4 fueron significativamente mayores que en CS-1, CS-2, CS-3 y CS-6. Los niveles de IGF-I eran relativamente altos en varios sujetos que se encontraban en la última etapa del análisis de cervicales, etapa en la que supuestamente habían completado su crecimiento.²³

Rahman Ishaq y cols. (2012) hicieron un estudio en hombres de 10-18 años y mujeres de 8-16 años. Realizando sus mediciones con ELISA y el método de Hassel y Farman. En los hombres los valores más altos se observaron en la etapa CS-4 a los 14.5 años en promedio con un valor de 893 ± 171 ng/ml. El segundo más alto en CS-5 y después en CS-3. Los más bajos fueron en el CS-1 y CS-6. En las mujeres el valor más alto fue 794 ± 217 ng/ml en la etapa CS-4 a los 14 años, seguido de la etapa CS-3 y la CS-5. ¹⁶

Sapna Jain en el año 2013 obtuvo una muestra de 45 hombres en las etapas CS-3, CS-4 y CS-5 (periodo circumpuberal) 15 en cada grupo. Las muestras de sangre fueron analizadas con un inmunoensayo quimioluminiscente y las cefalografías con la técnica de Baccetti. El pico se encontró en la etapa CS-4. CS-5 fue la etapa con la menor actividad en los tres grupos de maduradores que existen (tardíos, promedio y avanzados), sugiriendo que la mayoría habían alcanzado su máximo crecimiento. Según su estudio el valor promedio de IGF-I para CS-3 es 318 ng/ml, para CS-4 352 ng/ml y para CS-5 279 ng/ml. Con base en esto hace dos clasificaciones: clase 1: tratamiento ortopédico (CS-3 y CS-4) con un promedio de 335 ng/ml de IGF-I y clase 2: tratamiento ortodóncico (CS-5) con un promedio de 280 ng/ml de IGF-I. Los valores de IGF-I aumentan gradualmente antes de los quince años y disminuyen después de esta edad.²⁴

Durante el mismo año Prerna Sinha estudió a 45 sujetos divididos en tres grupos (prepuberal, puberal y postpuberal) de 8 a 19 años. Con CLIA y radiografía de mano y muñeca (analizadas con los métodos de Björk, Grave y Brown) obtuvo sus resultados. Los niveles más altos fueron en el grupo puberal, luego en el prepuberal y en el último lugar el postpuberal. ²⁷

Un par de análisis diferentes fueron los empleados por Nayak en 2013. Se valió de IRMA para medir el IGF-I en saliva y la modificación QCVM para analizar las radiografías. Su muestra fue de 45 sujetos entre 7 y 23 años. Encontró que hubo más secreción de IGF-I en la etapa II (periodo de alta

velocidad) que en cualquier otra con 4.3 ng/ml. En la etapa III (desaceleración de la velocidad) se cuantificó 3.5 ng/ml siendo valores más altos que en la etapa I (aceleración) con 2.1 ng/ml y en la etapa IV (terminación) con 2.6 ng/ml.²⁰

Otro comparativo entre las etapas de vértebras cervicales y los niveles séricos de IGF-I fue el realizado por Gupta en 2014. Sesenta sujetos de ambos sexos entre 8 y 23 años fueron estudiados. Con una prueba de quimioluminiscencia se detectaron los niveles de IGF-I en suero y con las etapas de Baccetti se estudiaron las cefalografías. En hombres se observó el nivel más alto (394.8 ± 50.89 ng/ml) en la etapa CS-4 a los 14.08 años y van descendiendo en el siguiente orden: CS-4, CS-5, CS-3, CS-2, CS-6 y CS-1. En las mujeres se encontró el rango más alto en CS-3 (397 ± 20.76 ng/ml) a los 12.04 años. Y el orden en el que va descendiendo el valor es: CS-3, CS-4, CS-5, CS-2, CS-6 y CS-1. El comportamiento de la curva de IGF-I en ambos sexos es diferente. En las mujeres tiene un pico que se eleva y desciende rápidamente entre CS-2 y CS-4. En cambio en los varones, va aumentando más lenta, pero constantemente hasta alcanzar su máximo valor y desciende de manera gradual. Lo que sugiere que en las mujeres el estirón se da más temprano, pero es más corto. Por otro lado los hombres experimentan un brote de crecimiento más tardío y largo denotado por una relativa meseta que se extiende de CS-3 a CS-5.²¹

Lo que tienen en común todos estos estudios es que los niveles más altos de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 están estrechamente ligados con el periodo puberal, tanto en hombres como en mujeres, y que coincide con el pico de crecimiento. Independientemente de los métodos que utilizaron para analizar las muestras y las radiografías los resultados son muy parecidos.

Ball establece que en promedio, los pacientes permanecen en CS-3 por 1.77 años y en CS-4 por 3.79 años. A menudo, no sabemos en qué momento de la

etapa fue tomada la radiografía por lo tanto es difícil determinar el momento exacto del brote de crecimiento.³⁴

Un monitoreo periódico cada cuatro o seis meses puede guiar al clínico con respecto al ascenso o descenso de los patrones de crecimiento de los pacientes en la etapa de crecimiento acelerado o previo a ella. Y así aprovechar el momento en el que se presente el pico de crecimiento para realizar el tratamiento ortopédico en el menor lapso y con la mayor efectividad.²¹

Los resultados que han obtenido los investigadores sobre la relación de IGF-I con la edad ósea revelada en las radiografías son alentadores para tomar en cuenta los parámetros de IGF-I como un indicador biológico de madurez ósea.

Esta correlación, lejos de descartar alguno de los dos métodos (radiográfico y biológico) nos invita a hacer uso de ambos, principalmente en los casos en los que se presenten anomalías de crecimiento, enfermedades o síndromes relacionadas con la secreción de IGF-I o GH o cuando se presenten diferencias importantes en el análisis de las diferentes edades que presentan los pacientes.

El hecho de que requiere una muestra de sangre lo convierte en un método invasivo y puede representar una dificultad para que nuestro paciente acceda a realizarse la prueba, también el costo de la misma podría representar un impedimento en algunos casos. El tema de la exposición a la radiación, que tanto se menciona en las diferentes fuentes de información, no puede pasar desapercibido y debemos estar conscientes de esto antes de pedir a nuestro paciente que se realice una toma. Por otro lado cualquier método diagnóstico que podamos utilizar a nuestro favor, nos ampliará el panorama del estado que guarda nuestro paciente y podremos determinar el plan de tratamiento con mayor seguridad.

Conclusiones

El factor de crecimiento similar a la insulina es un indicador eficaz ya que sus niveles máximos coinciden con el periodo alrededor de la pubertad alcanzando el valor máximo en el pico de crecimiento. Por otro lado carece de etapas claramente diferenciadas y la cuantificación de este factor tiene discrepancias en todos los estudios, posiblemente por el uso de diferentes métodos de análisis y las poblaciones en las que se realizó el estudio.

IGF-I es un indicador biológico de madurez ósea, pero no sustituye el uso de una radiografía dígito palmar o la evaluación de las vértebras cervicales, por el contrario es un estudio que realizaremos para confirmar lo observado en las radiografías y la exploración clínica o como una herramienta que nos permita descartar algún padecimiento endocrinológico.

La cuantificación periódica de niveles de IGF-I nos puede orientar sobre el desarrollo que se está manifestando en nuestro paciente y de esta manera incrementa su confiabilidad como indicador biológico de madurez ósea.

Si graficamos los niveles de IGF-I obtendremos una curva muy similar a la curva de crecimiento, pero aún no se han atribuido niveles específicos para las etapas de maduración ósea apreciables en las radiografías de mano y muñeca o cefalografía lateral. Aún comparándose entre hombres y mujeres podemos observar que su comportamiento es igual al de la curva de crecimiento, ocurre primero en mujeres y tiene una duración menor en ellas.

La variación de los niveles séricos de IGF-I durante el crecimiento, en la mayoría de los estudios, se puede resumir en que los niveles más altos se manifiestan en la pubertad, los más bajos en el periodo postpuberal y los medios en el periodo prepuberal.

Si realizamos un monitoreo de los niveles de IGF-I podemos aprovechar el momento en el que se incrementan para realizar alguna intervención ortopédica. Ya ha quedado claro que el pico máximo de secreción coincide con el pico de crecimiento puberal. Esto nos permitirá reducir el tiempo de tratamiento combinando dos criterios: las radiografías y la medición de niveles de IGF-I.

Fuentes de información

1. Vellini F. Ortodoncia, diagnóstico y planeación clínica. Sao Pablo: Artes médicas, 2002. Pp. 33-44.
2. Proffit W. Ortodoncia contemporánea. 4ª ed. España: Elsevier, 2008. Pp. 27-43.
3. Águila FJ, Enlow DH. Crecimiento craneofacial. Ortodoncia y ortopedia. Barcelona: Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica, 1993. Pp. 1-55.
4. Van der Linden F. Facial growth and facial orthopedics. Chicago: Quintessence publishing, 1986. Pp. 17-66.
5. Tembory CM. Desarrollo puberal normal. Pubertad precoz. 2009, Rev Pediatr Aten Primaria 2009;16:127-142.
6. Welsch U. Sobotta Histología. 3ª ed. España: Médica Panamericana, 2014. Pp. 108-116.
7. Genesser F, Brüel A, Christensen E, Trantum-Jensen J, Qvortrup K. Histología. 4ª ed. España: Editorial Panamericana, 2015. Pp. 261-274.
8. Villavicencio JA, Fernandez MA, Magaña L. Ortopedia dentofacial. Una visión multidisciplinaria. Tomo I. Actualidades Médico Odontológicas, 1996. Pp. 49-50.
9. Moyers RE. Manual de ortodoncia. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana, 1992. Pp. 37-47.
10. Cunha P, Moura DC, Guevara López MA, Guerra C, Pinto D, Ramos I. Impact of ensemble learning in the assessment of skeletal maturity. J Med Syst 2014;38(9):87-97.
11. Rodriguez V, Cobo J. Determinadores del crecimiento craneo facial: el IGF-I. (Tesis de maestría), Universidad de Oviedo. 2009.

12. Santiago R, Miranda L, Farinazzo R, Reis M, Bolognese A, Cople L. Cervical vertebral maturation as a biologic indicator of esqueletal maturity. A systematic review. *Angle Orthod* 2012;82(6):1123-1131.
13. Beas F. *Endocrinología del niño y el adolescente*. 2ª ed. Santiago: Mediterraneo, 2002. Pp. 71-85, 117-127, 437-445.
14. Puche J, Castilla-Cortazar I. Human conditions of insuline-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal of Translational Medicine* 2012;12:224-253.
15. Fachardo L, Costa M, José L, Pinto C, Silva L. Determining skeletal maturation stage using cervical vetebrae: evaluation of three diagnostic methosds. *Braz Oral Res* 2010;24(4):433-437.
16. Rahman R., Zeid S., Yehya M., Salah M. Insuline-like growth factor 1: a biologic maruration indicator. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;142(5):654-661.
17. Dorantes A., Martínez C., Guzmán A. *Endocrinología clínica*. 4ª ed. México: Manual Moderno; 2012. Pp. 49-57, 175-202, 735.
18. Granada M. Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. *Endocrinol Nutr* 2006;53(7):467-475.
19. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. México: McGraw Hill, 2012. Pp. 2890-2891.
20. Nayak S., Wasundhara A., Bahd P., Hiralal U. The relationship between salivary insulin-like growth factor I and quantitative cervical maturational satages of skeletal maturity. *JO* 2014;41:170-174.
21. Gupta S., Deoskar A., Gupta P., Jain S. Serum insulin-like growth factor-1 levels in females and males in different cervical vertebral maturation stages. *Dental Press J Orthod* 2015;20(2):68-75.
22. Jara A. *Endocrinología*. 2ª ed. Madrid: Médica panamericana; 2001. Pp. 369-373.

23. Masoud. Assessing skeletal maturity by using blood spot insuline-like growth factor I testing. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008;34(2):209-216
24. Jain S., Jain S., Deoskar A., Prasad S. Serum IGF-1 levels as a clinical tool for optimizing orthodontic treatment timing. Prog Orthod 2013;14:46-52.
25. Rodríguez J. Endocrinología clínica. Santiago: Mediterraneo; 2000. Pp. 75-80
26. Perinetti G., Baccetti T., Contardo L., Di Lenarda R. Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase activity as a non-invasive biomarker of skeletal maturation. Orthod Craniofac Res 2011;14:44-50.
27. Prerna S., Trehan M., Sharma S. Assessment of Skeletal Maturity by Correlating Insulin Like Growth Factor-1 with Hand-Wrist Radiographs: An *in vivo* Study. The Journal of Indian Orthodontic Society 2014;48(1):22-26.
28. Altan M., Nebioglu Ö., Iseri H. Growth of the cervical vertebrae in girls from 8 to 17 years. A longitudinal study. Eur J Orthod 2012;34(3):327-334.
29. Portales C., Portocarrero W. Edad promedio de aparición de los estadios de maduración esquelética de las vértebras cervicales con el Método de Hassel y Farman y Baccetti. Rev Dent Chile 2013;104(3):19-23.
30. Rouessac F., Rouessac A. Análisis químico. Métodos y técnicas instrumentales modernas. McGraww Hill. Madrid, 2003: 208-210.
31. Owen J., Punt J., Stranford S. Kuby. Inmunología. 7ª ed. México: Mc Graw Hill; 2014. Pp. 659-663.
32. Nelson DL. Cox MM. Lehninger: Principios de bioquímica. 6ª.ed. Barcelona: Ediciones Omega, 2015. Pp. 930-934.
33. Masoud M, Marghalani H, Bamashmous M, Alamoudi N, El Derwi D, Masoud I. et al. Predictin changes in mandibular length and total anterior

facial height using IGF-I, cervical stage, skeletal classification, and gender. *Prog Orth* 2015;16:7-12.

34. Ball G., Woodside D., Tompson B., Stuart W., Posluns J. Relationship between cervical vertebral maturation and mandibular growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139(5):e455-e461.

Índice de imágenes

Figura 1: Fuente directa

Figura 2: Águila FJ, Enlow DH. Crecimiento craneofacial. Ortodoncia y ortopedia. Barcelona: Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica, 1993.

Figura 3: Fuente directa

Figura 4: Genesser F, Brüel A, Christensen E, Tranum-Jensen J, Qvortrup K. Histología. 4ª ed. España: Editorial Panamericana, 2015.

Figura 5: Genesser F, Brüel A, Christensen E, Tranum-Jensen J, Qvortrup K. Histología. 4ª ed. España: Editorial Panamericana, 2015.

Figura 6: <https://goo.gl/CKf1Qe>

Figura 7: <http://goo.gl/V2CHmk>

Figura 8: Fuente directa

Figura 9: Fuente directa

Figura 10: Fuente directa

Figura 11: <https://goo.gl/v8oKPF>

Figura 12: Fuente directa

Figura 13: <http://goo.gl/1TbrJP>

Figura 14: <https://goo.gl/uRYG1q>