

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**ESCUELA DE POSGRADO**  
**SECCION DE POSGRADO EN ESTOMATOLOGÍA**  
**DOCTORADO EN ESTOMATOLOGIA**



**NIVEL SÉRICO DE FOSFATASA ALCALINA Y SU RELACIÓN CON LA  
EDAD OSEA**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN ESTOMATOLOGÍA**

**AUTOR : Ms. NELSON JAVIER MEGO ZÁRATE**

**ASESOR : Dr. OSCAR MARTIN DEL CASTILLO HUERTAS**

**TRUJILLO – PERU**

**2019**

## **DEDICATORIA**

A mi hijo Nelson Javier Mego Alvarado, a quien quité horas de juego por emprender este doctorado.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dios, Gran Arquitecto del Universo, por darme la vida, por presentarme la oportunidad de realizar mis estudios de doctorado y culminarlo con éxito.

A mi familia por su motivación y aliento.

A mi Universidad Privada Antenor Orrego, por irradiar conocimiento de calidad.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el nivel sérico de la fosfatasa alcalina sérica y su relación con

la edad ósea, como alternativa de indicador biológico de la edad esquelética de los pacientes con necesidad de tratamiento ortodóntico u ortopédico.

**Material y método:** Se realizó un estudio transversal, correlacional, observacional, empleando el método no probabilístico por conveniencia, en una muestra de 62

peruanos entre 6 y 15 años de edad; se determinó las unidades de fosfatasa alcalina

sérica en estas edades, así como la edad ósea en radiografías cárpales utilizando el método de Fishman. Los datos recolectados se procesaron con el programa SPSS

Statics 22.0 (IBM, Armonk NY, USA), presentando los resultados en tablas.

**Resultados:** Se encontró correlación significativa en individuos de 9 a 15 años de edad, siendo mayor en mujeres que en varones.

**Conclusión:** Los niveles de Fosfatasa alcalina sérica están relacionados con la edad

ósea y puede ser una alternativa de marcador biológico para determinar la edad ósea

de los pacientes con necesidad de tratamiento ortodóntico-ortopédico.

**Palabras clave:** Fosfatasa alcalina, edad ósea.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the serum level of serum alkaline phosphatase and its relationship with

bone age, as an alternative to the biological indicator of the skeletal age of the patients in need of orthodontic or orthopedic treatment.

**Material and method:** A cross-sectional, correlational, observational study was carried out.

using the non-probabilistic method for convenience, in a sample of 62

Peruvians between 6 and 15 years of age; the alkaline phosphatase units were determined

serum at these ages, as well as bone age in carpal radiographs using the

Fishman method. The data collected was processed in the SPSS program

Statics 22.0 (IBM, Armonk NY, USA), presenting the results in tables.

**Results:** A significant correlation was found in individuals aged 9 to 15 years age, being higher in women than in men.

**Conclusion:** Serum alkaline phosphatase levels are related to age

bone and can be an alternative biological marker to determine bone age

of patients in need of orthodontic-orthopedic treatment.

**Key words:** Alkaline phosphatase, bone age.

## INDICE

<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>9</b>
<b>Enunciado del problema.....</b>	<b>22</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>22</b>
<b>Objetivo General.....</b>	<b>22</b>
<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>23</b>
<b>Material.....</b>	<b>23</b>
<b>Población.....</b>	<b>23</b>
<b>Muestra.....</b>	<b>23</b>
<b>Criterios de selección de la muestra.....</b>	<b>24</b>
<b>Unidad de análisis.....</b>	<b>25</b>
<b>Método.....</b>	<b>25</b>
<b>Tipo de estudio.....</b>	<b>25</b>
<b>Variables y operativización de variables.....</b>	<b>28</b>
<b>Instrumentos de recolección de datos.....</b>	<b>29</b>
<b>Procedimiento.....</b>	<b>29</b>
<b>Consideraciones Éticas.....</b>	<b>31</b>
<b>Declaración de Helsinky.....</b>	<b>31</b>
<b>Ley general de salud.....</b>	<b>31</b>
<b>Código de ética del colegio Odontológico del Perú.....</b>	<b>31</b>
<b>Código de ética para la investigación UPAO.....</b>	<b>31</b>
<b>Análisis estadístico de datos.....</b>	<b>31</b>

<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla N° 01.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla N° 02.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla N° 03.....</b>	<b>36</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>PROPUESTA.....</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>45</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

En el campo de la Ortodoncia la tendencia actual es reducir la cantidad de radiación en la toma de radiografías para el diagnóstico, a las estrictamente necesarias, por lo que se propone utilizar el nivel sérico de la fosfatasa alcalina como un índice de maduración ósea.

Bajo esta perspectiva surge la presente investigación quien pretende determinar la relación que existe entre el nivel sérico de la fosfatasa alcalina y la edad ósea en niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad. Se realizó un estudio no experimental, descriptivo correlacional el cual se estudiaron 62 radiografías carpales y 62 exámenes de fosfatasa alcalina sérica de niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad, (31 varones y 31 mujeres), quienes fueron atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego en el año 2017. El análisis estadístico utilizado fue mediante Programa SPSS Statics 22.0 (IBM, Armonk NY, USA). Se encontró la relación entre los niveles séricos de la Fosfatasa alcalina y la edad ósea, los resultados nos indican que los niveles de fosfatasa alcalina sérica podrían ser utilizados como ayuda al diagnóstico en Odontopediatría, Ortopedia maxila, Ortodoncia, Pediatría entre otras especialidades médicas, para determinar la edad ósea.

## II. MARCO TEORICO

En la población existen diferentes ritmos de crecimiento y maduración: tardíos, promedios y tempranos. Esto debido a la interrelación genético-ambiental del crecimiento y maduración en el ser humano<sup>1-4</sup>.

Se entiende por crecimiento no sólo el aumento estatural, el crecimiento también involucra a todas las modificaciones en las proporciones corporales, viscerales, maduración de los huesos, neuroquímica del niño. El crecimiento desde el inicio de la vida intrauterina hasta el final de la adolescencia es un fenómeno evolutivo. Existen los denominados “fenómenos críticos” que corresponden a momentos de máximo número de células y máximo tamaño de las mismas, en los que en el organismo se puede producir cualquier alteración<sup>1,5,6</sup>.

Entre el sexto y octavo año de edad, se completa el 80% del crecimiento total; durante la ontogenia son muy precoces en el crecimiento y desarrollo el sistema nervioso central y el neurocráneo asociado y macizo craneofacial. Sin embargo, el tercio medio de la cara y la mandíbula tienen un potencial de crecimiento remanente entre los 10 y 20 años de edad, esto permite lograr un impacto de tratamiento significativo en el tamaño final durante este periodo de tiempo. La cara y la mandíbula para la edad de 8 a 10 años han completado solo el 50% de su crecimiento total<sup>7,8,9</sup>.

El indicador de madurez biológica más útil para caracterizar los ritmos o “tempos” de maduración durante el crecimiento, lo constituye la edad ósea, otros indicadores utilizados tradicionalmente, se limitan a determinadas etapas de la vida y presentan una gran variante, particularmente durante la pubertad. El grado de desarrollo y madurez (edad ósea) del aparato esquelético de un individuo es considerado por comparación entre la edad real del individuo y la osificación de ciertas estructuras epifisarias o cartilaginosas muy determinadas<sup>10,11,12</sup>.

La edad ósea constituye el indicador de madurez biológica más útil para caracterizar ritmos o "tempos" de maduración durante el crecimiento, ya que otros indicadores tradicionalmente utilizados, se limitan a ciertas etapas de la vida y muestran gran variabilidad, en especial durante la pubertad. La edad ósea es el grado de desarrollo y de madurez del aparato esquelético de un sujeto considerado por comparación entre la edad real del individuo y la existencia de osificación de ciertas estructuras cartilaginosas o epifisarias muy determinadas<sup>10, 11, 12</sup>.

El método más fiable y seguro para evaluar y fijar la edad biológica y la madurez fisiológica de los individuos es tal vez el estudio de la maduración ósea. Para poder realizar un buen diagnóstico y una buena planificación de un tratamiento ortodóntico, es vital la determinación y el conocimiento de la edad ósea, como indicador fiable para trazarnos metas del tratamiento. Tres son las etapas donde ocurre la maduración ósea:

**Maduración antes del nacimiento:** Se osifican cabeza del húmero, cuboides, núcleos epifisarios de tibia y fémur y osificación de los cartílagos difisarios.

**Maduración después del nacimiento:** Osificación progresiva de las matrices cartilaginosas del esqueleto.

**Maduración puberal:** Se realiza la osificación de los cartílagos de crecimiento<sup>13,14</sup>.

Para la valoración de la edad ósea se puede emplear teóricamente cualquier parte del cuerpo, en la práctica, la muñeca y la mano se utilizan especialmente después del primer año de vida, ya que poseen un gran número de huesos y epífisis en desarrollo, lo que resulta factible observar y hacer seguimiento a los cambios a través del tiempo a medida que el individuo crece. Además, la mínima exposición radiológica en radiografías de mano, evita radiación innecesaria al paciente<sup>5,17</sup>

Para la evaluación de la maduración, el método más utilizado ha sido la determinación de la edad ósea, que consiste en la medida del avance del

desarrollo óseo a través del análisis radiográfico. La secuencia para cada hueso es la misma en cuanto a los eventos que en él ocurrirán, independientemente del grado de retraso o adelanto con respecto a la edad cronológica. En las gráficas de la velocidad de crecimiento estatural, se puede graficar la osificación de huesos carpales, la cual tiene cuatro partes: Inicio de la curva de la velocidad de crecimiento, aceleración de la velocidad de crecimiento puberal, pico de la velocidad de crecimiento puberal y final o término de la velocidad de crecimiento puberal<sup>15,18</sup>.

La relación entre la estatura con su pico de crecimiento y ciertos estadíos de osificación en la mano y en el puño, están ya bien establecidos en la literatura científica. Dichos estadíos de osificación constituyen los indicadores de maduración somática más comúnmente usados, por la eficiencia del método y su fácil determinación. Los centros de osificación primaria se dan en cada hueso largo, pasa por un estadío de aumento y alteración de la forma del área osificada, se desarrolla la epífisis para luego convertirse en hueso “adulto” con la fusión epifisaria. Los centros de maduración esquelética presentes y el estadío de desarrollo de cada uno de los ellos son evaluaciones de la maduración esquelética. Existe una gran variabilidad individual en función a las épocas en que estos centros aparecen. Asimismo, hay diferencias similares que se encuentran en la presencia, forma y área de las regiones osificadas hasta la maduración, con el funcionamiento de la epífisis. Constituyen características de los huesos largos, las alteraciones epifisarias, con proyección, crecimiento en ancho y proyección<sup>10,13,19</sup>.

En los huesos largos en crecimiento, se identifican radiográficamente, un área radiolúcida, separando la diáfisis de la epífisis, que está llena de cartílago de crecimiento o primario. La epífisis no se visualiza en los huesos muy jóvenes. Con el avance del tiempo, se observa la formación de un pequeño punto de osificación en la región central de la diáfisis, que crece lateralmente, hasta llegar a ser un poco más grande que la diáfisis, constituyendo el estadío de proyección. A partir del estadío de proyección, el cartílago va siendo

substituido por la fusión ósea, iniciándose en la porción central y extendiéndose lateralmente, desapareciendo toda imagen radiolúcida<sup>10,20</sup>.

La característica radiográfica del final del crecimiento longitudinal de un hueso, está dado por la desaparición del cartílago epifisario. Ocurren de manera ordenada y semejante en todos los dedos (falanges distales) los estadios de aumento de ancho, proyección y fusión epifisaria, luego en las proximales y al final en las medias. La aparición del hueso sesamoideo (del aductor), generalmente es de 9 a 12 meses antes, o coincide con el pico de crecimiento puberal de estatura. Por ello, si el sesamoideo no presenta mineralización radiográfica, es muy probable que el individuo no haya alcanzado el pico máximo de crecimiento somático<sup>10</sup>.

El tejido óseo se extiende por todo el cuerpo y se evalúa tradicionalmente en formas estáticas y por medio de una imagen. Frente a este contexto, la literatura ha reportado el uso de biomarcadores del metabolismo óseo como un método para evaluar dinámicamente hueso<sup>21, 22</sup>.

La infancia y la adolescencia son los períodos exclusivos de crecimiento físico longitudinal, con altos índices de matriz de la mineralización ósea. El desarrollo de los huesos se basa en dos procesos: formación ósea y resorción ósea. Juntos, estos dos procesos permiten el modelado y remodelación ósea, que están completamente interconectados, pero que durante la pubertad el proceso de formación es más importante. Sin embargo, el uso de biomarcadores del metabolismo óseo sigue siendo limitado durante la pubertad, ya que es difícil para delinear patrones estándar, porque los resultados son influenciados por intenso crecimiento óseo y la remodelación a esta edad<sup>21, 23</sup>.

Una de las enzimas relacionadas al sistema esquelético lo constituye la fosfatasa alcalina siendo esta una glicoproteína tetramérica perteneciente a una gran familia de proteínas unidas a las membranas celulares plasmáticas mediante un grupo glicano-fosfatidil-inositol carboxilo terminal. La vida media

de las fosfatasas alcalinas es de 1-2 días, contribuyendo a que su variación diurna sea mínima<sup>24</sup>.

Como enzimas las fosfatasas alcalinas hidrolizan los ésteres monofosfóricos y existen diversas isoenzimas de propiedades catalíticas similares, aunque genéticamente distintas, que son codificadas en sitios independientes<sup>25,26</sup>. Pueden ser de origen específico o inespecífico; las específicas se producen en el intestino, placenta y en las células germinales mientras que las Fosfatasa alcalinas no específicas son las que se derivan del hueso, hígado y riñón<sup>27</sup>.

Las fosfatasas alcalinas de origen óseo no específicas, cumplen las siguientes funciones:

Unen al colágeno tipo I, preparando así a la matriz esquelética para que deposite calcio, fósforo y se mineralice (en forma de hidroxiapatita).

Hidrolizan el fosfato orgánico, aumentando de esta manera la concentración de fosfato inorgánico, facilitando el depósito de fosfato cálcico en forma de hidroxiapatita.

Transportan calcio y fosfato inorgánico a la célula, asimismo, inactivan el pirofosfato y otros inhibidores de la mineralización, al suprimir la molécula fosfato de hidroxiapatita<sup>27,28</sup>.

Por otro lado, tradicionalmente, en suero la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) ha sido utilizada como un marcador bioquímico para la formación de hueso para evaluar la actividad osteoblástica en distintos casos<sup>29,32</sup>.

En el niño, la determinación de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total representa la suma de las diversas isoenzimas existentes, en situación normal, el 85% lo constituyen la fracción ósea y el 15% la hepática<sup>25,25,26</sup>. A su vez se reporta que la actividad sérica de la fosfatasa alcalina ósea, en normalidad, alcanza en los niños en edad de crecimiento, su mayor actividad, llegando incluso a triplicar los niveles del adulto, debido a que se ubica en los osteoblastos que se relacionan con la formación y calcificación de estructuras óseas<sup>26</sup>.

Algunos investigadores sostienen que tanto la radiografía como los biomarcadores óseos se pueden utilizar juntos para controlar la remodelación del esqueleto durante la infancia y adolescencia. Aunque reportan que frente a la multiplicidad de factores que intervienen en la interpretación de los resultados de la evaluación de los biomarcadores óseos durante la pubertad, existe una necesidad de difundir el conocimiento sobre el tema y su aplicabilidad en la práctica clínica como una herramienta más para entender el metabolismo óseo<sup>21,33</sup>.

Entre algunas investigaciones se puede citar a: Mora et al<sup>34</sup>. (Italia, 2009) quienes determinaron el efecto de la edad, el sexo y la pubertad en la concentración de la fosfatasa alcalina ósea en los niños sanos. Obtuvieron muestras de sangre de la mañana de 239 niños y 113 adolescentes, con edades entre 4,5 hasta 20,9 años; así mismo se obtuvo sangre de adultos sanos. Se registraron las mediciones antropométricas y la etapa puberal. Se encontró que la concentración de la fosfatasa alcalina ósea varió significativamente con la edad, mostrando un pico a la edad de 10 a 12 años en niñas y 12 a 14 años en los varones. Concentración prepuberal de la fosfatasa alcalina ósea fue de seis a siete veces mayor que en adultos sanos. Concluyéndose la concentración sérica la fosfatasa alcalina varía con la edad en los niños y adolescentes. Debido a que las concentraciones de la fosfatasa alcalina ósea varían notablemente según la etapa de la pubertad, los valores de la fosfatasa alcalina ósea obtenidos en pacientes individuales deben ser comparados con la referencia teniendo en cuenta no sólo la edad y el sexo, sino también el grado de desarrollo puberal.

Ji et al<sup>35</sup>. (Corea, 2012) evaluaron la edad pediátrica y los intervalos de referencia específicos de sexo para el nivel sérico de la fosfatasa alcalina y cómo el patrón cambia de acuerdo a la edad. Se analizaron los resultados de corte transversal de 1366 niños coreanos y adolescentes sanos (10 a 19,9 años) de la Nacional de Salud de Corea y Nutrición. Se construyó datos de referencia

específicos del sexo y la edad para la fosfatasa alcalina. Los niveles máximos de fosfatasa alcalina fueron encontrados en 12 a 13 años en los varones ( $p < 0,001$ ). Los niveles totales de fosfatasa alcalina disminuyeron al nivel de un adulto a la edad de 17 en varones y 15 en mujeres, respectivamente.

Silva et al<sup>21</sup>. (Brasil, 2011) evaluaron el comportamiento de los biomarcadores de formación y resorción ósea en adolescentes brasileños varones sanos de acuerdo a su maduración biológica. Estudiaron 87 voluntarios se dividieron en grupos de edad de acuerdo a la edad ósea (BA): 10-12 años ( $n = 25$ ), 13-15 años ( $n = 36$ ), y de 16 a 18 años ( $n = 26$ ). Se registró el peso, altura, índice de masa corporal, ingesta de calcio de 3 días evaluados por 24 h retiro de alimentos, criterios de Tanner, y los niveles de biomarcadores en suero (osteocalcina OC), fosfatasa alcalina ósea (BAP), y telopéptido carboxiterminal (suero) y correlacionaron con la densidad mineral ósea (DMO). Se encontró que los biomarcadores mostraron comportamientos similares, presentando altos valores de la mediana en el grupo de 13-15 años ( $BAP = 154,71 \text{ U / L}$ ,  $OC = 43,0 \text{ ng / ml}$ ,  $S - CTX = 2,09 \text{ ng / ml}$ ,  $p < 0,01$ ) y cuando los adolescentes fueron en el G4 etapa puberal. Valores de biomarcadores medio disminuyó con el avance de BA y la maduración sexual. Valores de biomarcadores mostraron paralelismo con la velocidad pico de altura, y, curiosamente, los biomarcadores de formación ósea indicaron correlación negativa significativa con la DMO en los diferentes lugares evaluados, es decir, los valores de DMO se correlacionó con los valores más altos de biomarcadores óseos inferiores.

Chailurkit et al<sup>36</sup>. (Tailandia, 2005) determinaron los marcadores bioquímicos de la formación de hueso; fosfatasa alcalina ósea (BAP) y la osteocalcina (OC) en niños y adolescentes de 9 a 18 años tailandeses sanos en relación a su edad y desarrollo puberal. Encontraron que los niveles séricos de BAP en los niños aumentó con la edad y alcanzó un máximo de alrededor de 12 a 13 años. Por el contrario, se produjo una disminución progresiva de los niveles séricos de BAP con la edad en las niñas mayores de 9 años. Además, la fosfatasa alcalina ósea también varió con las etapas de la pubertad. Los niveles de BAP en los niños

aumentaron de forma pronunciada en la etapa puberal 3 y la disminución en la etapa de la pubertad 5. En las niñas, los niveles de BAP mostraron un alto nivel bastante constante hasta etapa 3, seguido por una disminución notable a partir de entonces. Los niveles séricos de BAP y OC fueron mayores en los niños que en las niñas en las etapas de la pubertad 3 a 5 y en las fases 2, 4, y 5, respectivamente. Además, sólo el nivel sérico de la fosfatasa alcalina ósea mostró una correlación positiva significativa con la velocidad de crecimiento en ambos sexos. En los análisis de regresión múltiple, el género, la edad y la etapa puberal se correlacionaron consistentemente con el nivel sérico de la fosfatasa alcalina ósea.

Yilmaz et al<sup>37</sup>. (Turquía, 2005) estudiaron los marcadores de formación ósea y los parámetros de crecimiento en niñas púberes turcas saludables y los niños en las diferentes etapas de la pubertad. Evaluaron a 174 niños sanos púberes (91 niñas, 83 niños), con edades entre 11-15 años. Se midió la altura y el peso. Etapas de la pubertad. Se midieron los marcadores de formación ósea y los esteroides gonadales. Se encontró que el nivel de la fosfatasa alcalina ósea (BAP) fue mayor a principios y en la pubertad media, y disminuyó a finales de la pubertad en las niñas ( $p < 0,001$ ). Nivel sérico de BAP fue mayor en estadio IV en los niños.

L. Fishman<sup>41</sup> Sistema de Valoración de la Maduración esquelética (VME)

El método propuesto consiste en evaluar en conjunto a los grupos respecto a las características de maduración del hueso, ubicados en seis sitios anatómicos de la mano, en el primer dedo (pulgár), tercer dedo (anular), quinto dedo (meñique), radio

Figura 1.



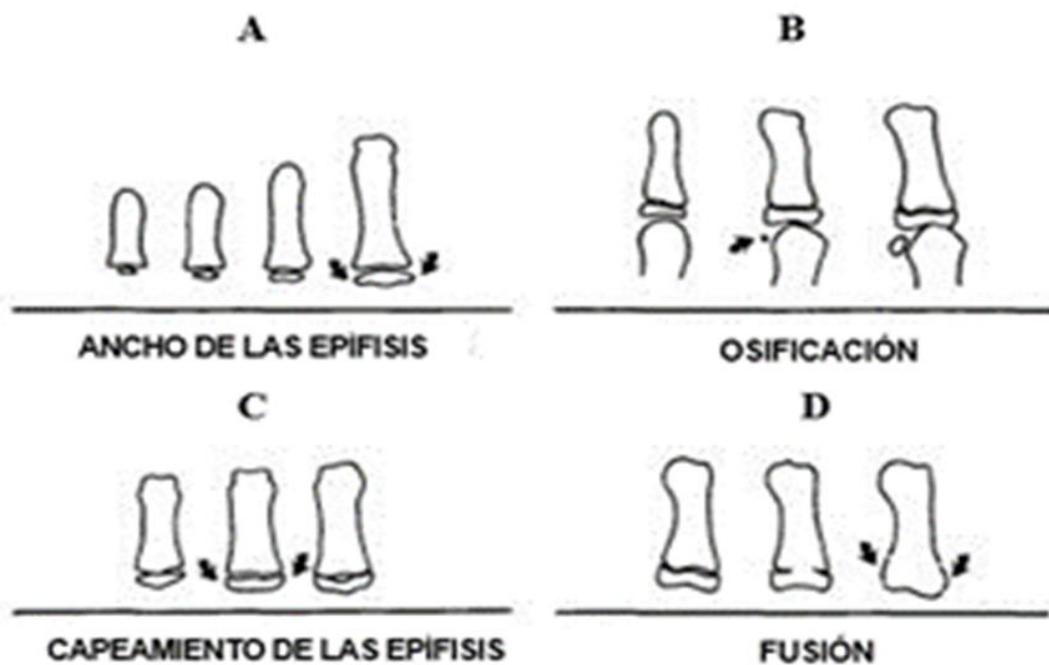
Fig. 1 Lugares de los seis indicadores de madurez esquelética

En la maduración esquelética del adolescente, se encuentran once discretos indicadores de maduración (IME), en los seis sitios nominados anteriormente, se encuentran cubriendo el periodo entero del desarrollo adolescente.

La secuencia de las cuatro fases de osificación progresiva a través del ensanchamiento epifisial en las falanges seleccionadas, la osificación del sesamoideo aductor del dedo pulgár, el capeamiento de la epífisis seleccionada por encima de su diáfisis (Fig. 2). La sucesión de ocurrencia de los once

indicadores es excepcionalmente estable. Se encontraron tan solo tres desviaciones sobre dos mil observaciones, y éstos no afectaron ninguna interpretación.

Fig. 2 Apreciación radiográfica de los indicadores de madurez esquelética.



- A. Ancho de epífisis igual a diáfisis.
- B. Aparición del sesamoideo del primer dedo.
- C. Capeamiento de la diáfisis.
- D. Fusión de epífisis y diáfisis.

El ensanchamiento relativo de la epífisis a su diáfisis es un proceso progresivo. La epífisis aparece primero como un centro pequeño de osificación localizado centralmente en la diáfisis. Cuando se ha desarrollado lateralmente a la anchura de la diáfisis, es considerado aplicable como IME en este sistema.

El capeamiento ocurre en la transición entre el ensanchamiento inicial y fusión de la epífisis y diáfisis. En la fase en que los márgenes laterales redondeados

de las epífisis empiezan a igualar y apuntar alrededor de la diáfisis, con un ángulo agudo en sentido lateral a la diáfisis. El tiempo de primera aparición de este capeamiento es aplicable como un IME.

La fusión entre la epífisis y la diáfisis sigue al capeamiento. También empieza centralmente y progresa lateralmente, hasta que los dos huesos anteriormente separados se vuelven uno. El tiempo de realización de esta fusión, con una continuidad lisa de la superficie al área de la unión, es aplicable como IME. Líneas óseas que pueden permanecer visibles incluso años después de la realización del proceso de fusión no son relevantes.

La osificación del sesamoideo aductor del dedo pulgar aparece primero como un centro pequeño, relativamente redondo de osificación medial a la unión de la epífisis y la diáfisis de la falange proximal. Se pone progresivamente más grande y más denso entonces. Es la primera observación de la existencia de este hueso que es considerado aplicable como IME. Esto ocurre después de los IME basados en el ensanchamiento epifisial, pero antes de aquellos basados en el capeamiento.

Los indicadores de madurez individuales se ilustran en Fig. 3 y listados debajo en el orden cronológico.



Fig. 3 Once indicadores de madurez esquelética

### **Ancho de epífisis igual a diáfisis.**

1. Tercer dedo.- Falange proximal
2. Tercer dedo.- Falange media
3. Quinto dedo.- Falange media

### **Osificación**

4. Osificación del sesamoideo del pulgar

### **Capeamiento**

5. Tercer dedo.- Falange distal
6. Tercer dedo.- Falange media
7. Quinto dedo.- Falange media

### **Fusión de epífisis y diáfisis**

8. Tercer dedo.- Falange distal.
9. Tercer dedo.- Falange proximal
10. Tercer dedo.- falange media
11. Radio

Con todo lo anteriormente descrito se puede sostener que en la ortodoncia es de suma importancia conocer el patrón de desarrollo y crecimiento facial; ya que para planificar un tratamiento se debe tomar en consideración el grado de madurez esquelética del individuo, por ser el crecimiento facial similar al crecimiento esquelético general. Esta madurez esquelética toma en cuenta las transformaciones o cambios secuenciales que ocurren en la epífisis de los huesos largos y los huesos del carpo durante el crecimiento; se fundamenta en el reconocimiento de indicadores de maduración, que varía según el hueso estudiado; se evalúa mediante la toma de radiografías de distintas partes del cuerpo; demostrándose la confiabilidad principalmente de la radiografía de mano y muñeca <sup>13,38,39</sup>.

En la ortodoncia actual la tendencia es reducir el número de radiaciones para el diagnóstico a las estrictamente necesarias, por lo que se propone utilizar el nivel sérico de la fosfatasa alcalina como un índice de maduración ósea; si bien esta hormona es utilizada como indicador de reabsorción ósea o para

determinar la efectividad de ciertos tratamientos relacionados al crecimiento del niño y adolescente, no se suele utilizar el dosaje de esta hormona relacionada a la edad esquelética por lo tanto se desconoce si este método es totalmente aplicable en nuestra población.

En la Odontología es importante determinar con exactitud el momento de aparición de los estadios de maduración ósea durante la curva de crecimiento para el diagnóstico, planificación y tratamiento ortodóntico ya sea preventivo o interceptivo, decidir el momento ideal para la realización de procedimientos quirúrgicos, como también, el esclarecimiento de los datos en pericias de la odontología legal, permitiendo al odontólogo la optimización de los resultados y disminución en el tiempo de tratamiento. Por ello, dado la importancia de la corrección de las maloclusiones, es necesario reconocer el nivel de maduración ósea, ya que ayuda a determinar el tipo de tratamiento que se debe aplicar y el momento oportuno para realizarlo.

Por tal motivo, el propósito de esta investigación es, establecer la relación entre los estadios de maduración ósea carpal y el nivel sérico de la fosfatasa alcalina, para contar con un método confiable y sencillo, como la realización de un análisis, al momento de realizar el estudio para el diagnóstico y planificación de tratamiento en la historia clínica ortodóntica, y a dar un estímulo de investigación a futuros trabajos sobre este tema de suma importancia.

Será de mucha trascendencia valorar la Fosfatasa Alcalina Sérica como método para identificar la edad ósea en pacientes para tratamiento ortodóntico. Sería muy beneficioso dejar de irradiar a los pacientes y determinar su edad ósea a partir de los valores de la Fosfatasa Alcalina.

Es perfectamente viable la realización de este proyecto ya que se cuenta con una cantidad adecuada de pacientes atendidos en la Clínica Odontológica Docente Asistencial que tienen Historia Clínica completa.

## **1. Enunciado del problema:**

¿Cuál es la relación entre el nivel sérico de la fosfatasa alcalina y la edad ósea en niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad?

## **2. Objetivos:**

### **Objetivo General:**

Determinar la relación entre el nivel sérico de la fosfatasa alcalina sérica con la edad ósea en niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad, atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo 2017.

### **Objetivos Específicos:**

- Determinar la relación entre la fosfatasa alcalina sérica y edad ósea en pacientes de 6 a 15 años de edad atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo 2017, según sexo.
- Determinar la relación entre la fosfatasa alcalina sérica y edad ósea en pacientes de 6 a 15 años de edad atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo 2017, según edad (grupo etareo).

### III. MATERIAL Y METODO

#### 1. Material:

**1.1. Población:** La población estuvo conformada por 122 Historias Clínicas con radiografías carpales y 122 exámenes de fosfatasa alcalina sérica de niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad, atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego Trujillo Perú 2017.

**1.2. Muestra:** El tamaño de la muestra se hizo con el uso de muestreo no probabilístico por conveniencia; de la cual se seleccionaron 62 Historias Clínicas con radiografías carpales con examen de fosfatasa alcalina sérica de niños y adolescentes; el cálculo se realizó según fórmula para estudios de una sola población y variables cuantitativas continuas. La información necesaria para determinar la desviación estándar se estableció a través de un estudio piloto.

El cálculo se realizó de la siguiente manera:

$$n = \frac{Z^2 \cdot s^2}{E^2}$$

**Donde:**

**n** :Tamaño de la muestra

**Z** : Coeficiente de confiabilidad

**S** : Desviación estándar

**E** : Error absoluto o precisión

**Reemplazando valores:**

**Z $\alpha$**  : 1.96 (para una confianza del 95%)

**Se** : 4E valor asumido por no estar indicados los parámetros a estándar (x,s) en trabajos previos.

$$n = \frac{1,98^2 \times (4E)^2}{E^2} = 62 \text{ Historias clínicas}$$

$n = 62$  Historias Clínicas.

**Criterios de selección de la muestra:**

a) **Criterios de inclusión:** Se incluirá a toda Historia Clínica completa, con radiografía carpal y examen de fosfatasa alcalina sérica de niño o adolescente, entre los 6 a 15 años de edad:

- De ambos sexos.
- Con dosaje de fosfatasa alcalina sérica, muestra procesada con equipo analizador bioquímico automático Metrolab 2300 plus.
- Que presenten estadio de maduración ósea en radiografía de mano izquierda, tomada con equipo radiográfico Planmeca, donde se observen con nitidez epífisis y diáfisis de los diferentes centros de osificación.

b) **Criterios de exclusión:** Se excluirá a todo paciente con Historia Clínica de niño o adolescente que presente:

- Malformación congénita.
- Raquitismo o problemas de crecimiento.
- Neoplasia.
- Tratamiento ortodóntico u ortopédico.
- Enfermedades degenerativas, asmáticos o alérgicos.
- Radiografías carpales que fueron tomadas con otros equipos radiográficos diferentes al equipo de los criterios de inclusión.
- Radiografías distorsionadas, duras o blandas o en mal estado de conservación.

### 1.3.Unidad de análisis:

La unidad de análisis estuvo conformada por cada una de las Historias Clínicas con radiografías carpales y examen de fosfatasa alcalina sérica de los niños y adolescentes que cumplan con los criterios de selección de la muestra propuestos.

## 2.Método:

### 2.1. Tipo de estudio:

Según periodo en que se capta la información	Según la evolución del fenómeno estudiado	Según comparación de poblaciones	Según interferencia del investigador
Transversal	Retrospectivo	Descriptivo	Observacional

**2.2. Diseño de investigación:** El diseño de investigación es No Experimental, descriptivo correlacional.

$$M: X_1 \longrightarrow X_2$$

Donde:

M: Niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad.

X1: Nivel sérico de fosfatasa alcalina.

X2: Edad ósea.

### 2.3. Variables y operativización de variables:

#### Variable:

- Nivel sérico de fosfatasa alcalina.
- Edad ósea.

#### Co Variables:

- Edad.
- Sexo.

### **Nivel sérico de fosfatasa alcalina:**

**Tipo de variable:** Cuantitativa de intervalo.

**Definición conceptual:** Es una glicoproteína tetramérica que pertenece a una gran familia de proteínas unidas a las membranas celulares plasmáticas mediante un grupo glicano-fosfatidil-inositol carboxilo terminal<sup>29</sup>.

**Definición operacional:** Se define como la concentración sérica en UI/L determinada a través del método colorimétrico para la determinación de fosfatasa alcalina en suero o plasma, la cual se realizó en un analizador bioquímico automático Metrolab 2300 plus.

### **Edad ósea**

**Tipo de variable:** Cuantitativa de razón.

**Definición conceptual:** Es el grado de desarrollo y de madurez del aparato esquelético de un sujeto considerado por comparación entre la edad real del individuo y la existencia de osificación de ciertas estructuras cartilaginosas o epifisarias muy determinadas<sup>10</sup>.

**Definición operacional:** Será determinado mediante una radiografía de mano izquierda realizada al niño o adolescente en estudio, la cual será medida según el método de Fishman, 11 estadíos:

- Ancho de epífisis igual a diáfisis, escala 1,2,3.
- Calsificación del sesamoideo, escala 4.
- Capeamiento, escala 5,6,7.
- Fusión de epífisis y diáfisis escala 8,9,10,11.

### **Edad:**

**Tipo de variable:** Categórica ordinal.

**Definición conceptual:** Vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo<sup>40</sup>.

**Definición operacional:** Se registró la edad del niño o adolescente en estudio, siendo clasificados en intervalos de:

- 6 a 8 años
- 9 a 11 años
- 12 a 15 años

**Sexo:**

**Tipo de variable:** Categórica nominal

**Definición conceptual:** Propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas<sup>40</sup>.

**Definición operacional:** Se registró según el fenotipo del niño o adolescente en estudio, considerándose como:

- Masculino
- Femenino

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONA L/INDICADOR	SEGÚN SU NATURALEZA	SEGÚN ESCALA DE MEDICIÓN
NIVEL SERICO DE FOSFATASA ALCALINA	Es una glicoproteína tetramérica que pertenece a una gran familia de proteínas unidas a las membranas celulares plasmáticas mediante un grupo glicano-fosfatidil-inositol carboxilo terminal. <sup>29</sup>	UI/L	Cuantitativa	Intervalo
EDAD OSEA	Es el grado de desarrollo y de madurez del aparato esquelético de un sujeto considerado por comparación entre la edad real del individuo y la existencia de osificación de ciertas estructuras cartilagosas o epifisarias muy determinadas . <sup>10</sup>	OSIFICACION EPIFISIARIA  Estadios según Fischman. Estadíos del 1 al 11. - Epifisis igual a diáfisis, estadíos 1,2,3. - Calcificación sesamoideo, estadío 4. - Capeamiento, estadíos 5,6,7. - Fusión epífisis y diáfisis, estadíos 8,9,10,11.	Cuantitativa	Razón
EDAD	Vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo. <sup>40</sup>	Intervalos de:  6 a 8 años  9 a 11 años  12 a 15 años	Catagórica	Ordinal
SEXO	Propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas. <sup>40</sup>	VARON  MUJER	Catagórica	Nominal

**2.4. Instrumentos de recolección de datos:** En la presente investigación se hizo uso de un instrumento siendo denominado: Ficha de Datos, la cual consta de cinco reactivos, tales como: código de paciente, edad cronológica, sexo, edad ósea y fosfatasa alcalina sérica(Anexo1)

**2.5. Procedimiento y análisis estadístico de datos:**

**Procedimiento:** Aprobado el Proyecto con Resolución Decanal N° 0196-2019-D-EPG-UPAO respectiva, se realizaron las coordinaciones necesarias con las autoridades del Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego, a fin de que se nos proporcione el permiso correspondiente para la realización del presente trabajo de investigación.

Con dicha aceptación se procedió a seleccionar en el archivo de Historias Clínicas la de pacientes entre 6 y 15 años de edad, varones o mujeres, que cumplieran con los criterios de selección. de manera no probabilística por conveniencia se codificaron una muestra de 62 Historias Clínicas completas, con radiografía carpal y examen de fosfatasa alcalina sérica (31 varones y 31 mujeres), de pacientes entre 6 y 15 años de edad.

Se registraron en ficha ad hoc los niveles de fosfatasa alcalina sérica, edad, sexo de cada paciente.

Luego se utilizó la data de radiografías de la Sala de Radiología y Tomografía del Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego, registrándose en la ficha ad hoc los niveles de fosfatasa alcalina sérica de cada paciente.

La visualización de las radiografías se realizaron durante la mañana con un descanso visual de 10 minutos por cada hora de trabajo en la computadora y cada 20 minutos se realizó una pausa fijando la mirada en un punto lejano.

La visualización se llevó a cabo en una habitación tranquila con luz ambiental tenue y en una computadora Apple IMAC con una pantalla de 27 pulgadas y con una resolución de 5120 x 2880. En cuanto al procesador es de 3.5 GHz Intel Core i5 4690 que posee una memoria de 16GB DDR3 SDRAM 1600MHz y gráficos 2GB AMD Radeon R9M290X.

Las imágenes radiográficas de la base de datos fueron obtenidas con el equipo

Planmeca ProMax 2D y las imágenes tomográficas con el equipo Planmeca

ProMax 3D que posee un tamaño mínimo de vóxel de 0,075 mm, ambos equipos pertenecientes a la marca finlandesa Planmeca. Las imágenes se evaluaron por medio del software Romexis.

El procedimiento se realizó de la siguiente manera:

- Se ingresó a la base de datos imagenológicos del Centro Radiológico de la Universidad Privada Antenor Orrego obtenidos durante el año 2017.
- Se procedió a la evaluación de la muestra de los estudios imagenológicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.
- A cada estudio se le asignó un número para codificarlo y se examinó cada imagen.
- Se inició la interpretación con una visualización de la zona de interés por medio de la radiografía carpal.

Todos estos datos al igual que la edad y el sexo del niño o adolescente fueron registrados en una Ficha de datos creada Ad Hoc.

Asimismo, del archivo de Historias clínicas se seleccionó las Historias de los pacientes codificados de las radiografías.

### **Consideraciones Éticas**

#### **Declaración de Helsinky**

Art. 5 El bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad.

Art. 9 Las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

Art. 16 La información relativa al estudio debe estar disponible públicamente.

#### **Ley general de salud**

Título preliminar (Ley N°26842)

XV El estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud.

#### **Código de ética del colegio Odontológico del Perú**

Art. 90° Del derecho a la propiedad intelectual.

#### **Código de ética para la investigación UPAO. RR N° 072-2017-CD-UPAO, del 13 de marzo del2017.**

Artículo 7. El plagio influye negativamente en la formación académica de los estudiantes universitarios, especialmente en la formación de sus valores, tales como honestidad y la responsabilidad.

**Análisis estadístico de datos:** Para el procesamiento de los datos se utilizó la informática, siendo estos ingresados en una base de datos creada por computadora en el Programa SPSS Statics 22.0 (IBM, Armonk NY, USA).

Se hizo uso de la estadística descriptiva para la representación en cuadros de una sola entrada y de la estadística inferencial para el análisis de las correlaciones entre las variables.

Se determinaron las medias y desviaciones estándar para las variables fosfatasa alcalina. Después se calcularon los coeficientes de correlación de Eta cuadrado ( $\eta^2$ ) para relacionar las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina con cada grupo de edad ósea.

Siendo los valores:

- Menor a 0.4    Baja concentración.
- De 0.4 a 0.7    Moderada asociación.
- De 0.7 a 0.1    Fuerte asociación.

#### **IV RESULTADOS**

El presente estudio tuvo como propósito determinar la relación entre el nivel sérico de la fosfatasa alcalina sérica y la edad ósea en pacientes de 6 a 15 años de edad, atendidos en Centro Odontológico de la Escuela de Estomatología de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo 2017.

De acuerdo a los datos obtenidos en el presente estudio, se elaboraron las siguientes tablas y gráficos:

Tabla N° 01 Se observa la Correlación entre la fosfatasa alcalina sérica y la edad ósea.

Tabla N° 02 Se observa la Correlación entre la fosfatasa alcalina sérica y edad ósea según sexo.

Tabla N° 03 Se observa la Correlación entre la fosfatasa alcalina sérica y edad ósea según edad.

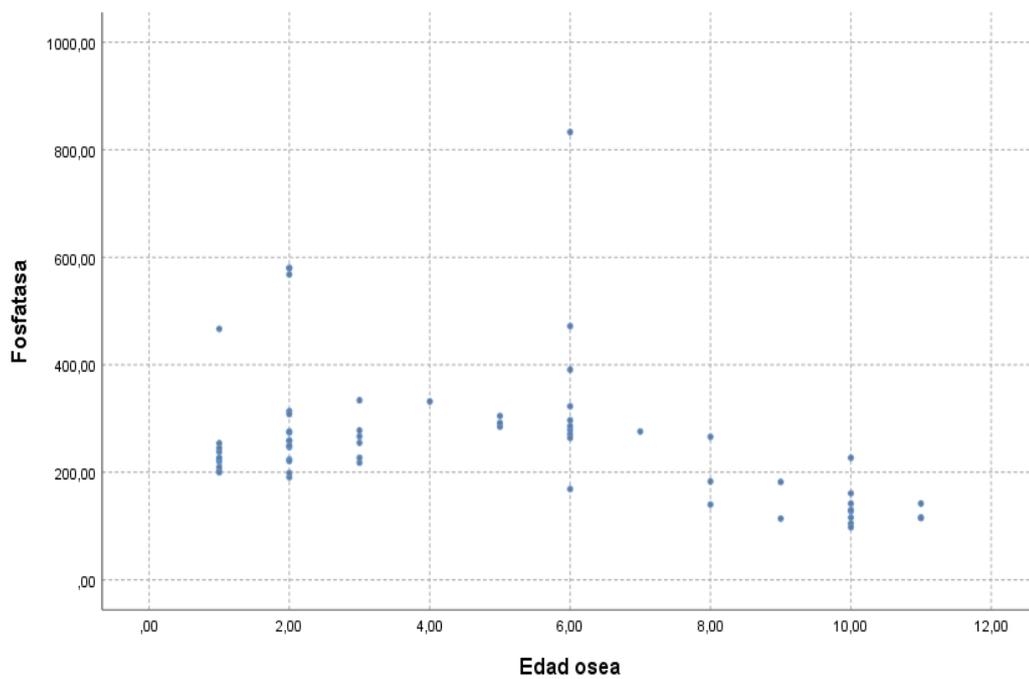
**Tabla N° 01**

Correlación entre Fosfatasa alcalina sérica y edad ósea en pacientes de 6 a 15 años de edad atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo año 2017.

Variable dependiente	fosfatasa alcalina sérica
Eta	0.596
ni	62

Eta cuadrado, prueba estadística (0.59 moderada asociación); Ni, número de individuos

**Gráfico 1**



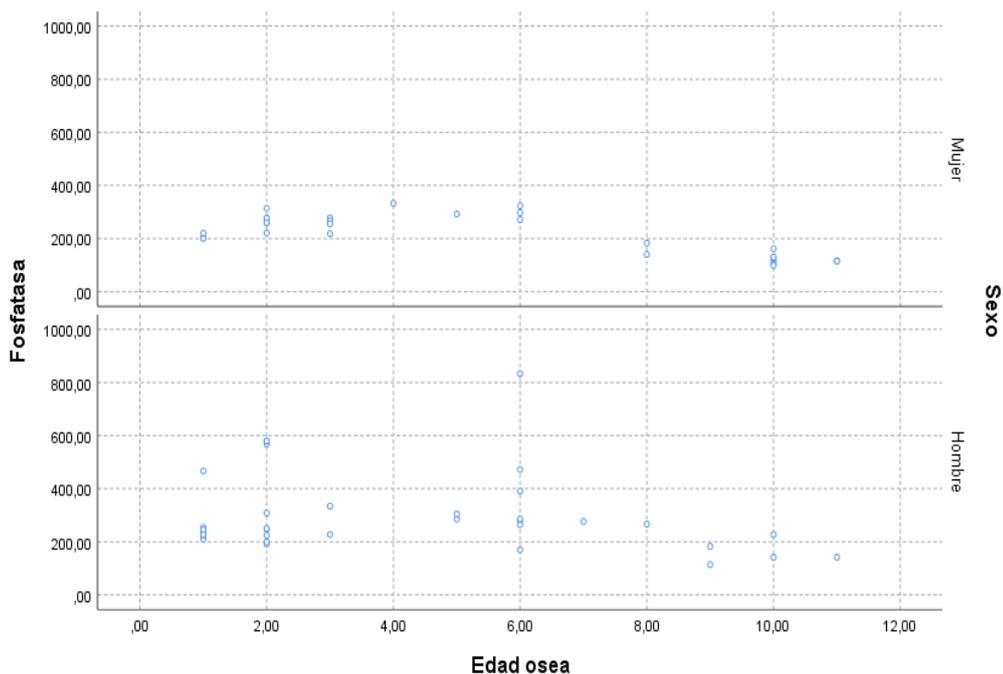
**Tabla N° 02**

Relación entre a fosfatasa alcalina sérica y la edad ósea según sexo.

Variable dependiente	Fosfatasa alcalina sérica
<b>Mujer</b>	
Eta	0.961
ni	28
<b>Varón</b>	
Eta	0.484
ni	34

Eta cuadrado, prueba estadística(0.96 fuerte asociación mujeres, 0.48 moderada asociación varones); ni, número de individuos

**Gráfico N° 02**



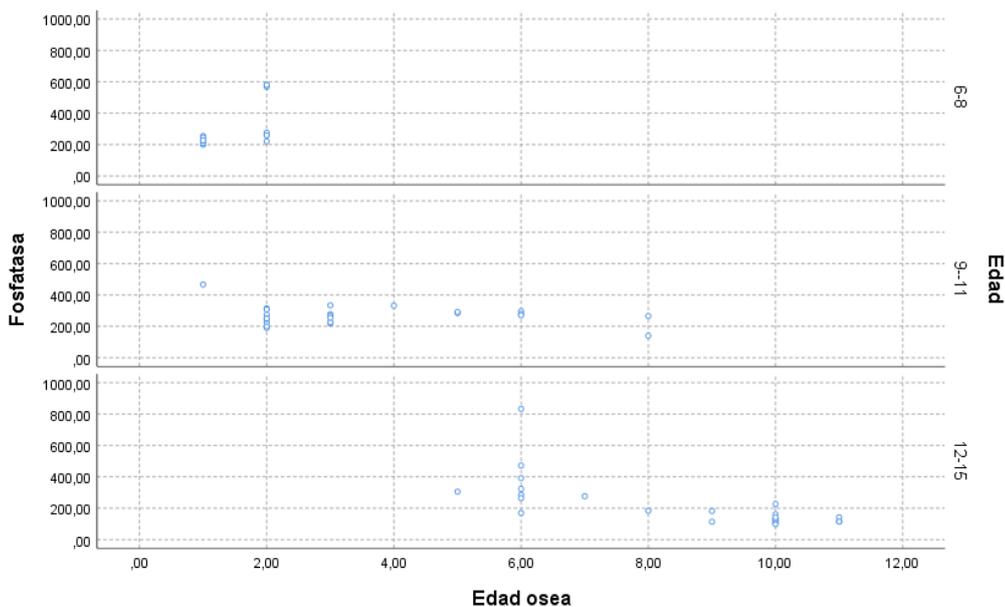
**Tabla N° 03**

Relación entre fosfatasa alcalina sérica y edad ósea según edad cronológica.

Variable dependiente	fosfatasa alcalina sérica
<b>06 a 08 años de edad</b>	
Eta	0.613
ni	16
<b>09 a 11 años de edad</b>	
Eta	0.799
ni	23
<b>12 a 15 años de edad</b>	
Eta	0.712
ni	23

Eta cuadrado, prueba estadística (0.6 moderada asociación, 0.799 Fuerte asociación, 0.71 fuerte asociación);, ni número de individuos

**Gráfico N° 03**



## V DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la relación entre la Fosfatasa alcalina sérica y la edad ósea, se utilizó una muestra de 62 pacientes de 6 a 15 años de edad, (31 varones y 31 mujeres), atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego en el año 2017; la muestra fue seleccionada de los pacientes con Historia Clínica que tenían exámenes de fosfatasa alcalina sérica y radiografía carpal en buen estado.

En este estudio se encontró una moderada correlación entre la fosfatasa alcalina sérica y la edad ósea, sin embargo se encontró una fuerte asociación entre fosfatasa alcalina sérica y edad ósea según edad cronológica de 9 a 15 años; asimismo, se encontró una fuerte asociación entre fosfatasa alcalina sérica y edad ósea en mujeres y moderada asociación en varones.

La presente investigación coincide al encontrar variaciones de la concentración de fosfatasa alcalina sérica con la edad cronológica en grupos etarios de 6 a 8, 9 a 11 y 12 a 15 años de edad, con los resultados hallados con Mora et al<sup>34</sup>. (Italia, 2009) quienes encontraron que la concentración de la fosfatasa alcalina ósea varió significativamente con la edad, mostrando un pico a la edad de 10 a 12 años en niñas y 12 a 14 años en los varones. Concluyéndose que la concentración sérica la fosfatasa alcalina varía con la edad en los niños y adolescentes.

Con la presente investigación encontramos que hay semejanza en niveles mayores de fosfatasa alcalina sérica en individuos de 9 a 15 años de edad, hallados por Ji et al<sup>35</sup>. (Corea, 2012) quienes encontraron que los niveles máximos de fosfatasa alcalina fueron encontrados en 12 a 13 años en los varones ( $p < 0,001$ ). Los niveles totales de fosfatasa alcalina disminuyeron al nivel de un adulto a la edad de 17 en varones y 15 en mujeres, respectivamente.

Esta investigación coincide en el aumento de los valores de fosfatasa alcalina en las mujeres más no en los varones, hallados por Chailurkit et al<sup>36</sup>. (Tailandia, 2005) quienes encontraron en los análisis de regresión múltiple, el género, la

edad y la etapa puberal se correlacionaron consistente con el nivel sérico de la fosfatasa alcalina ósea.

En la presente investigación encontramos coincidencias en el aumento de fosfatasa alcalina sérica en la etapa puberal de varones y mujeres con los hallazgos de Yilmaz et al<sup>37</sup>. (Turquía, 2005). Se encontró que el nivel de la fosfatasa alcalina ósea (BAP) fue mayor a principios y en la pubertad media, y disminuyó a finales de la pubertad en las niñas ( $p < 0,001$ ). Nivel sérico de BAP fue mayor en estadio IV en los niños.

Se sugiere ampliar la data con otras poblaciones de la región para tener mayor certeza de poder extrapolar los resultados obtenidos en esta investigación.

## **VI PROPUESTA**

Habiéndose llevado a cabo la presente investigación y al haber encontrado semejanzas con poblaciones similares de otros continentes, se sugiere que los niveles de concentración de fosfatasa alcalina sérica, se podrían utilizar como alternativa de biomarcador para determinar la edad ósea de pacientes que van a recibir tratamiento por mal oclusiones, ya que hay correlación entre nivel sérico de fosfatasa alcalina y la edad ósea según lo demostrado, teniendo mayor éxito en el sexo femenino.

## **VII CONCLUSIONES**

- Existe una moderada relación entre la fosfatasa alcalina sérica y la edad ósea en pacientes de 6 a 15 años de edad, atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad privada Antenor Orrego de Trujillo 2017.
- Existe una fuerte relación entre la fosfatasa alcalina sérica y edad ósea en mujeres de 6 a 15 años de edad y una moderada asociación en varones de 6 a 15 años de edad, atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo 2017.
- Existe una moderada relación entre la fosfatasa alcalina sérica y edad ósea en pacientes de 6 a 8 años de edad, una fuerte relación en pacientes de 9 a 15 años de edad, atendidos en el Centro Odontológico de la Universidad Privada de Trujillo 2017.

## VIII BIBLIOGRAFIA

1. Ceglia A. Indicadores de maduración de la edad ósea, dental y morfológica. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria* 2005; 6(2):25-9.
2. Bastardo R, Figuera A, Rueda Y, Ortiz M, Quirós O, Farías M. et al. "Correlación entre edad cronológica y edad ósea - edad dental en pacientes del diplomado de ortodoncia interceptiva, UGMA - 2.007". *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria* 2009; 15(2):58-61.
3. Lopera M, Campuzano G, Balthazar V, Alfro J. Estudio del pacientes con talla baja. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15:511-31.
4. Mora C, Cruz R, Martínez S, Rivas G. Maduración ósea en pacientes con maloclusión clase II división 1 de Angle a partir del desarrollo dental. *MediSur*. 2012; 10(4):12-18.
5. Malave Y, Rojas I. Análisis carpal como indicador de maduración ósea. *Acta Odontologica venezolana* 2008; 38(3):15-9.
6. Goikoetxea I, Mateos A. Crecimiento y desarrollo: una perspectiva evolutiva. *Munibe Antropologia-Arkeologia* 2011; 62: 5-30.
7. Roque GD, Bonilla P, Meneses A. Influencia del sobrepeso corporal en los estadios de maduración esquelética en púberes de 12 y 13 años de edad en la ciudad de Huancayo. *Rev Estomatol Herediana*. 2010; 20(2):63-68.
8. Brachetta N, Gonzalez P, Bernal V, Martinez C. Cambios morfológicos en la mandíbula durante la ontogenia: un aporte desde la histología y la morfometría geométrica. *Revista Argentina De Antropología Biológica* 2016; 18(2):1-11.
9. Barbeito J, Sardi M, Anzelmo M, Pucciarelli H. Matrices funcionales e integración morfológica: Un estudio ontogénico de la bóveda y el maxilar. *Rev Arg Antrop Biol*. 2012; 14(1): 79-87.
10. Rios L. Relación entre los estadios de maduración ósea carpal y calcificación dentaria; en adolescentes de 9 a 15 años de edad atendidos en la clínica de postgrado de ortodoncia de la UNMSM. Tesis de

Bachiller. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. Lima – Perú. 2010.

11. Medina M, Tejedor B, Lopez J. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin.* 2014;12(6):275-83.
12. Arciniega N, Ballesteros M, Meléndez A. Análisis comparativo entre la edad ósea, edad dental y edad cronológica. *Revista Mexicana de Ortodoncia* 2013;1 (1): 33-37.
13. Toledo C. Evaluación de distintos métodos para determinar el potencial de crecimiento en pacientes de Ortodoncia. Propuesta de método simplificado. Tesis Doctoral. Instituto Superior De Ciencias Médicas De La Habana. 2008.
14. Toledo G, Otaño R. Determinación de la edad ósea a través del desarrollo dental en pacientes de Ortodoncia. Disponible en URL: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol46\\_3\\_09/est01309.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol46_3_09/est01309.htm). Fecha de acceso mayo 2017.
15. Ramos O, Meneses A. Evaluación de los estadios de maduración esquelética según Fishman en niños de 8 a 16 años de edad del distrito de Tambo de Mora-Chincha. *Rev. Estomatol. Herediana.* 2005; 15(1): 5-10.
16. Mourelle M. Correlación entre la maduración dentaria e indicadores de crecimiento esquelético en pacientes odontopediátricos. Tesis Doctoral. Universidad Complutense De Madrid. España. 2004.
17. Zurita C, Fuentes A. Corelación entre resultados de radiografía cervical lateral y radiografía de mano-muñeca en la estimación de edad ósea en niñas. *Revista Chilena de Radiología* 2009; 15(1) 39-45.
18. Chatzigianni A, Halazonetis D. Geometric morphometric evaluation of cervical vertebrae shape and its relationship to skeletal maturation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136(4):481.
19. Mejía G, Canseco J, Martínez C, Reyes A, Cuairán V. Correlación entre los estadios de maduración carpal y los estadios de desarrollo del canino mandibular en pacientes que reciben tratamiento ortodóncico. *Revista Odontológica Mexicana* 2014;18 (1): 9-13.

20. Bernal N, Arias M. Indicadores de maduración esquelética y dental. *Revista CES Odontología* 2007; 20(1):59-63.
21. Silva C, Goldberg T, Nga S, Kurokawa C, Capela R, Teixeira A. et al. Impact of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents. *J. Pediatr.* 2011; 87(5): 450-456.
22. Fortes C, Goldberg T, Kurokawa C, Silva C, Moretto M, Biazon T. et al. Relationship between chronological and bone ages and pubertal stage of breasts with bone biomarkers and bone mineral density in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(6):624-31.
23. Bagur C. Ejercicio físico y masa ósea (I). Evolución ontogénica de la masa ósea e influencia de la actividad física sobre el hueso en las diferentes etapas de la vida. *Apunts. Medicina De L'esport*. 2007; 153: 40-6.
24. Reynaga B, Zeni S. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo: Utilidad clínica. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2009; 43(2):177-193.
25. Casanova M, Tapia J, Pozo N, Guisado, S. Rico Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente: Comentarios a una observación: Comentarios a una observación. *Vox Paediatrica* 2003; 11,1 (19-21).
26. Cons F. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo. *Revista metabolismo óseo y mineral* 2003; 1(3).
27. Mericq V. Alteraciones de las fosfatasas alcalinas en pediatría. *Medwave* 2005; 5(4): 23-9.
28. Negri A. Regulación de la mineralización ósea por factores inorgánicos y peptídicos. *RAEM* 2011; 48(4):210-219.
29. Serap T, Burcu T, Ibrahim G, Tülay G, Zeynep A, Anjumanara O. Serum Alkaline Phosphatase Levels in Healthy Children and Evaluation of Alkaline Phosphatase-scores in Different Types of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011 March; 3(1): 7–11.
30. Manjón G, Fernández C, González J, Ruiz M, Baldellou A. Valores normales de los marcadores del recambio óseo durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(4):330-6.

31. Tau C. Marcadores óseos en niños y adolescentes. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016; 50 (3): 407-21.
32. Elormendi C, Gómez G, Gregorio N, Jimenez S, Lafuente S, Martínez M. et al. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo teniendo en cuenta el valor de referencia para el cambio. *Rev ArgentEndocrinol Metab* 2015; 52:198-203.
33. Mora S, Cafarelli L, Erba P, Puzzovio M, Zamproni I, Giacomet V. et al. Differential effect of age, gender and puberty on bone formation rate assessed by measurement of bone-specific alkaline phosphatase in healthy Italian children and adolescents. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(6):721-6.
34. Mora S, Cafarelli L, Erba P, Puzzovio M, Zamproni I, Giacomet V, Viganò A. Differential effect of age, gender and puberty on bone formation rate assessed by measurement of bone-specific alkaline phosphatase in healthy Italian children and adolescents. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27(6):721-6.
35. Ji Young Seo, Jeong Don Chae, Hong Kyu Park, Dong Ho Kim, Jun Ah Lee, Jung Sub Lim. Serum Alkaline Phosphatase Levels in 10-20 Year Old Healthy Korean Children and Adolescents - Based on the 2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 17(1):39-44.
36. Yilmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüşer G, Onur E, Pinar ED. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23(6):476-82.
37. Chailurkit LO, Suthutvoravut U, Mahachoklertwattana P, Charoenkiatkul S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone formation in Thai children and adolescents. *Endocr Res.* 2005; 31(3):159-69.
38. Ríos L, Soldevilla L. Relación entre los estadios de maduración esquelética y calcificación dentaria. *Av. Odontoestomatol* 2014; 30 (1): 23-28.

39. Mullet J, Parra H. Características de osificación de la mano y las vértebras cervicales y correlación entre las dos técnicas como indicadores de maduración somática en niños (as) entre 8 a 17 años. Rev. Estomat. 2012; 20(2):7-15.
40. Real Academia Española. Diccionario. Disponible en URL: <http://dle.rae.es/?w=diccionario>. Fecha de acceso mayo 2017.
41. FISHMAN L. Radiografic Evaluation of skeletal maturation. A clinical oriented method on hand – wrist film. Angle Orthod 1982; 52: 88 .

# ANEXOS

