



Universidad de Oviedo



ASTURIAS
CAMPUS DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA DENTOFACIAL

**DETERMINADORES DEL CRECIMIENTO
CRANEOFACIAL: EL IGF-I**

Virginia Rodríguez Díaz

**Trabajo Fin de Máster
MAYO 2015**



Universidad de Oviedo



ASTURIAS
CAMPUS DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA DENTOFACIAL

**DETERMINADORES DEL CRECIMIENTO
CRANEOFACIAL: EL IGF-I**

Trabajo Fin de Máster

Virginia Rodríguez Díaz

Dr. Juan Cobo Plana
Tutor



Universidad de Oviedo

LISTADO DE ACRÓNIMOS

SMI: skeletal maturational indicators.

MP3: medial phalanges of the third finger.

TW2: método Tanner-Whitehouse.

CVM: cervical vertebrae maturation.

CVMI: cervical vertebrae maturation índices.

CVMS: cervical vertebral maturation stages.

CS: cervical stage.

IGF-I: insulin-like growth factor-I.

GH: growth hormone.

IGF-PB: insulin growth factor binding proteins.

II. RESUMEN



RESUMEN

El éxito del tratamiento de ortodoncia en muchos pacientes depende en gran medida del crecimiento. Por eso se han realizado numerosas investigaciones utilizando diferentes métodos para establecer la correlación entre la edad cronológica y la edad esquelética. Tradicionalmente se utilizan las radiografías de la mano-muñeca o las vértebras cervicales para predecir el momento del pico de crecimiento y así, decidir comenzar el tratamiento o esperar. Las radiografías no deben realizarse más de una vez al año, por lo que es difícil saber cuando ocurre exactamente el cambio de una etapa a otra y no está claro cuánto tiempo dura cada una de ellas. Como consecuencia resulta muy difícil saber en qué etapa concreta del crecimiento se encuentran. Además los métodos radiográficos son de hace más de 20 años y los patrones de crecimiento de los niños de hoy en día y su relación con la edad ósea han cambiado, por lo que añadirían poco a la predicción del momento del pico de crecimiento.

Por tanto, ante la ausencia de datos completamente fiables para determinar la edad ósea surge la determinación de los niveles plasmáticos de IGF-I. El propósito de este estudio es establecer si la determinación de los niveles séricos de IGF-I es un método fiable para correlacionar la cronología del crecimiento y la maduración ósea.

Palabras clave: IGF-I; maturation indicator. IGF-I, skeletal maturity, index facial maturation.



Universidad de Oviedo



ABSTRACT

In many patients, the success of orthodontic treatment depends mainly on the growth. Many clinical trials have used using different methods to establish the correlation between the chronological and skeletal age. Traditionally hand-wrist or cervical vertebrae radiographs have been used for predicting the moment of peak growth, and therefore decide whether to wait or start the treatment. Radiographs should not be taken more than once a year, so this makes it difficult to know exactly when the change from one phase to another happens, and it's not clear how long each of them lasts. As a consequence, it is hard to tell in which particular phase of growth they are. Furthermore, the radiographic methods are over 20 years old, and the growth patterns of children nowadays and its relationship with bone age have changed, so they would not add much to the prediction of the moment of peak growth.

Therefore, in the absence of completely reliable data to determine bone age, the determination of IGF-I plasmatic levels emerges. The purpose of this study is to establish if the determination of IGF-I serum levels is a reliable method for the correlation of growth chronology and bone maturation.

Keywords: IGF-I; maturation indicator. IGF-I, skeletal maturity, index facial maturation.



Universidad de Oviedo

III. ÍNDICE



ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 3 |
| 2. Objetivos..... | 7 |
| 3. Metodología..... | 11 |
| 4. Desarrollo y maduración del esqueleto | 15 |
| 4.1. Introducción | 15 |
| 4.2. Métodos paramétricos de valoración de la maduración ósea..... | 15 |
| 4.2.1. Antropometría y craneometría | 15 |
| 4.2.2. Mineralización de los dientes | 17 |
| 4.3. Métodos radiológicos de valoración de la maduración ósea | 20 |
| 4.3.1. Radiología de la mano | 21 |
| 4.3.1.1. Mano-muñeca..... | 21 |
| 4.3.1.2. Tercer dedo de la mano | 25 |
| 4.3.2. Radiología de las vértebras cervicales | 27 |
| 4.4. Métodos biológicos de valoración de la maduración ósea..... | 38 |
| 4.4.1. Factor de crecimiento insulina-like tipo I y su receptor..... | 38 |
| 4.4.2. Los valores plasmáticos de IFG-I y su relación con la maduración ósea | 40 |
| 4.4.3. Otros posibles marcadores biológicos..... | 41 |
| 4.5. Comparación de los métodos biológicos y radiológicos: fiabilidad, ventajas y desventajas | 42 |
| 5. Discusión | 51 |
| 6. Consideraciones finales | 61 |
| 7. Bibliografía..... | 65 |

1. INTRODUCCIÓN



El éxito de los tratamientos ortodóncicos depende, en gran medida de la edad de los pacientes teniendo en cuenta que la mayoría de ellos se someten a este tipo de tratamientos durante el periodo de crecimiento óseo. Por tanto, poder establecer con exactitud la edad ósea, no cronológica del paciente puede determinar el resultado final. A lo largo de los años se han buscado diferentes métodos de valoración y determinación individualizada de la edad ósea. El método de valoración de los puntos de osificación de los huesos del carpo y otros huesos de la mano, ha sido el más empleado. Sin embargo, la radiación que supone hizo buscar métodos alternativos. Teniendo en cuenta que todos los pacientes sometidos a tratamientos de ortodoncia deben de realizar un estudio radiológico del cráneo (telerradiografía, ortopantomografía), se aprovechó la visualización de las vértebras cervicales para tratar de establecer por medio de ellas la edad ósea.

Pero ninguno de estos dos métodos (que se expondrán con detalle en las páginas siguientes) aportaron datos definitivos sobre la maduración esquelética aunque siguen siendo los más utilizados en la clínica diaria.

En la última década, el desarrollo de técnicas de análisis biológico y molecular, ha permitido disponer de test biológicos (biomarcadores) de la biología ósea (Hlaing y Compston, 2014); entre ellos destaca por su papel en la biología del hueso el factor de crecimiento insulina-like de tipo I (IGF-I).

El presente trabajo revisa todos los datos disponibles en las bases de datos consultadas sobre el potencial valor de la determinación de los niveles séricos de IGF-I para establecer la edad ósea. Los datos de la bibliografía se someterán a un análisis crítico y se compararán con los métodos radiográficos habituales.

2. OBJETIVOS



Los objetivos del presente estudio son:

1. Determinar, en base a los datos bibliográficos disponibles, si la determinación de los niveles séricos de IGF-I es un método fiable para establecer la cronología del crecimiento y maduración ósea.
2. Realizar un estudio comparativo y crítico entre la validez de los datos de determinación del IGF-I y los métodos radiológicos convencionales, en concreto, los métodos radiográficos de la mano-muñeca y las vértebras cervicales.

3. METODOLOGÍA



Para la realización del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica a través de Pubmed y Google académico, condicionada como sigue:

1. Con los filtros: últimos 10 años, idiomas inglés y español.
2. Con las palabras clave: IGF-I, maturation indicator, skeletal maturity, index facial maturation.

Además se realizó una búsqueda paralela, con el mismo filtro temporal, para los métodos radiológicos con los que se realiza la comparación:

1. Con las palabras clave: cervical vertebral maturation, hand wrist maturation, radiographs.

4. DESARROLLO Y MADURACIÓN DEL ESQUELETO



4.1. Introducción

Un indicador biológico "ideal" de la madurez esquelética mandibular individual posee, al menos, las siguientes cinco características:

- Eficacia en la detección del pico del crecimiento mandibular. El método debe presentarse con una fase definida o una fase que coincida con el pico de crecimiento en la mayoría de los sujetos.
- No haya necesidad de una exposición adicional de rayos x.
- Facilidad en la diferenciación de las distintas etapas.
- Consistencia en la interpretación de los datos. El error inter-examinador debe ser lo más bajo posible.
- Útil para la previsión de la aparición de la pico . El método debe presentarse con una etapa definida que se produzca antes del pico en la mayoría de los sujetos .

4.2. Métodos paramétricos de valoración de la maduración ósea

4.2.1. Antropometría y craneometría

En la adolescencia existen notables diferencias fisiológicas en el desarrollo de los individuos de la misma edad cronológica. Numerosos estudios muestran que la edad cronológica no se puede utilizar como un parámetro para la evaluación de la madurez esquelética individual. Por esta razón se utilizan mediciones de la madurez fisiológica en vez de la edad cronológica para la evaluación del crecimiento. Los indicadores más importantes de la etapa puberal son: talla o estatura, el desarrollo gonadal y los caracteres sexuales secundarios, los cambios en la posición corporal (masa muscular, grasa).



Talla.- El pico de crecimiento del maxilar y mandibular se produce al mismo tiempo que el crecimiento en altura o ligeramente después. Según Nanda (1971) citado en Franchi y Cols. (2000) los cambios en la altura muestran la menor variabilidad para la evaluación de la edad esquelética a lo largo de la progresión del crecimiento. Por su lado, Hellsing (1991), citado por Uysal y Cols. (2006), demostró que durante la edad adulta hay una correlación significativa entre la altura y la longitud de los cuerpos vertebrales cervicales y la altura en estatura.

La dificultad del uso de la talla como un indicador es que se necesita un seguimiento continuo y longitudinal del individuo para construir una curva individual de la velocidad del crecimiento, lo cual no siempre es posible lograrlo, puesto que no se tienen los registros de las alturas anteriores para determinar en qué momento se da el máximo incremento que corresponde al pico en altura.

Desarrollo gonadal y caracteres secundarios.- El brote de crecimiento puberal está estrechamente relacionado con un rápido desarrollo del sistema reproductivo. El primer signo de pubertad en los hombres es la aceleración del crecimiento de los testículos, pene y escroto. El cambio en la voz se produce paulatinamente a través de un período cuya duración puede estar entre 1 y 3 años. Cuando este cambio de voz comienza, el sujeto se encuentra en la fase ascendente del pico de crecimiento puberal. En las mujeres el primer signo de pubertad es el desarrollo de las mamas, aunque la aparición del vello púbico algunas veces lo precede. El útero y la vagina se desarrollan simultáneamente con el desarrollo de las mamas. El primer período menstrual, es un evento tardío. Aunque estos indicadores se pueden utilizar clínicamente es difícil para el odontólogo implementarlos. En algunos casos porque los pacientes pueden sentir que el odontólogo no tiene razón para invadir su vida sexual, otros pueden sentirse cohibidos para contestar las preguntas al respecto y otros tal vez ni están seguros en qué momento del desarrollo del sistema reproductivo se encuentran.

Cambios en la concepción corporal.- Es conocido que las mujeres tienen más grasa que los hombres, incluso antes de la pubertad y a partir de ese momento se hacen más



intensas esas diferencias. Mientras que en los hombres sucede lo contrario, la proporción de masa muscular activa es mayor que la de grasa. Sin embargo, este tipo de indicador no es usualmente estudiado en nuestra área porque los odontólogos no utilizan en su práctica los instrumentos para poder determinarlo.

4.2.2. Mineralización de los dientes

El desarrollo dental ha sido ampliamente investigado como un predictor potencial de la madurez esquelética. Generalmente, el desarrollo dental puede evaluarse por la fase de erupción de los dientes o por el estado de calcificación, siendo este último más fiable.

En 1928 Cattell fue pionero en proponer una solución a la edad ósea basada en el número de dientes erupcionados. Se considera que para establecer la edad dentaria con un margen de confiabilidad es necesario evaluar los estadios de mineralización por los que ha de pasar el diente y no por la simple observación clínica de su brote, puesto que puede estar afectado por factores como: pérdida temprana de dientes deciduos, infecciones, apiñamientos, entre otras. Según Nolla (1960), citado por Uysal y Cols. (2014), la erupción dental también es más variable que la secuencia de la calcificación en la dentición. Franchi y Cols. (2008) señalan que las fases de la dentición funcionan mal en la detección del pico de la pubertad.

La capacidad de evaluar la madurez esquelética por las etapas de la segunda calcificación molar inferior a través del examen de una ortopantomografía, que es una radiografía de diagnóstico de rutina para el tratamiento de ortodoncia, ofrecería la ventaja de no tener que tomar una radiografía extra. Los estadios de calcificación según el índice de Demirjan y Cols. (1973):

- Etapa A: comienza la calcificación de los puntos oclusales individuales sin fusión de diferentes calcificaciones.



- Etapa B: fusión de puntos de mineralización; el contorno de la superficie oclusal es reconocible.
- Etapa C: la formación del esmalte se ha completado en la superficie oclusal, y la formación de dentina ha comenzado. La cámara pulpar es curva, y no hay cuernos pulpares son visibles.
- Etapa D: la formación de la corona se ha completado a nivel de la unión ameloacamentaria. La formación de raíces ha comenzado. Los cuernos pulpares se están comenzando a diferenciar, pero las paredes de la cámara pulpar permanecen curvados.
- Etapa E: la longitud de la raíz sigue siendo más corta que la altura de la corona. Las paredes de la cámara pulpar son rectas, y los cuernos pulpares son más diferenciados que en la etapa anterior. En los molares, la bifurcación radicular ha comenzado a calcificarse.
- Etapa F: las paredes de la cámara pulpar forman un triángulo isósceles, y la longitud de la raíz es igual o mayor que la altura de la corona. En los molares, la bifurcación se ha desarrollado lo suficiente como para dar a las raíces una forma distinta.
- Etapa G: las paredes del conducto radicular son paralelas, pero el extremo apical es parcialmente abierto. En los molares, sólo la raíz distal.
- Etapa H: el ápice de la raíz está completamente cerrado (raíz distal de molares). La membrana periodontal que rodea la raíz y el ápice es uniforme en anchura.

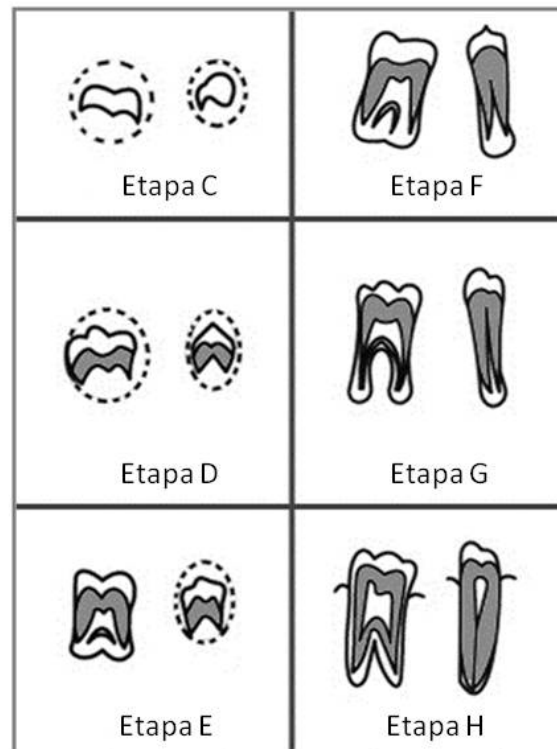


Figura 1. Estados de calcificación dental (del C al H) según Demirjan y Cols. Tomada Valizadeh y Cols. (2013).

Más recientemente, los trabajos se han centrado sobre el canino mandibular habiéndose observado una fuerte correlación entre la calcificación del mismo y la madurez esquelética (Sierra, 1987; Coutinho y Cols., 1993, citados por Krailassiri y Cols. 2002). Los resultados de un estudio realizado por Chertkow (1980) y Chertkow y Fatti (1979) citados por Krailassiri y Cols. (2002) indicaron que la finalización de la formación de raíces en el canino inferior antes del cierre apical puede ser utilizado clínicamente como un indicador de la madurez del crecimiento puberal y que ocurre antes en los niños. También señalaron que el estadio G del canino está asociado con la aparición del sesamoideo en el 77% de los casos, sin embargo So (1997) no observa relación entre la osificación temprana del sesamoideo y la formación completa de la raíz con el ápice abierto en el canino mandibular en la etapa de calcificación.

Utilizar los caninos o los terceros molares para la evaluación de la edad dental, puede tener algunos inconvenientes. La formación de raíces y el cierre ápice de caninos inferiores se completan con la edad de 13 años y algunos niños muestran un crecimiento



activo hasta la edad de 16 a 17 años. Los terceros molares, por otro lado, son los dientes que más comúnmente faltan en la dentición humana, haciéndolos poco fiable para la evaluación de la edad.

La mejor correlación es cuando se observa la calcificación del segundo molar inferior (Bagherpour y Cols., 2014), además ofrece una ventaja sobre los otros dientes, ya que su desarrollo tiende a continuar durante un período más largo y hasta una edad más avanzada.

Recientemente, numerosos estudios han reportado altas correlaciones entre las etapas de calcificación de los dientes y los indicadores de la madurez esquelética (Goyal y Cols., 2014; Kumar y Cols., 2012; Bagherpour y Cols., 2014). En concreto, Kumar y Cols. (2012) encuentran una alta correlación con el método vertebral. La etapa E corresponde a la etapa 2 del CVMI (pico prepuberal). Las etapas F y G corresponden a las etapas 3 y 4 de CVMI (pico del brote de crecimiento puberal). La etapa H se asoció con las etapas CVMI 5 y 6 (final del estirón puberal). También se ha relacionado con el método de mano-muñeca, Krailassiri y Cols. (2002) señalaron que la etapa F en el canino coincide con la etapa MP3 e indica el inicio del crecimiento. La etapa E del segundo molar en sujetos femeninos y la etapa G en sujetos masculinos se relaciona con la etapa S y MP3, respectivamente, y son indicativos del pico de crecimiento.

Por el contrario, Lewis y Garn (1960), citado por Kumar y Cols. (2012), han encontrado correlaciones bajas o insignificantes entre la maduración esquelética y dental.

4.3. Métodos radiológicos de valoración de la maduración ósea

La maduración esquelética se refiere al grado de desarrollo de osificación de un hueso. Durante el crecimiento cada hueso sufre una serie de cambios que pueden ser evaluados radiográficamente. Teóricamente cualquiera de las partes del cuerpo puede ser empleada en la valoración de la edad ósea. Sin embargo, por facilidad, estandarización y reproducibilidad se han determinado como las más adecuadas para hacer esta



valoración ósea la radiografía de la mano-muñeca, telerradiografía de las vértebras cervicales y radiografía de la falange media del dedo medio.

4.3.1. Radiología de la mano

4.3.1.1. Mano-muñeca

El método estándar para evaluar la madurez esquelética ha sido el uso de la radiografía de mano-muñeca, ya que posee un gran número de huesos y epífisis en desarrollo, por lo que resulta posible el seguimiento de los cambios a medida que el individuo crece.

En 1895 Roentgen fue el pionero utilizando la radiografía de la mano de su mujer y un año más tarde Roland introdujo la idea de usar el tamaño y forma comparativos de las sombras radiográficas de los huesos en crecimiento como un indicador de la tasa de crecimiento y maduración. En 1904 Pryor estableció tres criterios importantes:

1. Los huesos de la mujer se osifican antes que los del hombre.
2. Independientemente de las variaciones (dentro de la normalidad) la osificación es simétrica.
3. La variación en la osificación de los huesos es un rasgo hereditario.

Años más tarde Pryor, Rotch y Crampton comenzaron a tabular indicadores de maduración en las radiografías de mano-muñeca y concluyeron que puede aceptarse como un testimonio fidedigno del desarrollo general.

En 1928 Hellman publicó sus observaciones sobre la osificación de los cartílagos epifisarios de la mano. La aparición del sesamoideo del aductor ha sido altamente correlacionada con el inicio del estirón de la altura. Flory en 1936 indicó que el inicio de la calcificación del sesamoideo del aductor es una buena guía para determinar el período inmediatamente anterior a la pubertad, lo mismo que hicieron con posterioridad



numerosos autores. El pico de altura sigue a la aparición del sesamoideo del aductor por aproximadamente un año. Sin embargo, Hagg y Taranger (1982) realizaron un estudio longitudinal prospectivo del crecimiento y desarrollo, donde evaluaron la talla, la erupción dental, el desarrollo puberal y radiografías de mano-muñeca hasta los 22 años y encontraron que en el comienzo del brote puberal en un 40% de mujeres y en un 25% de hombres, tenían el sesamoideo ya osificado.

Más tarde siguieron otros estudios, entre los que merece ser destacado el atlas preparado por Todd en 1937, predecesor del atlas de Greulich y Pyle en 1959, que consiste en dos series estándar de radiografías de mano-muñeca que representan las tendencias centrales de la población que estudiaron, asignando una edad ósea a la aparición de los sucesos radiográficos más comunes encontrados a la edad que tenían los sujetos en ese momento. Este atlas, sin embargo, no describe un método específico de lectura de las radiografías, razón por la que Tanner y Whitehouse en 1983 desarrollaron el método TW2. Esta técnica difiere en que se aplica un acercamiento específico del hueso en el que el peso biológico se utiliza para asignar al paciente una edad esquelética. Sin embargo, el resultado final de ambas técnicas, tiene el inconveniente de aplicar sólo a la población de la que se recogieron las muestras.

El análisis carpal de Fishman (1982) usa 4 estadios de maduración ósea encontrados en 6 sitios anatómicos localizados en el dedo pulgar, tercer y quinto dedo y el radio. En total 11 indicadores de maduración esquelética (SMI) son encontrados en estos sitios durante la adolescencia.

- I. Ensanchamiento de la epífisis: anchura de la epífisis = diáfisis.
 1. SMI 1: tercer dedo, falange proximal.
 2. SMI 2: tercer dedo, falange media.
 3. SMI 3: quinto dedo, falange media.
- II. Osificación:
 1. SMI 4: formación del sesamoideo aductor.



III. Encapsulamiento de la epífisis:

- 5. SMI 5: tercer dedo, falange distal.
- 6. SMI 6: tercer dedo, falange media.
- 7. SMI 7: quinto dedo, falange media.

IV. Fusión de epífisis y diáfisis:

- 8. SMI 8: tercer dedo, falange distal.
- 9. SMI 9: tercer dedo, falange proximal.
- 10. SMI 10: tercer dedo, falange media.
- 11. SMI 11: fusión del radio.

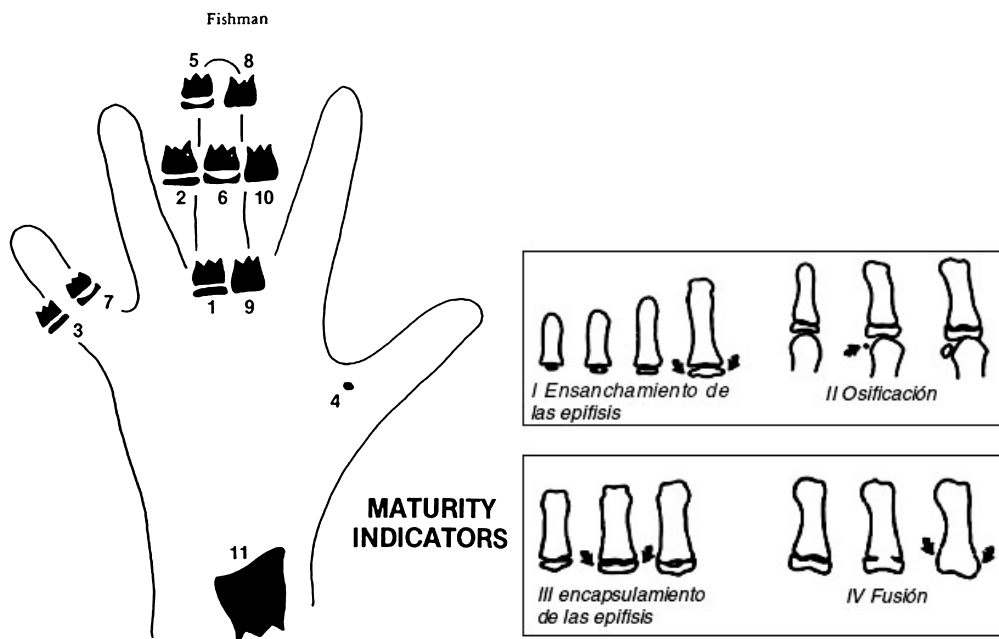


Figura 2. Los 11 indicadores de maduración y las 4 etapas que se analizan para la determinación de la edad ósea mediante la radiografía de mano-muñeca según el método de Fishman. Modificado de Fishman (1982).

Una observación sistemática del esquema a continuación puede facilitar dicha evaluación. Un primer paso es determinar si es posible observar o no la osificación del sesamoideo. Si no es posible el paso a seguir está asociado más con la amplitud epifisaria que con la fusión, mientras que si el sesamoideo es visible el sistema se guía más por el cubrimiento o fusión epifisaria.



Los hallazgos de Fishman mostraron que el pico de crecimiento mandibular se produce en SMI7, mientras que el pico de crecimiento estatural se produce entre SMI5 y 6. El pico de crecimiento mandibular se produce en promedio alrededor de un año después del pico de crecimiento estatural.

La ventajas de SMI en lugar de utilizar un atlas es que elimina el concepto de la asignación de una edad ósea a un paciente y trata la cuestión más relevante de que la persona está en una curva de crecimiento. La desventaja es que asume que los sitios elegidos son en realidad más importantes que otros sitios que se observan si usas un atlas. Fishman afirmó que no todo el mundo sigue la curva de crecimiento normal y que los adolescentes pueden tener su máximo crecimiento en diferentes etapas.

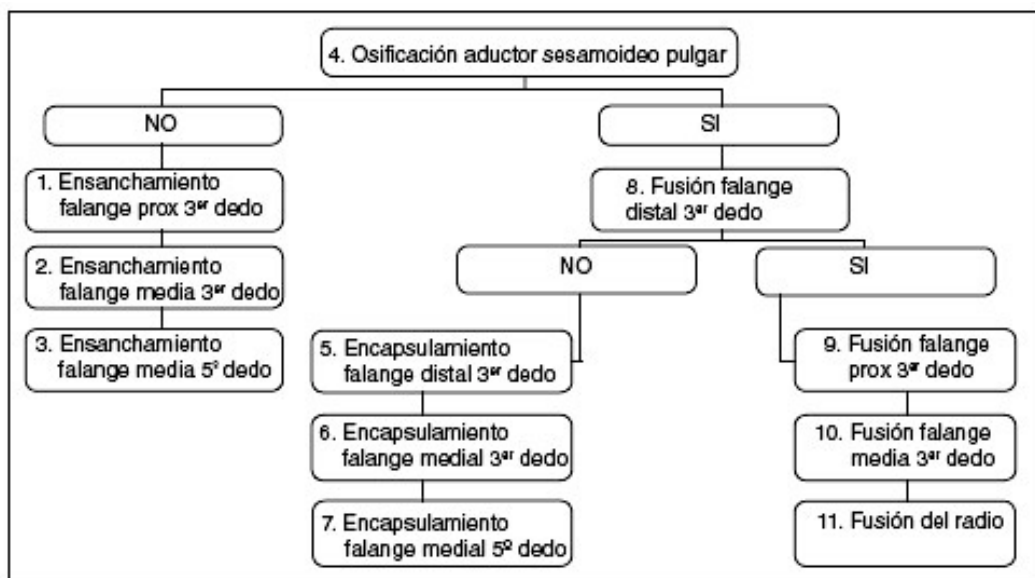


Figura 3. Esquema de observación para evaluar SMI en la radiografía de mano muñeca. Modificado de Fishman (1982).

Safer y Cols. (2014) realizaron un estudio comparativo entre la radiografía de la mano derecha con la de la mano izquierda. Observaron que la radiografía del lado izquierdo muestra un crecimiento más avanzado en el grupo más bajo de SMI (SMI 1-3) y el lado derecho mostró un crecimiento más avanzado en el grupo más alto de SMI (SMI 11). Recomiendan que para una mejor precisión en la estimación del pico de crecimiento tomar una radiografía de ambas manos.



4.3.1.2. Tercer dedo de la mano

Hägg y Taranger (1982) utilizan las falanges mediales del tercer dedo (MP3) para determinar el estirón puberal observando los cambios en el desarrollo de la región epifisaria. Rajagopal y Kansal (2002) añaden una etapa adicional, MP3-HI, que se produce entre MP3-H y MP3- I y refleja los cambios en la región metafisaria del tercer dedo:

- Etapa MP3-F: inicio del crecimiento puberal. Estas características fueron observadas por Hagg y Taranger:

1. La epífisis es tan ancha como la metáfisis.

Estas características adicionales se observaron en el estudio de Rajagonal y Kansal.

2. Los extremos de la epífisis se estrechan y redondean.
3. La metáfisis no muestra ninguna ondulación.
4. Brecha radiotransparente (en representación de la placa de crecimiento epifisaria cartilaginosa) entre la epífisis y a metáfisis es amplia.

- Etapa MP3-FG: aceleración del crecimiento puberal. Estas características fueron observadas por Hagg y Taranger:

1. La epífisis es tan ancha como la metáfisis.

2. El borde interno y/o lateral de la metáfisi han cambiado formando una línea de demarcación en ángulo recto al borde distal.

Estas características adicionales se observaron en el estudio de Rajagonal y Kansal.

3. La metáfisis comienza a mostrar una ligera ondulación.
4. La brecha radiotransparente entre la metáfisis y la epífisis es amplia.

- Etapa MP3-G: punto máximo de estirón puberal. Estas características fueron observadas por Hagg y Taranger:

1. Los lados de la epífisis se han engrosado y tienden a cubrir la metáfisis, formando un borde agudo en uno o ambos lados.

Estas características adicionales se observaron en el estudio de Rajagonal y Kansal.



2. Ondulaciones marcadas en la metáfisis (le dan apariencia de “arco de cupido”).
 3. La brecha radiotransparente entre epífisis y la metáfisis es moderada.
- Etapa MP3-H: desaceleración del crecimiento puberal. Estas características fueron observadas por Hagg y Taranger:
 1. Comienza la fusión de la epífisis y la metáfisis.Estas características adicionales se observaron en el estudio de Rajagonal y Kansal.
 2. Al menos un lado de la epífisis forma un ángulo obtuso al borde distal.
 3. La epífisis empieza a estrecharse.
 4. Ligera convexidad bajo la parte central de la metáfisis.
 5. La típica apariencia de “arco de cupido” en la metáfisis es ausente, pero está presente una ligera ondulación.
 6. La brecha radiotransparnte entre la epífisis y la metáfisis es más estrecha.
 - Etapa MP3-HI: maduración del estirón puberal. Estas características adicionales se observaron en el estudio de Rajagonal y Kansal.
 1. La superficie superior de la epífisis muestra una concavidad lisa.
 2. La metáfisis muestra una superficie lisa y convexa, casi encaja en la concavidad recíproca de la epífisis.
 3. No está presente la ondulación en la metáfisis.
 4. La brecha radiotransparente entre la epífisis y la metáfisis es insignificante.
 - Etapa MP3-I: fin del crecimiento puberal. Estas características fueron observadas por Hagg y Taranger:
 1. La fusión de la epífisis y la metáfisis es completa.Estas características adicionales se observaron en el estudio de Rajagonal y Kansal.
 2. No existe una brecha radiolúcida entre la metáfisis y la epífisis.
 3. Línea epifisaria radiopaca densa forma parte integral de la parte proximal de la falange media.



No siempre es posible tomar telerradiografías con frecuencia, y es más fácil, práctico y económico tomar radiografías periapicales.

4.3.2. Radiología de las vértebras cervicales

El indicador de la maduración de las vértebras cervicales mediante la radiografía lateral de cráneo es un método que ha probado ser efectivo y clínicamente confiable para la evaluación de la maduración esquelética.

Todd y Pyle en 1928, Lanier en 1939 y Taylor en 1975 comenzaron a tomar medidas en las telerradiografías de vértebras inferiores. Lamparski en 1972 estudió cambios en el tamaño y forma de las vértebras cervicales para crear estándares de maduración y concluyó que eran estadística y clínicamente tan confiables como la técnica de la radiografía de mano-muñeca. Además encontró que el indicador de la vértebra cervical era el mismo para los hombres y las mujeres, pero que en la mujer se desarrollaban los cambios más temprano. Por lo que creó el método llamado maduración vertebral cervical (CVM), que posee 6 etapas, cuyos estándares de maduración se basan en la observación de los cambios morfológicos de los cuerpos vertebrales cervicales.

La efectividad de las vértebras cervicales como indicador de la maduración ha sido también corroborada años más tarde por Hassel y Farman (1995) con los índices de maduración de las vértebras cervicales (CMVI):

- Etapa CVMI-1: iniciación
 1. Los bordes inferiores de los cuerpos vertebrales de C2, C3 y C4 son planos.
 2. Los bordes superiores vertebrales se estrechan de posterior a anterior (forma de cuña).
 3. Cantidad muy significativa de crecimiento esperado en la adolescencia (80% a 100%).



- Etapa CVMI-2: aceleración
 1. Se desarrollan concavidades en los bordes inferiores de C2 y C3.
 2. El borde inferior del cuerpo vertebral de C4 es plano.
 3. C3 y C4 tienen más forma rectangular.
 4. Cantidad significativa de crecimiento esperado en la adolescencia (65% a 85%).

- Etapa CVMI-3: transición
 1. Se ven distintas concavidades en los bordes inferiores de C2 y C3.
 2. Se está desarrollando la concavidad del borde inferior de C4.
 3. C3 y C4 son de forma rectangular.
 4. Cantidad moderada de crecimiento esperado en la adolescencia (25% a 65%).

- Etapa CVMI-4: desaceleración
 1. Se observan distintas concavidades en los bordes inferiores de C2, C3 y C4.
 2. C3 y C4 tienen casi forma cuadrada.
 3. Pequeña cantidad de crecimiento esperado en la adolescencia (10% a 25%).

- Etapa CVMI-5: maduración
 1. Se ven concavidades acentuadas en los bordes de los cuerpos vertebrales de C3, C3 y C4.
 2. C3 y C4 son de forma cuadrada.
 3. Cantidad insignificante de crecimiento esperado en la adolescencia (5% a 10%).

- Etapa CVMI-6: completación
 1. Concavidades profundas están presentes en los bordes de los cuerpos vertebrales de C2, C3 y C4.
 2. C3 y C4 son mayores en altura que en anchura.
 3. El crecimiento puberal se ha completado (poco o ningún crecimiento esperado).

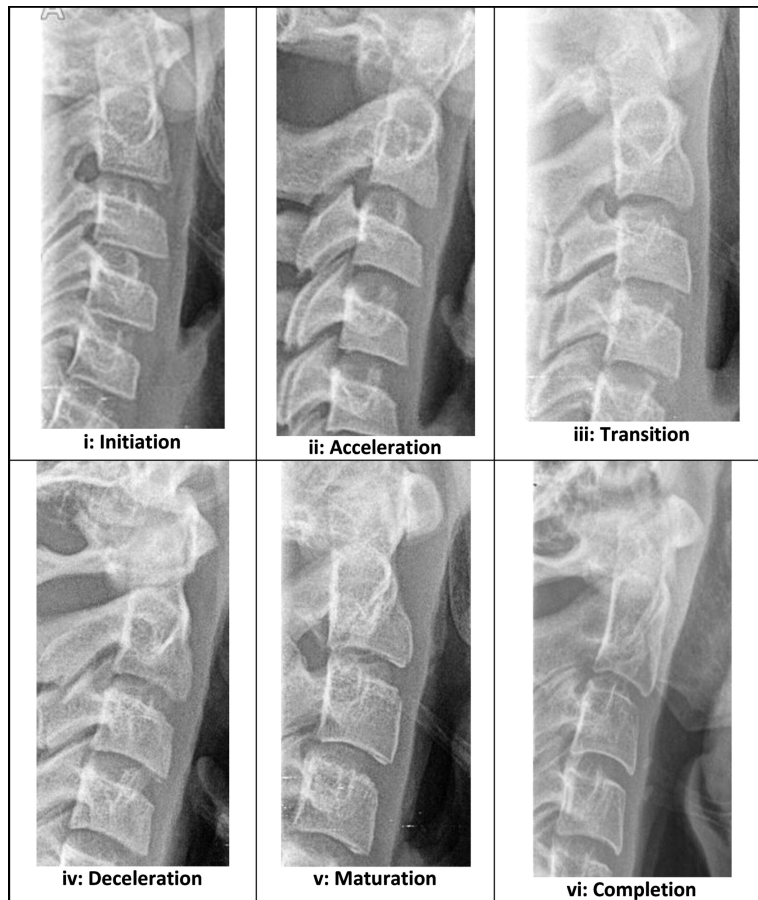


Figura 4. Las 6 etapas de la maduración de las vértebras cervicales según el método de Hassel y Farman. Tomada de Ishaq y Cols.(2012).

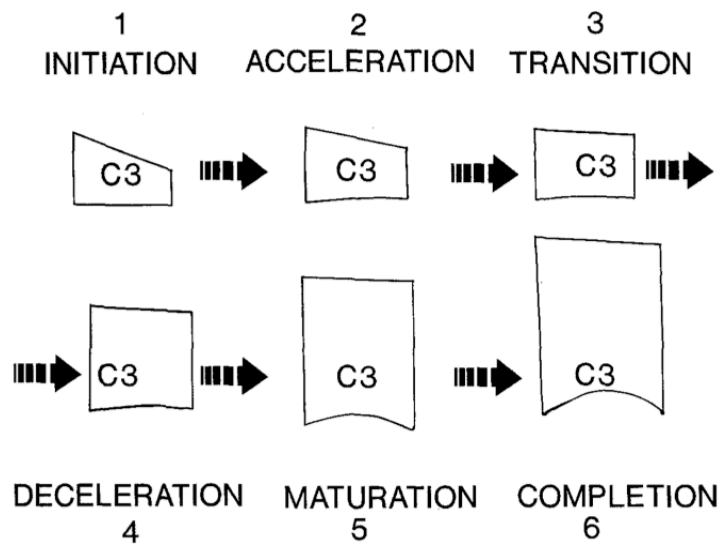


Figura 6.- Las 6 etapas del método de maduración cervical siguiendo como guía la tercera vértebra (C3). Tomada de Hassel y Farman (1995).



También correlacionaron estas etapas con las del método de Fishman de mano- muñeca, correspondiendo SMI 1 y 2 a la iniciación, SMI 3 y 4 a aceleración, SMI 5 y 6 a transición, SMI 7 y 8 a desaceleración, SMI 9 y 10 a maduración y SMI 11 a la culminación de los estados carpales.



Etapa CVM1- SMI 1,2.



Etapa CMV2 – SMI 3,4.



Etapa CVM3- SMI 5,6.



Etapa CMV4 – SMI 6,7.

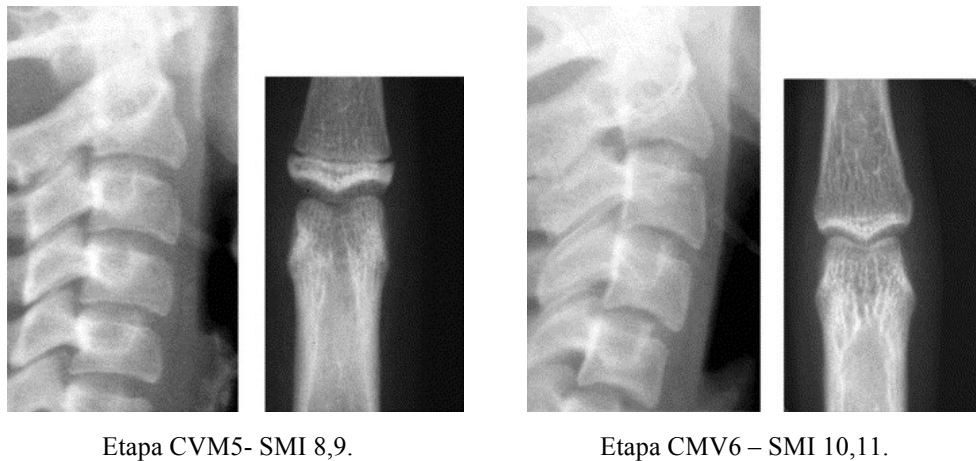


Figura 7. Comparación de la maduración vertebral cervical (6 etapas) con la radiografía de la falange media del tercer dedo. Tomadas de Özer y Cols. (2006).

Baccetti y Cols. (2005) proporcionaron unas mejoras del análisis CVM original para hacer el método más sencillo y aplicable a la gran mayoría de los pacientes. Para ello utilizan un número más limitado de cuerpos vertebrales, incluyendo sólo C2, C3, y C4, que pueden ser visualizadas cuando se pone el collar de protección al paciente. Se analiza 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 en rectangular, rectangular horizontal, cuadrada o rectangular vertical.

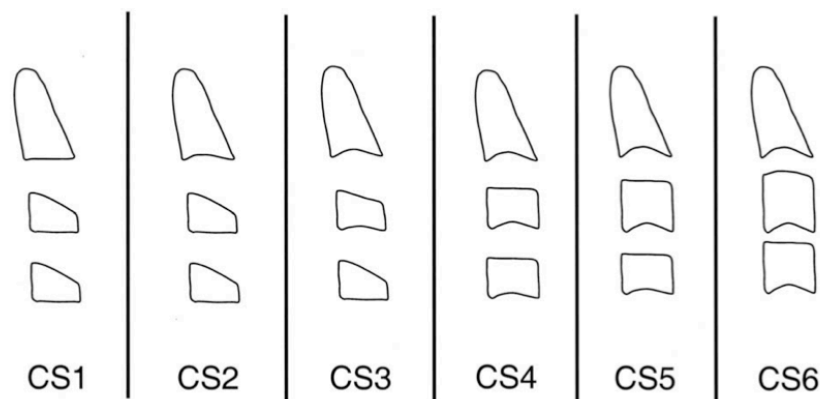


Figura 8. Esquema representativo de los estados de las vértebras cervicales según el método modificado por Baccetti y Cols. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

- Etapa cervical 1(CS1): en la mayoría de los sujetos el borde inferior de C2 es plano, una concavidad es evidente en el borde inferior de C2 en un porcentaje



del 7% que no es significativo. La concavidad está ausente en los bordes inferiores de C3 y C4 en 100 % de los sujetos. Los cuerpos de ambos C3 y C4 son de forma trapezoidal. El pico en el crecimiento mandibular se producirá un promedio de 2 años después de esta etapa.

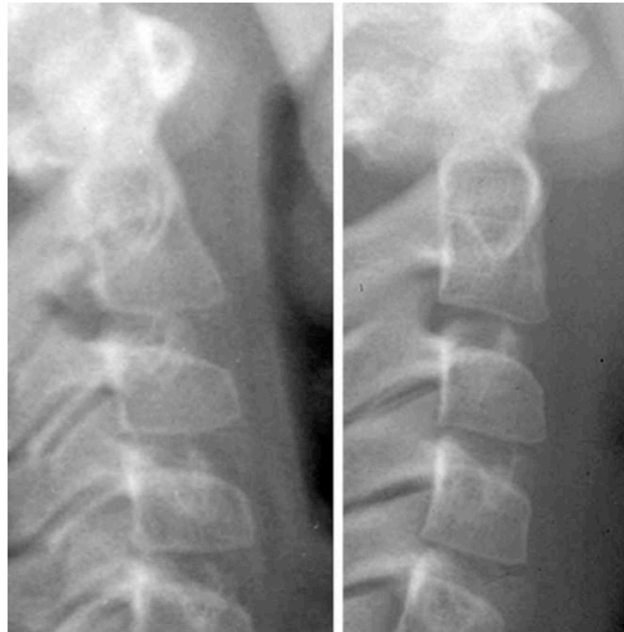


Figura 9. Etapa CS1 en dos ejemplos clínicos. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

- Etapa cervical 2 (CS2): una concavidad está presente en el borde inferior de C2 en el 80% de los sujetos. Ausencia de concavidad en los bordes más bajos de C3 (con la excepción no significativa del 7% de los sujetos) y de C4. Tanto C3 y C4 todavía son de forma trapezoidal, con las excepciones no significantes del 3% y el 13% de los sujetos que muestran cuerpos horizontales rectangulares para C3 y C4, respectivamente. El pico en el crecimiento mandibular se producirá en promedio 1 año después de esta etapa.



Figura 10. Etapa CS2 en dos ejemplos clínicos. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

- Etapa cervical 3 (CS3): hay una concavidad en el borde inferior de C2 (100% de los sujetos) y de C3 (con la excepción no significativa del 7% de los sujetos). No hay concavidad en el borde inferior de C4 (con la excepción no significativa del 10% de los casos). La forma de ambos C3 y C4 puede ser trapezoidal o rectangular horizontal. El pico en el crecimiento mandibular se producirá durante el año después de esta etapa.





Figura11. Etapa CS3 en dos ejemplos clínicos. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

- Etapa cervical 4 (CS4): presencia de una concavidad en los bordes inferiores de C2, C3 (con la excepción no significativa del 7% de los casos), y C4 (con la excepción no significativa del 13% de los casos). La forma de los cuerpos de ambos C3 y C4 es horizontal rectangular (100% de los sujetos). El pico de crecimiento mandibular ha ocurrido 1 ó 2 años antes de esta etapa.



Figura 12. Etapa CS4 en dos ejemplos clínicos. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

- Etapa cervical 5 (CS5): una concavidad está presente en los bordes inferiores de C2, C3 (con la excepción no significativa de 3% de los casos), y C4 (con la excepción no significativa de 3% de los casos). El cuerpo del C3 es rectangular horizontal en el 40% de los casos y cuadrado en el resto de sujetos. El cuerpo de C4 es rectangular horizontal en el 47% de los casos y cuadrado en los sujetos restantes. Al menos uno de los cuerpos de C3 y C4 es cuadrado. Si no es cuadrado, el cuerpo de la otra vértebra cervical todavía es horizontal rectangular. El pico de crecimiento ha terminado al menos 1 año antes de esta etapa.



Figura 13. Etapa CS5 en dos ejemplos clínicos. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

- Etapa cervical 6 (CS6): una concavidad está presente en los bordes inferiores de todos los tres vértebras cervicales examinados. El cuerpo de C3 es cuadrado en el 50% de los casos y rectangular vertical en el 50% restantes. El cuerpo del C4 es cuadrado en el 53% de los casos y rectangular vertical en el resto. Al menos uno de los cuerpos de C3 y C4 es rectangular vertical. Si no es rectangular vertical, el cuerpo de la otra vértebra cervical es cuadrado. El pico del crecimiento mandibular ha terminado por lo menos 2 años antes de esta etapa.





Figura 14. Etapa CS6 en dos ejemplos clínicos. Tomada de Baccetti y Cols. (2005).

Cuando CS1 o CS2 se diagnostican en el paciente con deficiencia mandibular, el clínico puede esperar al menos un año para una reevaluación radiológica destinada a iniciar el tratamiento con un aparato funcional. La aparición de una concavidad definida en el borde inferior de C2 indica que la aceleración del crecimiento se aproxima, es decir, que el pico comenzará aproximadamente 1 año después de esta etapa. CS3 representa el escenario ideal para comenzar la ortopedia maxilar funcional, ya que el pico en el crecimiento mandibular se producirá dentro del año después de esta observación.

4. Tiempo de tratamiento para la maloclusión de clase II: estudios han demostrado estadística y clínicamente corrección significativa de la clase II dentoalveolar cuando se utilizan tanto los aparatos funcionales como aparatología fija en combinación con elásticos de clase II durante el período circumpubertal. Hay un crecimiento de la mandíbula inferior a 2 mm cuando se utiliza el aparato funcional antes del pico, y de alrededor de 5 mm cuando el pico de crecimiento está incluido en el intervalo de tratamiento. Hägg y Pancherz (1987) citado en Franchi y Cols. (2000), encontraron que el crecimiento sagital del cóndilo en los pacientes tratados con el aparato de Herbst en el pico de crecimiento puberal fue el doble que lo observado en los pacientes tratados 3 años antes o 3 años después del pico.
5. Tiempo de tratamiento para la maloclusión de clase III: el tratamiento temprano de la Clase III se ha defendido durante mucho tiempo. Por tanto la intervención con expansión y/o avance maxilar es más eficaz en dentición temporal que en la dentición mixta tardía. Tratamiento prepuberal (CS1 o CS2) es eficaz tanto en el maxilar superior (que muestra un crecimiento adicional de aproximadamente 2 mm por encima de Clase III los controles no tratados) y en la mandíbula (restricción en el crecimiento de alrededor de 3,5 mm sobre los controles), mientras que el tratamiento de la maloclusión clase III en la pubertad es eficaz sólo a nivel mandibular (restricción en el crecimiento de alrededor de 4,5 mm en los controles). Los hallazgos en el maxilar tienen una explicación biológica en la



fisiología de las suturas, que son más susceptibles de intervención ortopédica durante las primeras etapas, mientras se vuelven más fuertes alrededor de la pubertad (Melsen, 1982, citado por Baccetti y Cols., 2005).

6. Tiempo de tratamiento de la deficiencia transversal del maxilar: Melsen (1975) citado por Baccetti y Cols. (2005) examinó histológicamente la maduración de la sutura media palatina en diferentes etapas de desarrollo. A partir de estos datos histológicos, la inferencia es que los pacientes que presentan un avanzado estado de maduración esquelética pueden tener dificultad en someterse a la expansión maxilar ortopédica. Wertz y Dreskin (1977) citado por Baccetti y Cols. (2005) señalaron mayores y más estables cambios ortopédicos en pacientes jóvenes (menores de 12 años). Por tanto es capaz de inducir cambios craneofaciales transversales más pronunciados a nivel del esqueleto cuando se realiza antes del pico y son más dentoalveolares cuando es después.
7. Tiempo de tratamiento para el aumento de la dimensión vertical: para la corrección del exceso vertical de la cara por medio de una rápida expansión maxilar unido con una mentonera de tracción vertical. El efecto más favorable se puede conseguir cuando el tratamiento va a ser realizada en CS3, es decir, en el pico en el crecimiento mandibular, cuando se compara con el tratamiento realizado en una etapa anterior (CS1).

Chen y Cols. (2008) modificaron el método clásico CVMI y presentaron un sistema de maduración cervical cuantitativa. Se divide en cuatro etapas: el período de aceleración (QCVM I), el período de alta velocidad (QCVM II), el período de deceleración (QCVM III), y el período de terminación (QCVM IV).

Según Fengshan y Cols. (2004) una de las razones para incorporar el método vertebral en vez de la mano-muñeca, es que el hueso mandibular, por estar localizado al lado de las vértebras cervicales, está más cerca de la formación ósea de éstas que de los huesos de mano-muñeca, lo que entregaría un tiempo más preciso del pico de crecimiento mandibular y facial.



Una gran ventaja que se tiene con este tipo de indicador es que no se requiere de una exposición radiográfica adicional, ya que la radiografía cefálica lateral es necesaria para el diagnóstico ortodóncico y planteamiento del tratamiento.

El método de la maduración vertebral cervical tiene un nivel de fiabilidad comparable al método de mano-muñeca (Pichai y Cols., 2014 y Flores y Cols.,2006).

En general, la edad cronológica, el desarrollo dental, el peso corporal, la altura, la menarquia, los cambios en la voz y de la mama han demostrado ser poco fiables y poco prácticos para estimar el brote de crecimiento puberal. Por tanto, ante la ausencia de datos completamente fiables para determinar la edad ósea de un individuo se han buscado diferentes “biomarcadores” y entre ellos ha surgido la determinación de los niveles plasmáticos de IGF-1.

4.4. Métodos biológicos de valoración de la maduración ósea

4.4.1. Factor de crecimiento insulina-like tipo I y su receptor

Las somatomedinas o factores de crecimiento similares a la insulina son péptidos que circulan en el plasma y estimulan el crecimiento tanto in vitro como in vivo. La somatomedina C o factor de crecimiento insulina-like de tipo I (IGF-1) es una hormona polipéptida con una secuencia similar en el 50% a la proinsulina humana. Su acción es mediada por un receptor, denominado IGF-R, que comparte una homología del 60% con el de la insulina. El IGF-I se produce sobretodo en el hígado como consecuencia del estímulo que le produce la hormona de crecimiento (GH) producida en la adenohipófisis. Además también se produce en otros órganos, como el intestino, el riñón, las gónadas o la médula ósea (Ohlsson y Cols., 2009).

Es uno de los factores que regula el desarrollo del macizo craneofacial y de todo el crecimiento. Aunque las cantidades de IGF-I son muy limitantes se le puede considerar



como una hormona por su modo de actuar. Interviene sobretodo en el crecimiento y desarrollo, de todos los órganos, pero principalmente en el sistema músculo-esquelético.

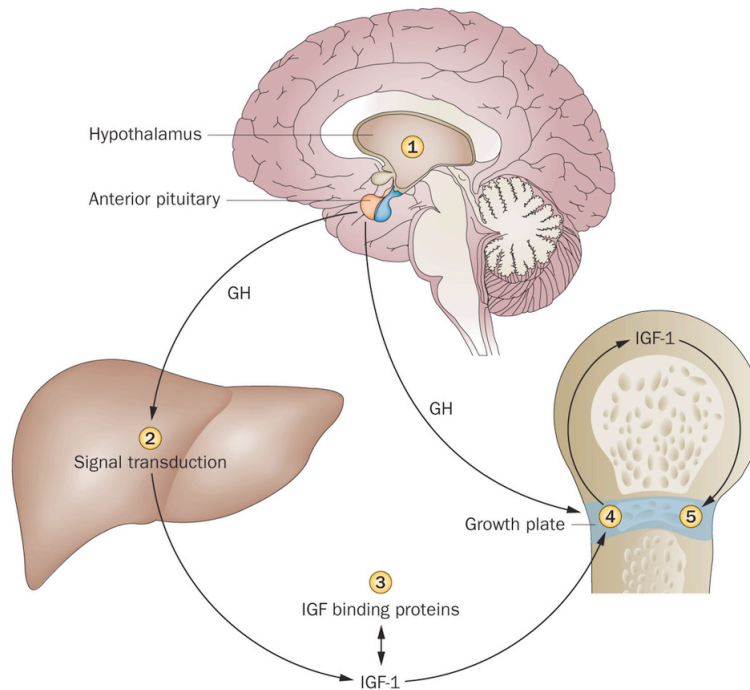


Figura 15.- Producción y regulación del IGF-1. Tomado de Sanderson (2014).

Una vez que se produce y es segregada en el hígado, pasa a la sangre, donde se une a una serie de proteínas, llamadas proteínas transportadoras de IGF-I (*insulin growth factor binding proteins*, IFGBPs) ya que transportan al IGF-I a los tejidos periféricos, mantiene la reserva de IGF-I en la circulación, inhibe o potencia la acción del IGF-I, o incluso pueden ejercer efectos biológicos por su cuenta. Existen diferentes tipos de IFGBPs, la más importantes es la de tipo 3 (IGF-PB3).

Las acciones del IGF-1 las media un receptor específico con actividad tirosina quinasa que se expresa en numerosos tejidos. Además, puede unirse al receptor de la insulina pero con menor afinidad. Debido a que circula ligado a un transportador, la presencia en sangre de niveles elevados de IFGBPs puede hacer disminuir la disponibilidad tisular de IGF-I y alterar los niveles del mismo detectables en sangre. El IGF-I es la molécula que media los efectos de la hormona de crecimiento. Salmon y Daughaday en 1957 fueron los primeros en descubrir que el IGF-I era un mediador de la función de la hormona del



crecimiento, que fue llamado factor de sulfatación. Por tanto, muchas acciones de crecimiento que clásicamente se le atribuían a la hormona de crecimiento, en realidad dependen exclusivamente del IGF-I. La hormona de crecimiento puede actuar directamente sobre algunos tejidos, como el tejido graso, pero todas las acciones prácticamente de la hormona de crecimiento se median a partir del IGF-I, y depende también de la cantidad de hormona que haya circulante, de las proteínas ligantes y que en los tejidos sobre los que actúa expresen receptores para él. Cuando no hay IGF-I el efecto es el mismo que cuando existe déficit de hormona de crecimiento, pero clínicamente dan origen a entidades clínicas diferentes: la falta de hormona de crecimiento se conoce como enanismo hipofisario, y la falta de respuesta al IGF-I desarrolla el síndrome de Laron.

4.4.2. Los valores plasmáticos de IGF-I y su relación con la maduración ósea

El IGF-I puede actuar sobre diferentes tipos de condrocitos que se localizan en las maquetas cartilaginosa durante el desarrollo embrionario y en las metafisis de los huesos durante el periodo de crecimiento. Además, actúa sobre algunos tejidos que forman el hueso, por ejemplo, el IGF-I actúa en la formación de los preodontoblastos y odontoblastos. De cualquier forma, todos estos efectos se realizan una forma permisiva con la hormona que regula el calcio, la paratohormona.

Sobre la participación del IGF-I en el crecimiento craneofacial existen evidencias experimentales que hablan a favor de ello:

- El IGF-I y su receptor se expresan en los huesos del cráneo durante el desarrollo. (Tokimasa y Cols. ,2000).
- Favorece de forma específica el crecimiento de los huesos del cráneo. (Tokimasa y Cols.,2000).



- Se conoce que interviene en el cierre de las suturas del cráneo, por tanto en la maduración. (Bradley y Cols., 1999).

Los niveles de IGF-I se pueden medir principalmente en sangre, pero también en orina y saliva, con un rango de normalidad de 10 a 1000 ng/mL. Los niveles de IGF-I en la saliva son extremadamente bajos, menos de un 1% de los niveles séricos, lo que hace difícil realizar mediciones precisas. Además la contaminación con fluido gingival o sangre puede dar lugar a mediciones inexactas (Ryan y Cols., 1992, citado por Nayak, 2014).

La muestra de sangre para la valoración del IGF-I es mediante punción venosa, como una prueba de glucemia (o con lancetas con agujas no visibles). Las muestras son estables a temperatura ambiente durante un máximo de 2 semanas. Como los niveles no fluctúan mucho a lo largo del día para cada persona, se utilizan en pruebas de *screening* para detectar la deficiencia o el exceso de GH.

Para analizar los valores de IGF-I pueden utilizarse diferentes técnicas: ELISA, radioinmunoensayo (tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad) y ensayos inmunorradiométricos.

4.4.3. Otros posibles marcadores biológicos

En el crecimiento puberal y fusión de las epífisis participa una compleja red de factores nutricionales, celulares, endocrinos y paracrinós. Sin duda en este proceso el factor más importante es el eje IGF-1-hormona del crecimiento pero también otros factores hormonales tienen potencial interés como marcadores biológicos del pico de crecimiento. Entre ellos se encuentran:

- Los estrógenos: que inducen la estimulación del eje IGF-I-hormona del crecimiento y que tienen pocos efectos directos sobre el hueso en crecimiento.



- Los andrógenos: que tanto de forma directa o indirecta actúan sobre la placa de crecimiento.

Sin embargo, las importantes variaciones individuales hacen que ambos tipos de hormonas no puedan utilizarse de forma clara como marcadores de crecimiento (Shim, 2015).

4.5. Comparación de los métodos biológicos y radiológicos: fiabilidad, ventajas y desventajas

Mellion y Cols. (2013) pusieron a prueba la suposición de que las estimaciones de la maduración basadas en la edad ósea tienen menos errores que las basadas con la edad cronológica y la estatura. Para ello realizaron curvas de crecimiento anuales para la estatura, tamaño facial y longitud mandibular, y fueron comparadas con el promedio de edad a la que se supone que tendrían lugar (edad media de 10 años en niñas y 12 años en niños), y también las relacionaron con las etapas de maduración vertebral (según el método de Baccetti y Cols. 2005) y mano-muñeca (según Fishman 1982). Observaron que el inicio de la estatura se produce más o menos al mismo tiempo que el inicio de la cara y la mandíbula en los niños y quizás un poco antes en las niñas. En ambos sexos, el pico de estatura tuvo una duración más corta y tiende a producirse unos meses antes que el de la cara y la mandíbula. Por tanto, los procesos relacionados con la estatura podrían tener un importante valor predictivo en la planificación del momento del tratamiento de ortodoncia.

En general, aunque las curvas para ambos sexos fueron similares, encontraron algunas diferencias: las niñas parecen mostrar una aceleración preadolescente que precede al brote de crecimiento puberal, mientras que los niños muestran un crecimiento relativamente constante hasta el inicio del pico. Como ha sido reportado por otros autores (Nanda y Cols., 1955, citado por Mellion y Cols., 2013), los niños crecen más y durante más tiempo que las niñas.



Autores como Tanner y Cols. (1976) y Hagg y Taranger (1980), citados por Mellion y Cols. (2013), encontraron que la edad media en el inicio y el pico de crecimiento puberal es son aproximadamente a los 12 y 14 años en los niños y a los 10 y 12 años en las niñas. Mellion y Cols. (2013) están de acuerdo con los datos de la muestra en los niños, sin embargo, las chicas fueron adelantadas de 6 meses a un año. Concluyen que la edad estimada con el método de mano-muñeca tiene la mejor correlación. La edad promedio es la segunda mejor opción y la valoración vertebral la peor. Las predicciones generadas con el inicio de la altura más dos años muestran la mejor correlación y errores más bajos que la edad cronológica y el método vertebral.

Aún así, no existe acuerdo en la literatura consultada sobre la relación entre el tiempo de los picos de aumento en estatura y el tamaño facial. Nanda (1955) y Bamha (1961), citados por Mellion y Cols. (2013), informaron que la cara alcanza su máximo crecimiento más tarde que la estatura, mientras que Hunter (1966) y Bergersen (1972) argumentaron que los picos en la estatura y la cara se producen sincrónicamente.

Ishaq y Cols. (2012) correlacionaron los niveles plasmáticos de IGF-I con el método de maduración de las vértebras cervicales (según Hassel y Farman, 1995). Observaron que el valor medio de IGF-I en cada etapa vertebral es estadísticamente diferente de los valores de otras etapas. Los niveles más bajos de IGF-I se relacionan con la etapa CS1 y CS2, con un aumento entre las etapas CS2 y CS3, y los niveles más altos en la etapa CS4 (seguido de la etapa CS5 en hombres y la CS3 en mujeres), vuelven a disminuir en la etapa CS5 y llegan a su nivel básico en la CS6. Varios estudios (Juul y Cols. 1996 y Kanbur-Öksüz, 2004 citados por Ishaq y Cols., 2012) sobre los niveles sanguíneos de IGF-I en niños y adolescentes han puesto de relieve que siguen un patrón estrechamente relacionado con la curva de crecimiento puberal: bajo en las etapas prepuberales, seguido por un fuerte aumento en la pubertad, y después de que el crecimiento puberal había cesado, retorna a los valores más bajos.

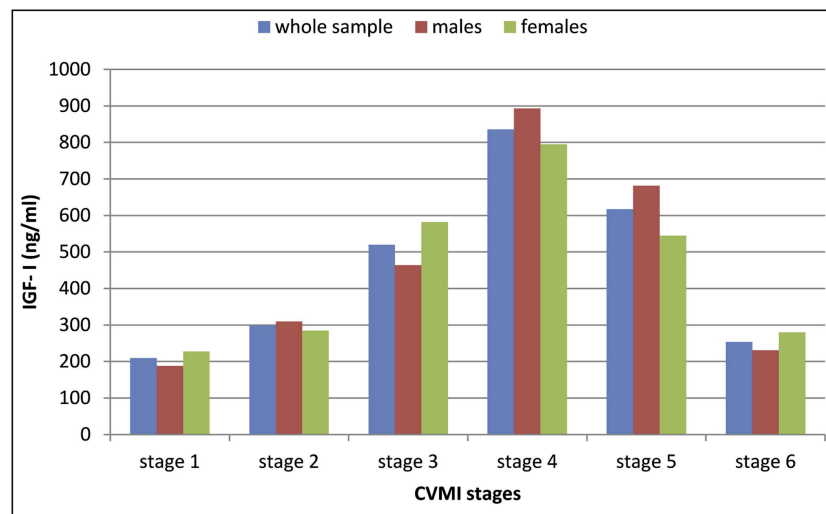


Figura 16. Gráfica de barras que representa los niveles de IGF-I en las diferentes etapas de la maduración de las vértebras cervicales en toda la muestra (azul), en hombres (rojo) y en mujeres (verde). Tomada de Ishaq y Cols. (2012).

En los sujetos masculinos la media más alta de IGF-I (893 ± 171 ng/mL) se observó en la etapa 4, a una edad media de 14.5 años, y el segundo promedio más alto fue en la etapa CS5, seguido de la etapa CS3. En los sujetos femeninos, la media más alta de IGF-I (794 ± 217 ng/mL) se observó en la fase CS4, a una edad media de 14 años, y el segundo promedio más alto de IGF-I fue en la etapa CS3, seguido de la etapa CS5. Por tanto, sólo se observaron diferencias de sexo en las etapas CS3 y CS5. Bereket y Cols. (2006) encontraron que el pico de concentraciones de IGF-I es un año antes y en una etapa puberal anterior en las niñas que en los niños.

Por su lado, Jain y Cols. (2013), aunque coinciden en términos generales con la evolución del IGF-I, observaron diferencias en la edad en la que aparecen los niveles máximos. Así observaron que el pico de crecimiento en los niños es en la etapa CS4, con niveles de $352 \pm 17,7$ ng/mL, pero en las niñas se observa el pico en la etapa CS3 con niveles de 397 ng/mL. Concluyen que el pico de IGF-I puede aparecer entre el final de CS3 y el comienzo de CS4, lo que coincide con lo observado por Baccetti y Cols. (2005) en su estudio radiológico sobre las vértebras cervicales. Además, apreciaron diferencias estadísticas en CS3 y CS4, por lo que se combinaron los sujetos de ambas etapas, incluyéndolos en una clase 1 (tratamiento ortopédico, en el que las correcciones ortopédicas son posibles), y sujetos de la etapa CS5 incluidos en una clase 2



(tratamiento de ortodoncia). Los niveles de IGF-I obtenidos fueron de 310-360 ng/mL para la clase de tratamiento ortopédico y 258-302 ng/mL para la clase de tratamiento de ortodoncia. Finalmente optaron por un valor de corte en los niveles de IGF- I de 310 ng/m, que permitiría decidir seleccionar si el tratamiento será ortopédico u ortodóncico:

- Grupo 1: etapas CS3 y CS4 con niveles <310 ng/mL. Se puede esperar la reevaluación de IGF-1 para iniciar el tratamiento con aparatos funcionales.
- Grupo 2: etapas CS3, CS4 y CS5 con niveles >310 ng/mL. Se puede comenzar el tratamiento ortopédico.
- Grupo 3: etapa CS5 con niveles <310 ng/mL. El tratamiento ortopédico puede iniciarse sin demora porque ya queda muy poco crecimiento.

Masoud y Cols. (2008) también observaron que existe una correlación lineal positiva entre los niveles de IGF-I y la maduración esquelética cervical (según Baccetti), desde el estado prepuberal al periodo puberal tardío. Por el contrario, encontraron correlación lineal negativa desde el periodo prepuberal tardío al postpuberal. Los niveles de IGF-I son bajos en las etapas prepuberales, hay un aumento en CS3 hasta niveles máximos en CS5, por lo que señalan que el pico ocurre un año después de CS3.

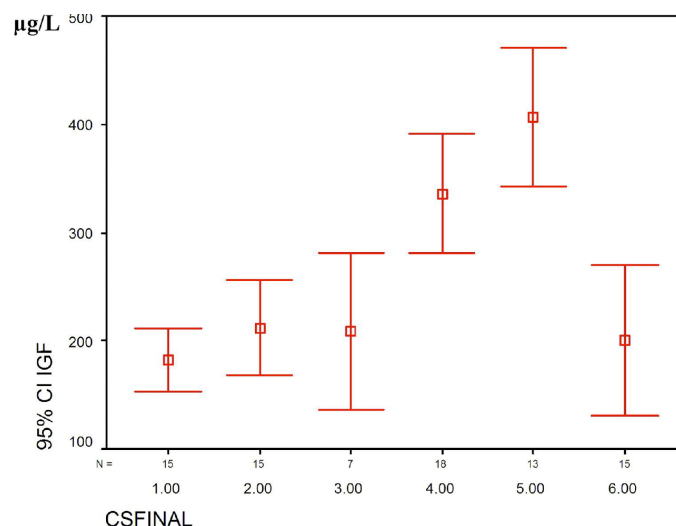


Figura 17. Niveles de IGF-I en las diferentes etapas CS. Niveles más altos en CS5. Tomada de Masoud y Cols. (2008).



Los mismos autores (Masoud y Cols., 2009), evaluaron con posterioridad la correlación de los niveles de IGF-I con el método de mano-muñeca (según Fishman, 1982). Obtuvieron los niveles máximos de IGF-I en las etapas que se asocian con mayor crecimiento en la radiografía de mano-muñeca, hecho que fue confirmado por Nayak y Cols. (2014).

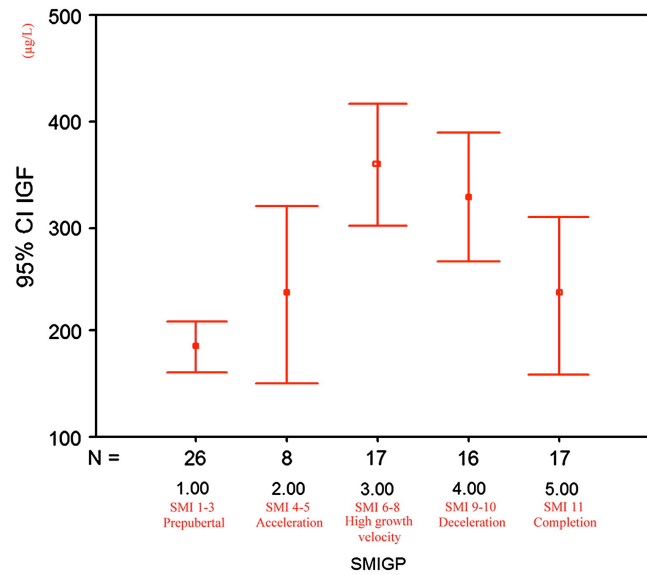


Figura 18. El pico de crecimiento ocurre en la etapa SMI6-8 con un promedio de IGF-I de 359 µg/L. Tomada de Masoud y Cols. (2009).

Los resultados muestran que los niveles de IGF-I se encuentran por debajo de 200 µg/L en la etapa prepuberal; en la fase de aceleración variaban enormemente, con una media de 235 µg/L; y los niveles de IGF-I aumentaron considerablemente entre la etapa de aceleración y la fase del pico de crecimiento, con valores medios de 359 µg/L. Desde la etapa del pico de crecimiento a la fase de desaceleración se observó una disminución leve en los niveles de valores de 329 µg/L. Sin embargo, la diferencia entre estas etapas no fue estadísticamente significativa, lo que indica que los niveles de IGF-I probablemente se mantienen altos durante algún tiempo después de que alcancen los niveles máximos. En la etapa postpuberal los niveles de IGF-I tienen unos valores medios de 234 µg/L. Por tanto, de estos hallazgos puede deducirse que los niveles más altos de IGF-I se encuentran a en la fase final de la pubertad, observándose una fuerte



aceleración en el último pico de la pubertad y una disminución gradual a partir de entonces.

Finalmente, Masoud y Cols. (2012) evaluaron los niveles de IGF-I en relación con el crecimiento mandibular. El grupo con mayores niveles de IGF-I ($>250 \mu\text{g/L}$) tuvo un crecimiento significativamente mayor que el grupo con niveles menores ($<250 \mu\text{g/L}$).

Como aplicación clínica:

1. En el grupo ascendente con niveles $\approx 250 \mu\text{g/L}$ se puede esperar un promedio de 2,1 mm de crecimiento.
2. En el grupo ascendente niveles $> 250 \mu\text{g/L}$ se puede esperar un promedio de 5.6 mm de crecimiento.
3. En el grupo descendente con $< 250 \mu\text{g/L}$ se puede esperar un promedio de menos de 2 mm.

Señalan estos autores que el nivel sérico de IGF-I es un indicador fiable de maduración que podría aplicarse en el diagnóstico de ortodoncia. Además podría ser una alternativa para predecir el crecimiento mandibular.

5. DISCUSIÓN



Numerosos estudios demuestran que la edad cronológica no es un dato fiable para detectar el crecimiento, ya que los errores que pueden obtener son evidentes, incluso para el ojo experto. Es fácil ver que un niño es grande o pequeño para su edad.

Los trabajos de Mellión y Cols. (2013) han puesto de manifiesto que el uso de la edad cronológica o las mediciones que se realizan habitualmente para determinar la edad ósea, como son las radiografías de mano-muñeca o el método de maduración vertebral, no permiten determinar el momento del pico de crecimiento. Concluyen que las niñas maduran cerca de 6 meses a un año antes de lo esperado. Los datos utilizados para establecer estos estándares son de hace más de 20 años y los patrones de crecimiento en los niños actuales y su relación con la edad ósea podrían haber cambiado. Fishman en 1982 ya había observado una diferencia significativa en la edad cronológica, utilizando como criterio sus estadios de madurez esquelética, muestras sus muestras y muestras más antiguas apreciando que las etapas ocurren más temprano en las muestras más actuales. Por otro lado, debe de tenerse siempre en consideración que los huesos del cráneo son biológicamente diferentes de los huesos largos, la mayoría del crecimiento facial es intramenbranoso mientras que el de los huesos de la mano es endocondral.

En cuando al método de las radiografías de mano-muñeca existe gran variabilidad en las etapas ya que diferentes sucesos como la aparición del sesamoideo del aductor, cerca o no del pico, no están del todo claras, y por lo tanto tiene poca utilidad en su predicción de la maduración ósea. Greulich y Pyle (1959) citado por Massoud y Cols. (2009) observaron que la falange distal del tercer dedo se produjo antes que la aparición del sesamoideo de aductor, mientras que Fishman (1982) observó lo contrario. No está claro qué secuencia es más representativa y se presente con mayor frecuencia en la población general.

Por su lado, el método cervical también ha demostrado ser poco fiable (Nestman y Cols., 2011), habiendo llegando a ponerse en entredicho si todos los sujetos pasan por todas las etapas cervicales. Las etapas cervicales ocurren aproximadamente con un año de diferencia, pero muchos sujetos progresan a través de varias etapas en un año y otros



están varios años para avanzar en una etapa. Según Ball y Cols. (2011) por término medio los pacientes permanecen 1,77 años en CS3 y 3,79 años en CS4, pero con muchas variaciones. La duración de CS 3 no está clara, incluso si todas las personas pasan a través de ella. Masoud y Cols. (2012) también ponen en cuestión el tiempo que el paciente pasa en cada etapa y si todos llegan realmente a la etapa 6.

Lo cierto es que la exposición a la radiación no puede realizarse con frecuencia (Turpin y Cols. 2008) y por ello no se conoce cuando ocurre exactamente el cambio de una etapa a otra, y por eso no está claro cuánto tiempo dura cada una de ellas. Por lo que resulta muy difícil evaluar el momento exacto en el que se encuentra el niño.

Gabriel y Cols. (2009) encontraron que las vértebras de ciertos sujetos parecen ser más fácil de estadificar que otros. Hassel y Farman (1995) informaron que la maduración ósea es un proceso continuo y que cada etapa de maduración se funde con la siguiente, y a veces es arriesgado diferenciar los casos dudosos.

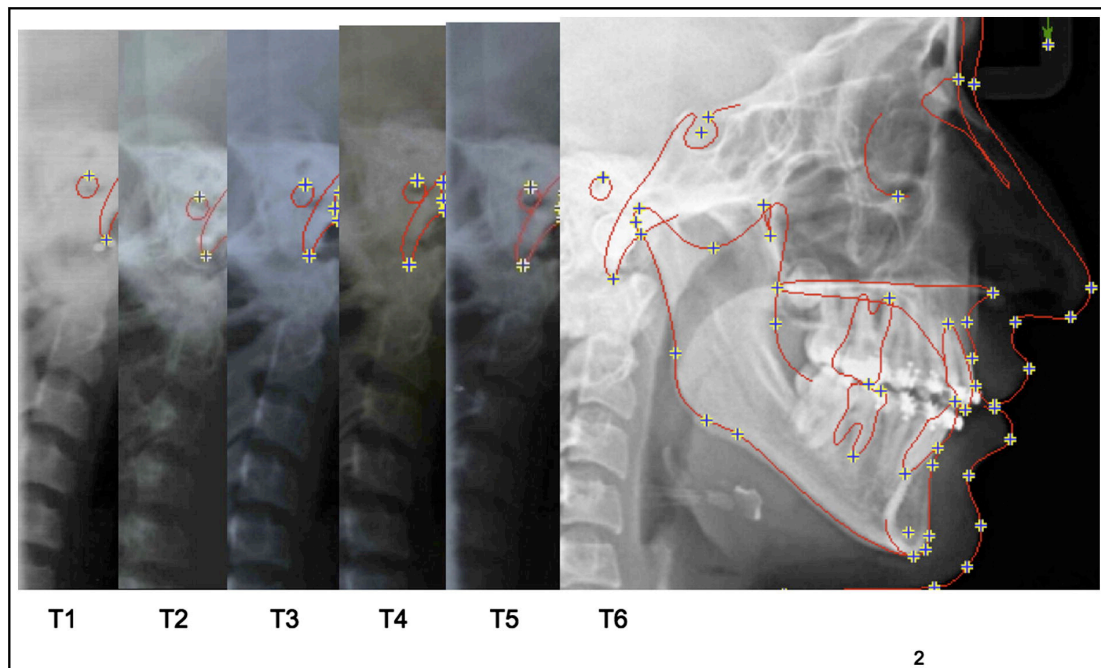


Figura 19. Paciente en seguimiento desde los 13 a los 18 años. Se encuentra en la etapa cervical 4 en todas las radiografías durante 5 años. Tomada de Masoud y Cols. (2012).

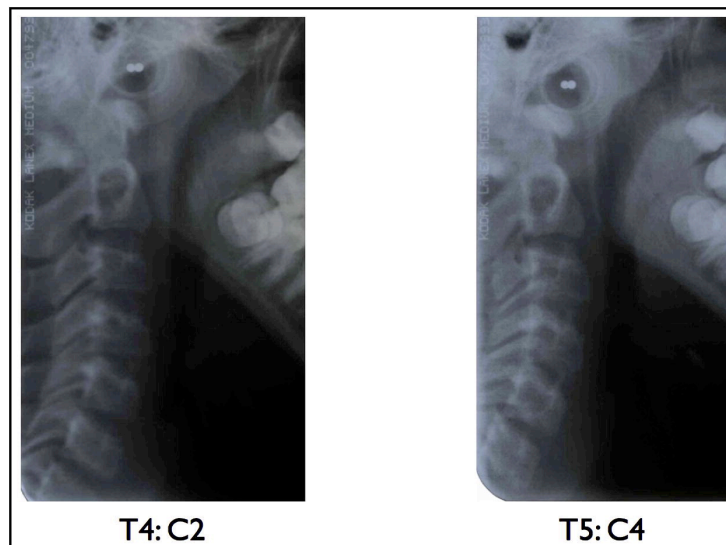


Figura 20. Radiografías de una paciente que se encuentra en la etapa 2 y un año más tarde se encontraba en la etapa 4. Tomada de Masoud y Cols. (2012).

El método original de Lamparski incorpora vértebras que pueden quedar ocultas por el collar que se pone a los niños durante la realización de la radiografía. Masoud y Cols. (2008) observaron que muchas vértebras habían alcanzado la forma de CS4 o CS5 sin aparente curvatura en sus bordes inferiores. Esto podría ser explicarse porque inclinar lateralmente 30° una vértebra es suficiente para que desaparezca en la radiografía.

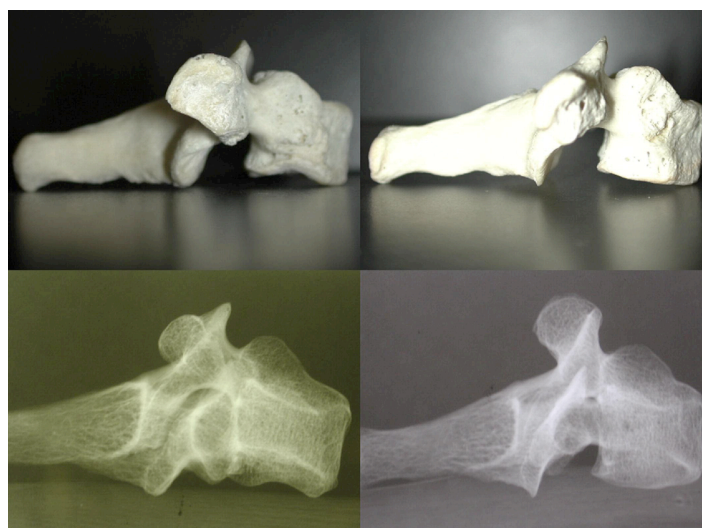


Figura 21. Efecto de los cambios de la posición de la misma vértebra en la radiografía. Tomada de Masoud y Cols. (2008).



Las radiografías tienen una serie de inconvenientes:

- Una distinción clara entre las etapas y la subjetividad del proceso aumentan la falta de precisión.
- Carecen de la capacidad de determinar la intensidad del crecimiento.
- No se pueden tomar con frecuencia.
- La etapa final de desarrollo no indica necesariamente la finalización de crecimiento. El crecimiento mandibular continúa después de la madurez esquelética radiográfica.

Por tanto, las técnicas radiográficas son cuestionadas en numerosos estudios (Santiago y Cols., 2012). Según Beit y Cols. (2013) el método basado en la morfología de las vértebras cervicales no ofrece ninguna ventaja respecto a la edad cronológica. Autores como Nestman y Cols. (2011) y Gabriel y Cols. (2009), señalan pobre reproductibilidad en la radiografía vertebral por lo que no apoyan su uso como una guía estricta para predecir el pico de crecimiento. Zhao y Cols. (2012) sugieren que se deben tener en cuenta otros indicadores del crecimiento para evaluar la maduración ósea.

Lo contrario opinan Franchi y Cols., 2000, Ozer y Cols., 2006, Uysal y Cols., 2006, Chang y Cols., 2001, que señalan alta fiabilidad en los resultados obtenidos al evaluar radiografías de las vértebras, pero según indican Nestman y Cols. (2011) estos datos interobservador podrían ser exagerados ya que muchos de estos estudios están realizados a partir de trazados y no de radiografías. Además, los propios autores de los estudios fueron los observadores en las pruebas pudiendo haber introducido un sesgo potencial en sus resultados.

Con el fin de tratar de obviar los problemas que plantean los métodos radiográficos, desde hace algunos años se ha buscado un biomarcador sensible para tratar de establecer la edad ósea exacta en los sujetos en crecimiento. El más estudiado hasta el momento es el IGF, aunque es probable que no tarden en aparecer otros predictores biológicos. El IGF-1 media la mayoría de acciones de la hormona de crecimiento y aunque está ejerce



sus acciones sobre todo en los huesos del esqueleto del tronco y extremidades también actúa sobre los del esqueleto craneofacial y algunos estudios muestran que el cóndilo de la mandíbula es más sensible al IGF-1 que los propios huesos largos (Delatte y Cols. 2004).

Varios estudios (Masoud y Cols., 2009; Nayak y Cols., 2014,) sobre el IGF-I han demostrado que los niveles en sangre de este factor de crecimiento en los niños y adolescentes siguen un patrón que está estrechamente relacionado con la curva de crecimiento puberal: niveles bajos en las etapas prepuberales, seguido por un fuerte aumento en la pubertad, y después del crecimiento puberal ha cesado, retorna a los valores más bajos.

Ishaq y Cols. (2011), por su lado, indican que los valores más altos de IGF-I se observan en la etapa vertebral 4, mientras que Masoud y Cols. (2008) los observan durante la etapa 5. Esto puede deberse a diferencias respecto a la población estudiada, técnicas de laboratorio y el tamaño muestral. Además, las en las etapas 3 y 5 observaron variaciones dependientes del sexo, y que el crecimiento ocurre antes en las niñas. Estas diferencias no se estudiaron en otros estudios que correlacionan IGF-I con la maduración esquelética. Masoud y Cols. (2012) observaron en los hombres una correlación positiva entre los niveles de IGF-I y el cambio en la longitud mandibular, mientras que en las mujeres una correlación negativa. Se podría explicar porque los hombres tienen periodos de crecimiento más largos, durante los cuales los niveles experimentarían una disminución pequeña. En cambio en las mujeres, tienen brotes de crecimiento cortos con picos en los niveles de IGF-I, lo que resulta en una disminución rápida de los niveles, pero mostrando una cantidad significativa de crecimiento. Las mujeres generalmente crecen antes que los niños, observándose más mujeres en las primeras etapas y más hombres en las últimas etapas vertebrales. Según Proffit (2007) *"Las chicas maduran antes, y terminan su crecimiento mucho antes. Las diferencias se deben a que en los chicos hay un crecimiento lento pero constante que se produce antes del brote de crecimiento"*.



No obstante hay estudios (Masoud y Cols., 2009) que muestran una gran variabilidad individual en los niveles de IGF-I que podría ser un reflejo de los errores asociados al realizar un estudio transversal para valorar el crecimiento y usar una técnica que se basa en la predicción del crecimiento basado en diferentes grupos étnicos. La evidencia ha demostrado que los factores ambientales y socioeconómicos pueden influir mucho en el tiempo y en el patrón de crecimiento de un grupo étnico en particular (Floyd, 2000).

En el estudio de Ishaq y Cols. (2011) se establecieron niveles de IGF-I para ambos sexos en todas las etapas CS y fueron mayores en comparación con los del estudio de Jain y Cols. (2013). Puede deberse a que utilizaron una técnica diferente para medir los niveles séricos de IGF-I (ELISA versus radioinmunoensayo) y también puede ponerse en relación con las diferentes poblaciones estudiadas.

¿Qué significan estos resultados en la práctica clínica de ortodoncia? Actualmente los métodos radiográficos están siendo promovidos y comercializados como una herramienta de medición. Pero, para ser útil, una medida tiene que ser reproducible: se le tiene que dar la misma lectura (o cerca de la misma lectura) cada vez que se realice la medición. Si no lo hace, y en concreto el método de maduración de las vértebras cervicales no lo hace, la decisión de iniciar el tratamiento en base a esta medida dependerá del momento de hacer la medición.

La etapa final de desarrollo no implica necesariamente la finalización del crecimiento, en especial, el crecimiento mandibular. Masoud y Cols. (2012) observaron que en los pacientes con niveles altos de IGF-1 se puede esperar mayor crecimiento que los que tienen niveles bajos. Sin embargo, estas directrices representan tendencias centrales, ya que cada paciente tiene una curva de crecimiento individual.

Varios estudios muestran que el crecimiento mandibular continúa después de la madurez esquelética radiográfica. Según Masoud y Cols. (2012) los niveles de IGF-I fueron relativamente altos en muchos sujetos que se encontraban en la etapa 6 y supuestamente habían completado su crecimiento. Por tanto, el IGF-I podría ser un



indicador del crecimiento mandibular residual. Para determinar esto tendrían que incluir en la muestra sujetos que hubieran alcanzado la madurez esquelética. La muestra era pequeña y además en muchas ocasiones la cantidad de crecimiento que se midió fue similar a la de error que se puede esperar cuando se mide una mandíbula en una radiografía. Además los sujetos estaban en tratamiento de ortodoncia, y en no se tuvieron en cuenta los efectos de la aparatología oral o de los elásticos intermaxilares.

Por tanto, ante la ausencia de datos completamente fiables para determinar la edad ósea de un individuo surge la determinación de los niveles plasmáticos de IGF-I.

Aunque la obtención de muestras de sangre no es una práctica común en ortodoncia, los estudios anteriores se encontraron con mucha menos resistencia a la recogida de lo que esperaban. Nayak y Cols. (2013) correlacionaron los niveles de IGF-I en saliva con el método vertebral (Chen y Cols. 2008). Utilizaron saliva pura recogida de la glándula parótida usando la técnica de Lashley modificada (se ajusta la cánula sobre el conducto parotídeo y se mantiene en su lugar por un anillo de vacío). De esta manera se puede obtener material para realizar las determinaciones de IGF-1 por un método no invasivo, como es la obtención de sangre. De cualquier forma, el mayor inconveniente para realizar estudios de biomarcadores es el elevado coste de los mismos y que no están disponibles en la actualidad kits de determinación para poder realizarlos de rutina.

6. CONSIDERACIONES FINALES



- La determinación de los niveles plasmáticos de IGF-I es una herramienta prometedora para predecir el momento y la intensidad del crecimiento sin las restricciones que presentan las técnicas radiográficas para la evaluación de la madurez esquelética.
- Son necesarios más estudios longitudinales para poder validar los datos preliminares utilizando un tamaño de muestra más amplio y evaluar el intervalo ideal entre las mediciones de IGF-I.
- El IGF-I podría ser una alternativa para determinar la cantidad de crecimiento mandibular, pero la relación entre los niveles de IGF-I y el crecimiento mandibular tras el brote del crecimiento no se entiende completamente, y sería necesario recoger muestras de IGF-I con mayor frecuencia para describir con mayor precisión el patrón.
- Los niveles de IGF-I se correlacionan con los métodos radiográficos de mano-muñeca y vértebras cervicales, siendo los niveles más altos de IGF-I en las etapas que se asocian con mayor crecimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA



Baccetti T, Franchi L, McNamara JA Jr. An improved versión of the cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of mandibular growth. *Angle Orthodontist* 2002;72:316-23.

Baccetti T, Franchi L, McNamara JA Jr. The cervical vertebral maturation (CMV) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. *Seminars in Orthodontics* 2005;11:119-29.

Bagherpour A, Pousti M, Adelianfar E. Hand skeletal maturity and its correlation with mandibular dental development. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2014;6(3):275-9.

Ball G, Woodside D, Tompson B, Hunter S. Relationship between cervical vertebral maturation and mandibular growth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2011; 139:e455–61.

Belt P, Peltomäki T, Schätzle M, Signorelli L, Patcas R. Evaluating the agreement of skeletal age assessment base don hand-wrist and cervical vertebrae radiography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Ortopedics* 2013;144:838-47.

Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during child- hood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Hormone Research* 2006;65:96-105.

Bergersen EO. The male adolescent facial growth spurt: its prediction and relation to skeletal maturation. *Angle Orthodontist* 1972;42:319-38.

Bradley JP, Levine JP, McCarthy JG, Longaker MT. Studies in cranial suture biology: regional dura mater determines in vitro cranial suture fusión. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997;100:1091-9.



Chen LL, Xu TM, Jiang JH, Zhanz XZ, Lin JX. Quantitative cervical vertebral maturation assessment in adolescents with normal occlusion: a mixed longitudinal study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2008;134:720 e1-720e7.

Chertkow S, Fatti P. The relationship between tooth mineralization and early radiographic evidence of the ulnar sesamoid. *Angle Orthodontist* 1979;49:282-8.

Chertkow S. Tooth mineralization as an indicator of the pubertal growth spurt. *American Journal of Orthodontics* 1980;77:79-91.

Clemmons DR. Modifying IGF-I activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007;6: 821-833.

Coutinho S, Buschang PH, Miranda F. Relationships between mandibular canine calcification stages and skeletal maturity. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1993;104:262-8.

Delatte M, Von den Hoff JW, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Growth stimulation of mandibular condyles and femoral heads of newborn rats by IGF-I. *Archives Oral Biology* 2004;49:165-75.

Dermirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Human Biology* 1973;45:211-27.

Fengshan C, Terada K, Hanada K. A new method of predicting mandibular length increment on the basis of cervical vertebrae. *Angle Orthodontist* 2004;74:630-634.

Fishman LS. Radiographic Evaluation of skeletal maturation-a clinically oriented method based on hand-wrist films. *Angle Orthodontist* 1982;52:88-112.



Flores-Mir C, Burguess CA, Champney M, Jensen RJ, Pitcher MR, Major PW. Angle Orthodontist 2006;76:1-5.

Franchi L, Baccetti T, McNamara JA. Mandibular growth as related to cervical vertebral maturation and body height. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 2000;118:335-340.

Franchi L, Baccetti T, De Toffol L, Polimeni A, Cozza P. Phases of the dentition for the assessment of skeletal maturity: a diagnostic performance study. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 2008; 133:395-400).

Gabriel DB, Southard KA, Qian F, Marshall SD, Franciscus RG, Southard TE. Cervical vertebrae maturation method: poor reproducibility. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 2009;136:478.e1-7.

Goyal Sandeep, Goyan Sonia, Gugnani N. Assessment of skeletal Maturation using mandibular second molar maturation stages. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry 2014;39:79-84.

Häg U, Taranger J. Maturation indicators and the pubertal growth spurt. American Journal of Orthodontics 1982;82:299-309.

Hassel B, Farman AG. Skeletal maturation evaluation using cervical vertebrae. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 1995;107:58-66.

Hlaing TT, Compston JE. Biomchemical markers of bone turnover – uses and limitations. Annals Clinical Biochemistry 2014;51(2):189-202.

Hunter, C.J. The correlation of facial growth with body height and skeletal maturation at adolescence. Angle Orthodontist 1966;36:44–54.



Ishaq R.A., Soliman S.A., Foda M.Y., Fayed M.M. Insulin-like growth factor I: a biologic maturation indicator. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2012;142:654-61.

Jain Sapna, Jain Sandya, Deoskar A, Prasad S. Serum IGF-I levels as a clinical tool for optimizing orthodontic treatment timing. *Progress in Orthodontics* 2013;14:46.

Krailassiri S, Anuwongnukroh N, Dechkunahorn S. Relationships between dental calcification stages and skeletal maturity indicators in Thai individuals. *Angle Orthodontist* 2002;72:155-66.

Kumar S, Singla A, Sharma R, Viridi MS, Anupam A, Mittal B. Skeletal maturation evaluation using mandibular second molar calcification stages. *The Angle Orthodontist* 2012; 82: 501-506.

Masoud M, Masoud I, Kent RL Jr, Gowharji N, Cohen LE. Assessing skeletal maturity by using blood spot insulin-like growth factor I (IGF-I) testing. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2008;134: 209-16.

Masoud MI, Masoud I, Kent RL Jr, Gowharji N, Hassan AH, Cohen LE. Relationship between blood-spot insulin-like growth factor 1 levels and hand-wrist assessment of skeletal maturity. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2009;136:59-64.

Masoud M, Marghalani HYA, Masoud IM, Gowharji N. Prospective longitudinal evaluation of the relationship between changes in mandibular length and blood-spot IGF-I measurements. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2012;134:209-16.

Mellion JZ, Behrents RG, Johnston LE Jr. The pattern of facial skeletal growth and its relationship to various common indexes of maturation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2013;143:845-54.



Nayak S, Bhad (Patil) W A, Doshi UH. The relationship between salivary insulin-like growth factor I and quantitative cervical maturational stages of skeletal maturity. *Journal of Orthodontics* 2014;41(3):170-4.

Netsman TS, Marshall SD, Qian F, Holton N, Franciscus RG, Southard TE. Cervical vertebrae maturation method morphologic criteria: poor reproducibility. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2011;140:182-8.

Ohlsson C, Mochan S, Sjöfren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O, Jansson JO, Svensson J. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocrine reviews* 2009. 30;5:494-535.

Özer T, Kama JD, Özer SY. A practical method for determining pubertal growth spurt. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2006;130:131.e1-131.e6.

Pichai S, Rajesh M, Reddy N, Adusumilli G, Reddy J, Joshi B. A comparison of hand wrist bone analysis with two different cervical vertebral analysis in measuring skeletal maturation. *Journal of International Oral Health* 2014;6(5):36-41.

Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics*. St. Louis: Mosby; 2007.

Rajagopal R, Kansal S. A comparison of modified MP3 stages and the cervical vertebrae as growth indicators. *Journal of Clinical Orthodontics* 2002;36:398-406.

Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature reviews Cancer* 2008;8:915-28.

Safer AN, Homel P, Chung DD. Lateral comparisons using Fishman's skeletal maturation assessment. *Angle Orthodontists* 2014;8.



Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014;11:601-10.

Santagati F, Rijli FM. Cranial neural crest and the building of the vertebrate head. *Nature Reviews Neuroscience* 2003;4:806-18.

Santiago CR, Costa de Miranda LF, Vitral Farinazzo, RW, Fraga MR, Bolognese AM, Maia LC. Cervical vertebral maturation as a biologic indicator of skeletal maturity. A systematic review. *Angle Orthodontist* 2012;82:1123-1131.

Shim Shik Kye, MD. Pubertal growth and epiphyseal fusión. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2015;20:8-12.

Sierra AM. Assessment of dental and skeletal maturity: a new approach. *Angle Orthodontist* 1987;57:194-208.

So LL. Skeletal maturation of the hand and its correlation with dental development. *Australian Orthodontic Journal* 1997;15:1-9.

Tokimasa C, Kawata T, Fujita T, Kaku M, Kawasoko S, Kohno S, et al. Effects of insulin-like growth factor-I on nasopremaxillary growth under different masticatory loadings in growing mice. *Archives of Oral Biology* 2000;45:871-878.

Turpin DL. British Orthodontic Society revises guidelines for clinical radiography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134: 597-8.

Uysal T, Sari Z, Ramogly SI, Basciftci FA. Relationships Between Dental and Skeletal Maturity in Turkish Subjects. *The Angle Orthodontist* 2004;74:657-664.

Uysal T, Ramoglu SI, Basciftci FA, Sari Z. Chronologic age and skeletal maturation of the cervical vertebrae and hand-wrist: is there a relationship? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2006;130: 622-8.



Valizadeh S, Eil N, Ehsani S, Bakhshandeh H. Correlation between dental and cervical vertebral maturation in Iranian females. *Iranian Journal of Radiology* 2013;10:1.

Zhao X-G, Lin J, Jian J-H, Wang Q, NG Hong. Validity and reliability of a method for assessment of cervical vertebral maturation. *The Angle Orthodontist* 2012;82:229-234.