



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

**“MEDICIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL
CARTÍLAGO ARTICULAR DE UNA COHORTE DE INDIVIDUOS EN
RIESGO DE OSTEOARTRITIS DE RODILLAS CUANTIFICADOS
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA Y TIEMPO DE
RELAJACIÓN EN T2. SEGUIMIENTO A 2 AÑOS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DE REHABILITACIÓN

PRESENTA:

DRA. ANDREA OLASCOAGA GÓMEZ DE LEÓN

PROFESOR TITULAR:

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

ASESORES:

DR. SALVADOR ISRAEL MACIAS HERNÁNDEZ

DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

SUBDIRECTORA DE POSGRADO Y
EDUCACIÓN CONTINUA

DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA

JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

PROFESOR TITULAR

DR. SALVADOR ISRAEL MACÍAS HERNÁNDEZ

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE

ASESOR DE INVESTIGACIÓN

ÍNDICE

- I ANTECEDENTES
- II JUSTIFICACIÓN
- III PLANTEAMIENTO PROBLEMA
- IV HIPÓTESIS
- V OBJETIVO PRINCIPAL
- VI MATERIALES Y MÉTODOS
- VII ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- VIII RESULTADOS
- IX DISCUSIÓN
- X CONCLUSIONES
- XI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
- XII ANEXOS

I. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La osteoartrosis, osteoartritis o enfermedad articular degenerativa es uno de los padecimientos más prevalentes en la práctica clínica de atención primaria y de especialidades como Rehabilitación, Reumatología y Ortopedia. Sus características radiológicas, con síntomas o sin ellos, son altamente prevalentes después de los 60 años de edad (Lawrence, 1998). La OA se caracteriza por una respuesta inflamatoria repetitiva del cartílago articular debido a pérdida focal o erosión del mismo, así como hipertrofia de la actividad osteoblástica, o una respuesta reparativa del hueso denominada osteofitosis (Bathia, 2013).

La Organización Mundial de la Salud y la Academia Americana de Cirugía Ortopédica en su propuesta de los criterios para clasificar a la OA, la definieron como: “El resultado de sucesos mecánicos y biológicos que desestabilizan la degradación normal de acoplamiento y síntesis del cartílago articular y del hueso subcondral. Se ha asociado a múltiples causas y generalmente involucra todos los tejidos de las articulaciones diartroideas. Básicamente se manifiesta por cambios morfológicos, bioquímicos, moleculares y biomecánicos, tanto en las células como en la matriz; lo anterior conduce a reblandecimiento, fibrilación, ulceración y pérdida del cartílago articular, esclerosis del hueso subcondral, formación de osteófitos y quistes subcondrales. Cuando se manifiesta clínicamente se caracteriza por dolor articular, dolor a la palpación, limitación de los arcos de movilidad, crepitación, en ocasiones derrame articular y grados variables de inflamación local” (Woolf, 2003).

EPIDEMIOLOGÍA

En México, es una de las primeras causas de morbilidad en mayores de 60 años. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) la ubica como la segunda causa de morbilidad general, con una prevalencia de 14% (INSP, 2006). Puede diagnosticarse con criterios clínicos o radiológicos, de acuerdo a los cuales se reportan prevalencias distintas. Si se toman en cuenta criterios clínicos se presenta en el 12% de la población entre los 25 y 74 años, dicha prevalencia se incrementa proporcionalmente con la edad llegando ser del 80% a los 75 años. De acuerdo a criterios radiográficos, en una muestra aleatorizada de 917 mujeres entre los 55-70 años de edad en Rotterdam la prevalencia de OA fue de 21% en las rodillas, 10% en caderas, 69% en manos y 23% en sitios múltiples (Bijkerk et al, 1999). En el estudio Framingham de osteoartritis, la prevalencia de OA clínica en mayores de 60 años fue de 10-15% y radiográfica de 33% (Felson, 1990). La incidencia de OA radiográfica por edad se indica en la Tabla 1 (Oliveria, 1995). Antes de los 45 años es más frecuente en hombres y después de dicha edad es más común en mujeres (Felson, 1990). La OA constituye la principal causa de discapacidad musculoesquelética en mayores de 60 años en países desarrollados (Rengister, 2002).

Tabla 1. Incidencia de OA radiográfica por grupos de edad

| Mujeres (años) | Incidencia/100 mil | Hombres (años) | Incidencia/100 mil |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 20-29 | 0 | 20-29 | 5 |
| 39-39 | 24 | 39-39 | 47 |
| 40-49 | 117 | 40-49 | 142 |
| 50-59 | 330 | 50-59 | 275 |
| 60-69 | 891 | 60-69 | 640 |
| 70-79 | 1637 | 70-79 | 1263 |
| 80-89 | 1490 | 80-89 | 875 |

CLASIFICACIÓN

La OA se clasifica como primaria y secundaria. Se considera OA primaria cuando no se encuentran factores etiológicos bien determinados que expliquen su desarrollo, y secundaria cuando es consecuencia de una patología o condición previa bien establecida. La clasificación más utilizada actualmente es la sugerida por Altman (Tabla 2) (Altman, 1995).

Tabla 2. Clasificación de la Osteoartritis.

| PRIMARIA (Idiopática) | SECUNDARIA |
|--|---|
| Localizada <ul style="list-style-type: none">• Manos y pies• Rodilla• Cadera• Columna• Otros | Posttraumática |
| Generalizada <ul style="list-style-type: none">• 3 ó más articulaciones | Congénita/del desarrollo |
| | Localizada <ul style="list-style-type: none">• Enfermedades de cadera (p.e. enfermedad de Pèrthes)• Factores mecánicos y locales (p.e. obesidad, hipermovilidad, valgo/varo) |
| | Generalizada <ul style="list-style-type: none">• Displasias óseas• Metabólicas |
| | Enfermedades por depósito de calcio <ul style="list-style-type: none">• Depósito de pirofosfato de calcio• Artropatía por hidroxapatita• Artropatías erosivas |
| | Otros desórdenes osteoarticulares <ul style="list-style-type: none">• Necrosis avascular• Artritis reumatoide• Enfermedad de Paget |
| | Misceláneos, otros <ul style="list-style-type: none">• Endócrinos: acromegalia, neuropatías |

FACTORES DE RIESGO

La etiología de la OA primaria por definición se desconoce, sin embargo se ha atribuido a numerosos factores entre los que se encuentran la susceptibilidad genética, el aumento en la carga axial sobre las articulaciones, la edad, los factores hormonales, las características étnicas, los factores nutricionales, la obesidad y la debilidad muscular; todos ellos influyen en su presentación y progresión (Bernard, 2001; Felson, 1992).

En los últimos años también se han considerado factores moleculares previamente desconocidos. Uno de ellos es la sobreexpresión de las citocinas pro-inflamatorias, mediada por activación selectiva de genes, que genera una degradación excesiva de los componentes del tejido articular (Pelletier, 2001).

Están bien documentados los diversos factores de riesgo para el desarrollo de OA primaria, algunos de los cuales serán evaluados en el presente estudio y son los que se comentan a continuación.

FACTORES GENÉTICOS

El primer estudio formal sobre la contribución de factores genéticos en el desarrollo de la OA lo realizó Stecher, en 1941. Demostró un incremento en el riesgo de padecer OA de manos, de 2 veces en hijas y 3 veces en hermanas de mujeres con nódulos de Heberden (Stecher, 1941). Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por Kellgren, en 1963, quien a través de diversos estudios epidemiológicos demostró un incremento en el riesgo hasta 2 veces en familiares de primer grado de personas con OA generalizada (Kellgren, 1963).

Estudios en Gemelos

Los estudios en gemelos permiten separar la contribución de los factores ambientales de los genéticos, estudiando la frecuencia de la enfermedad en gemelos monocigotos (MC) y dicigotos (DC) y comparando entre ellos la concordancia o no de la enfermedad. Si la concordancia es más alta en MC se infiere que la enfermedad tiene mayor componente hereditario. Por otra parte, se puede calcular la heredabilidad (h^2), la cual indica la contribución relativa de la variación genética como determinante de la varianza fenotípica; es decir, que tanto contribuyen los factores genéticos en el desarrollo de una enfermedad. Los valores de la h^2 van de 0 a 1 y también pueden expresarse en porcentaje; cuanto más se acerque a 1 mayor es la contribución genética (Hawkes, 1997; Kujala, 1999).

En un estudio que incluyó 31 pares de gemelos monocigotos (MC) y 37 dicigotos (DC), se midió el volumen y grosor de cartílago mediante RM en fémur, tibia y patela, se encontró una mayor correlación intraclase en pares de gemelos MC; por otra parte la h^2 para el volumen del cartílago femoral fue de 61%, para el tibial de 76%, para el patelar de 66% y para el total de 73% (Hunter, 2003). Este trabajo analiza el volumen del cartílago articular e indica la existencia de factores genéticos relacionados con la determinación del mismo, al analizar a los pares de gemelos.

En un estudio longitudinal que incluyó 114 pares de gemelos MC y 195 DC, se evaluó la progresión radiológica de la OA de rodilla a través de la presencia de osteófitos y disminución del espacio articular durante 7.2 años. Se encontró que la progresión fue mayor en MC, con diferencias significativas en la disminución del espacio en el compartimento medial y en la

presencia de osteófitos. La h^2 fue de 69% para la presencia de osteófitos y de 80% para la disminución del espacio articular medial (Zhai, 2007).

CARTÍLAGO ARTICULAR Y OA

El cartílago articular es un tipo especial de cartílago hialino que recubre las superficies de articulaciones sinoviales. Su función principal es disminuir la fricción entre ambas superficies, distribuir las cargas y resistir fuerzas compresivas (Buckwalter, 1997). Está compuesto por matriz, agua y condrocitos. El agua representa el 65-80% del volumen total del cartílago, 80% en la superficie y 65% en la zona profunda; en la osteoartritis el contenido de agua se incrementa debido al aumento en la permeabilidad por disrupción y cambios moleculares en la matriz. La matriz está compuesta por fibras de colágeno en un 10-20% (principalmente tipo II) que le confieren la fuerza tensil y proteoglicanos. Por último los condrocitos, que representan del 1-5% del volumen total, son células altamente especializadas en la síntesis de proteínas de matriz y la regulación del metabolismo (Buckwalter, 1997).

Está bien documentado que la pérdida de cartílago articular es la clave para el inicio de las manifestaciones de la enfermedad ya que juega un papel central en la fisiopatogenia de la misma. Las radiografías simples sirven para la medición indirecta del cartílago articular, aunque con poca sensibilidad y especificidad. Actualmente la resonancia magnética constituye el método no invasivo de elección para medir el grosor del cartílago articular (Cicutini, 2004). La sensibilidad de la resonancia magnética para medir alteraciones anatómicas estructurales del cartílago articular es del 70-80% comparado con la artroscopía, la cual se considera el estándar de oro (Ping, 2009).

La RM proporciona información morfológica sobre la región anatómica de lesiones cartilaginosas, presencia de fisuras, engrosamiento, disminución del volumen y cambios tanto de la superficie como del interior del cartílago (Gold, 2006). La RM es útil en la medición de cambios morfológicos de OA, los cuales se encuentran en etapas intermedias y avanzadas de la enfermedad.

MAPEO DE COLOR Y TIEMPO DE RELAJACIÓN EN T2

Existen varias técnicas de RM que permiten evaluar la morfología del cartílago y recientemente se han introducido algunas que incluso muestran los cambios bioquímicos correspondientes a etapas iniciales de la degeneración del cartílago previas a los cambios morfológicos, como el mapeo de color y tiempo de relajación en T2, el mapeo en T1rho, y la RM con incorporación de gadolinio en cartílago. Estas técnicas permiten identificar cambios degenerativos tempranos en el cartílago antes del daño visible en el mismo (Mosher, 2004). El tiempo de relajación en T2 es un parámetro medible de la RM que es sensible a la anisotropía tisular (orientación de la matriz de colágena), la concentración de las fibras de colágeno y el contenido de agua. Los valores de relajación en T2 se encuentran elevados en pacientes con osteoartritis (Dunn, 2004).

El Cartigram^R es un software disponible comercialmente que genera los tiempos de relajación en T2 sin la necesidad de contraste endovenoso y que genera una escala de color que corresponde a los valores del tiempo de relajación de T2. Los valores van en una escala numérica del 0 al 100, y una escala de color que va del rojo al azul. Los valores menores corresponden a una menor cantidad de agua y mayor contenido de fibras de colágena, glucosaminoglucanos y

proteoglucanos; los valores mayores representan lo inverso. El valor normal de T2 para el cartílago sano es de menos de 45 milisegundos, valores superiores a éste indican degeneración del cartílago (Stahl, 2007). El tiempo de relajación en T2 refleja la habilidad de los protones de las moléculas de agua libre para moverse e intercambiar energía dentro de la matriz del cartílago, por lo que el daño en la matriz del cartílago incrementará los tiempos de relajación en T2 (Dardzinski, 1997).

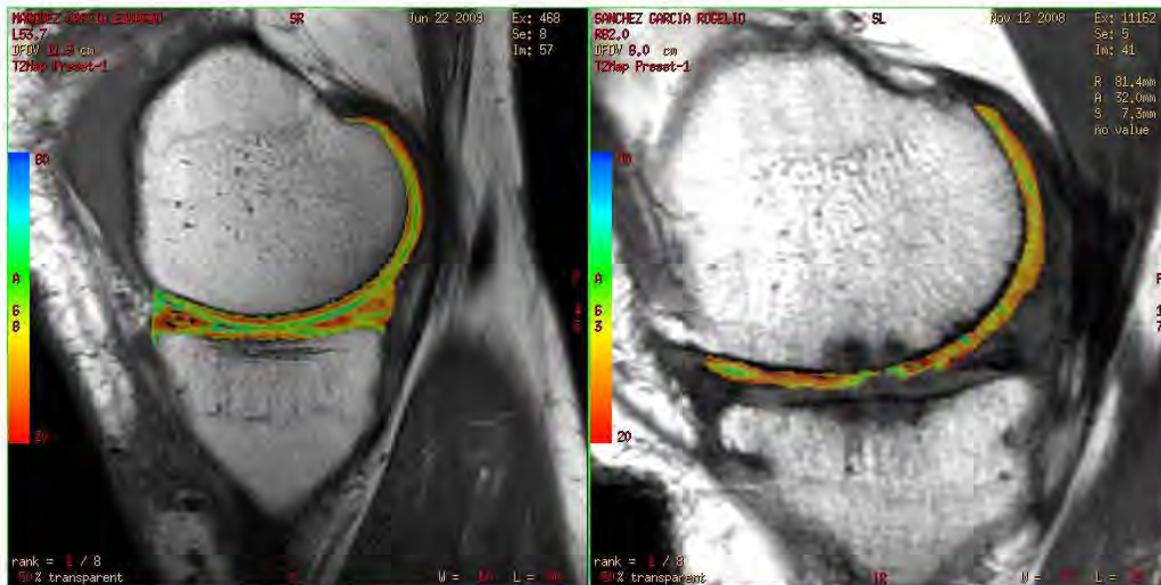


Figura 3. A la izquierda se muestra la imagen del mapeo de color en el que se conserva la estructura y uniformidad del cartílago articular en un paciente sano, a la derecha se muestran las características de un cartílago degenerado.

De esta forma queda demostrado que la OA presenta factores de riesgo hereditarios que pudieran influir en la presencia de cambios articulares incipientes o tempranos en población genéticamente susceptible. A pesar de los estudios sobre la contribución genética en la OA primaria, hasta ahora no se conocía con certeza si los hijos de pacientes con OA primaria presentaban cambios incipientes en el cartílago.

Los resultados de un estudio previo realizado por este mismo grupo de investigación, que tuvo como objetivo cuantificar los cambios tempranos en el cartílago articular en hijos de pacientes con OA de rodillas a través del tiempo de relajación en T2, mostró diferencias significativas en el tiempo de relajación en T2 en los hijos de pacientes con OA respecto a los controles. Los detalles del estudio se comentan a continuación.

Fue un estudio de casos y controles en hijos de pacientes mestizos mexicanos con y sin OA de rodillas. Los casos fueron sujetos de ambos sexos, entre 20 y 40 años de edad, hijos de pacientes con OA de rodilla. Los controles fueron sujetos hijos de pacientes sin OA de las mismas características. Se registraron datos socio-demográficos y factores de riesgo para OA y se cuantificó el tiempo de relajación en T2 mediante resonancia magnética de la rodilla. Se incluyeron un total de 83 pacientes, de los cuales fueron 38 casos y 45 controles. Se encontraron diferencias significativas en los valores del tiempo de relajación en T2 del cartílago patelar (43.2 ms para los casos vs. 38.3 ms para los controles, $p=0.001$), en la región medial, en zona de carga tibial (39.4 vs. 36.1, $p=0.05$) y femoral (40.2 vs. 35.1, $p=0.001$), en zona de no carga tibial (38.6 vs. 34.2, $p=0.001$) y femoral (38 vs. 33.3, $p=0.001$) y en región lateral femoral en zona de no carga (37.2 vs. 36, $p=0.05$). Para calcular el riesgo para la degeneración del cartílago la regresión logística se ajustó por sexo, edad, tabaquismo, actividad deportiva, IMC y alteraciones en la alineación, encontrándose un OR de 1.43 (IC 95%, 1.25-1.72) para la degeneración del cartílago tibial, 1.36 (IC 95%, 1.27-1.65) para el femoral y 1.42 (IC 95%, 1.28-1.92) para el patelar. Este estudio demostró la degeneración del cartílago en forma temprana en los hijos de pacientes con OA, y sirve de base para clasificar como casos a estos individuos con cambios iniciales en el

cartilago. Así pues, el hecho de demostrar la degeneración inicial del cartilago, identificó a los hijos como población altamente susceptible de padecer OA.

II. JUSTIFICACIÓN

La osteoartritis primaria de rodilla es un problema de salud pública mundial; es altamente prevalente en la población general, y afecta tanto a pacientes de edad avanzada como a aquellos en edad productiva. Es una causa importante de discapacidad y, por lo tanto, de deterioro de la calidad de vida en los pacientes que la padecen, con el consecuente impacto económico que representa su atención como enfermedad crónico-degenerativa. No existen otros estudios longitudinales que muestren la degeneración del cartílago en etapas iniciales de la enfermedad subclínica. Este es el primer estudio en reportar progresión de la enfermedad en un grupo de riesgo en etapas subclínicas de la misma.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen factores de riesgo, tanto genéticos como medio ambientales para el desarrollo de OA colocándola entre las enfermedades multifactoriales. Se sabe que los factores genéticos juegan un papel preponderante para el desarrollo de OA primaria. Sin embargo, no se ha cuantificado la magnitud del riesgo que presentan los hijos de pacientes con OA y su asociación con cambios incipientes en el cartílago articular. El grupo de hijos de pacientes con OA es un grupo de riesgo que ha sido poco estudiado, además de que la progresión del daño en cartílago no ha sido descrita.

IV. HIPÓTESIS

Los hijos de pacientes con OA primaria de rodillas presenta un incremento en la tasa de degradación del cartílago en un seguimiento a dos años, al compararlos con los hijos de sujetos sin OA, cuantificado a través del tiempo de relajación en T2.

V. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los cambios estructurales del cartílago articular mediante medición del tiempo de relajación en T2 en un grupo de sujetos en riesgo de presentar OA en un periodo de tiempo de 2 años y compararla con sujetos sin riesgo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Cuantificar el tiempo de relajación en T2 en el cartílago articular de rodilla en hijos de pacientes con OA de rodilla por un periodo de 2 años, mediante la cuantificación del tiempo de relajación en T2.
2. Asociar un riesgo de progresión en la velocidad de degradación del cartílago al comparar ambos grupos.
3. Analizar los factores sociodemográficos asociados al riesgo de presentar OA en hijos de pacientes con OA de rodilla.

VI. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio longitudinal comparativo en hijos de pacientes con y sin OA de rodillas.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Estuvo formada por los participantes del protocolo de investigación titulado “Influencia de la herencia sobre los cambios articulares tempranos en rodillas en hijos de pacientes con osteoartritis de rodilla. Un estudio de casos y controles” realizado en el INR en el año 2010.

Los participantes fueron sujetos de cualquier sexo, de entre 20 y 40 años de edad, hijos de pacientes con y sin OA primaria de rodillas clasificada radiológicamente, uno o ambos padres, con un IMC menor de 27 Kg/m², sin enfermedades autoinmunes o inflamatorias con repercusión articular.

Se consideraron pacientes mestizos mexicanos a la población que tiene padres y abuelos mexicanos por nacimiento y que no pertenecen a ninguna etnia poblacional.

A partir de estos grupos se reunió a la muestra de estudio de acuerdo a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Pacientes que hayan participado en el protocolo de investigación previamente

mencionado, que aceptaron participar en este estudio, previa firma de un nuevo consentimiento informado.

- Los criterios de inclusión del protocolo mencionado fueron:
 1. Sujetos de ambos sexos
 2. Edad de 20 a 40 años
 3. IMC menor de 27 kg/m²
 4. Sujetos sin enfermedades autoinmunes o inflamatorias con repercusión articular.
 5. Controles: Hijos de padres sin OA de rodilla comprobada radiográficamente (ambos padres).
 6. Casos: Hijos de padres con OA de rodilla comprobada radiográficamente, uno o ambos padres

Criterios de exclusión:

- Antecedente previo de lesión intra-articular
- Sujetos que recibieron en los 6 meses previos inyecciones intra-articulares de cualquier fármaco, incluyendo corticoesteroides
- Sujetos que hubieran sido sometidos a cirugía intra-articular
- Sujetos con patología neuromuscular
- Pacientes con claustrofobia que se opusieran a la realización de RM

Criterios de eliminación:

- Comprobación por RM de cambios francos en el cartílago asociados a otra patología.

VARIABLES INCLUIDAS:

1. Edad
2. Sexo
3. Índice de masa corporal
4. Lugar de origen
5. Consumo de tabaquismo
6. Consumo de alcohol
7. Duración de la ocupación actual y previa
8. Antecedente de daño articular
9. Antecedente de traumas en rodilla
10. Duración de actividad deportiva previa y actual
11. Presencia de dolor
12. Presencia de crépito
13. Lesiones asociadas
14. Presencia de síndrome patelofemoral
15. Tiempo de relajación en T2

DESCRIPCIÓN DE LAS MANIOBRAS

Se contactaron vía telefónica a los sujetos que participaron en el protocolo de investigación titulado "Influencia de la herencia sobre los cambios articulares tempranos en rodillas en hijos de pacientes con osteoartritis de rodilla. Un estudio de casos y controles" realizado en el INR en 2010-2011. Fueron invitados a participar en el proyecto actual de seguimiento mediante realización de RM en este instituto. Se les solicitó que acudieran una única vez, en la cual se realizó RM de rodillas con secuencia de Cartigram^R y se aplicó un cuestionario para actualización y recolección de datos, así como evolución clínica en los últimos dos años y exploración física actual.

Los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado donde autorizaron los

procedimientos a los que serían sometidos, y confirmaron su decisión de participar voluntariamente en el estudio (Anexo 2).

TIEMPO DE RELAJACIÓN EN T2

Se realizó una secuencia de Cartigram sagital, con secciones de 4 mm, intersección de 0.5 mm. La imagen fue procesada y se realizó un mapa de color. Para la evaluación se utilizó un roid de 1 mm² en la zona de carga y zona de no carga del cartílago transicional tibial, femoral y patelar.

La evaluación de la RM la realizó un radiólogo familiarizado con la medición de cartílago articular de forma cegada.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó siguiendo los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki, del Reglamento de Investigación en Salud de la Ley General de Salud. Asimismo, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente (Anexo 2). El protocolo fue sometido a y aprobado por la comisión de investigación del INR.

Este trabajo forma parte de las líneas de investigación de la División de Rehabilitación Ortopédica de este Instituto Nacional de Rehabilitación.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- α) Se realizó estadística descriptiva para resumir los datos
- β) Para la comparación de las medias de los grupos se realizó prueba t de Student para datos independientes en las variables cuantitativas en el seguimiento a dos años, y para muestras relacionadas para estimar cambios en los datos antes-después en ambas mediciones.
- χ) Para la comparación de las variables cualitativas se realizó χ^2 de Pearson
- δ) Para calcular la magnitud del riesgo se realizó logística no condicional, de forma uni y multivariada.
- ε) Se empleó el paquete estadístico SPSS v.20

VIII. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

La muestra de pacientes estudiados en 2010 fue de 83 sujetos, a quienes buscamos contactar por vía telefónica. Fue posible dar seguimiento a 46 (ya que el resto había cambiado de domicilio o de teléfono), de modo que éste es el número de sujetos incluidos y de quienes obtuvimos los datos que mostramos en este estudio.

| | 2010 (basal) | | 2012 | |
|----------------------------|--------------|------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Hijos de pacientes sin OA | 45 | 54.2 | 26 | 56.5 |
| Hijos de pacientes con OA | 38 | 45.8 | 20 | 43.5 |
| Total de sujetos incluidos | 83 | 100.0 | 46 | 100.0 |

Se incluyeron 46 sujetos en la muestra de estudio, de los cuales 26 (56.5%) fueron hijos de padres sin OA (12 mujeres y 14 hombres) y 20 (43.5%) hijos de pacientes con OA (14 mujeres y 6 hombres). Asimismo, de la muestra total, 26 sujetos (56.5%) correspondían al sexo femenino y 20 (43.5%) al sexo masculino. La edad promedio de la muestra de estudio fue de 31.1 ± 5.4 D.E., con un rango de 21 a 41 años. Las medias de edad por grupos fueron de 32.2 años para los hijos de padres sin OA, y de 29.8 años para los hijos de padres con OA.

Ninguno de los pacientes se encontraba realizando una ocupación considerada de riesgo para el desarrollo de OA (actividades que implicaran demanda física intensa, arrodillarse, vibración, etc.).

El índice de masa corporal calculado por grupos obtuvo una media de 25.5 para los hijos de padres sin OA, y de 26.4 para los hijos de padres con OA.

Del total de la muestra, 18 sujetos (39.1%) eran fumadores, de los cuales 4 correspondían a los hijos de padres con OA (con una duración media de 6.5 años de consumo de tabaco), y 14 correspondían a los hijos de padres sin OA (duración media de 11.5 años). El 60.9% (28) de los sujetos reportaron consumo de alcohol.

| | Consumo de tabaco | | Consumo de alcohol | |
|-------|-------------------|------------|--------------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| No | 28 | 60.9 | 18 | 39.1 |
| Sí | 18 | 39.1 | 28 | 60.9 |
| Total | 46 | 100.0 | 46 | 100.0 |

En cuanto a la escolaridad, el 28.3% (13 sujetos) tenían estudios superiores completos, el 23.9% (11 sujetos) tenían otros estudios de posgrado incompletos, 21.7% (10) habían completado el bachillerato y 10.9% habían completado otros estudios de posgrado. El porcentaje restante correspondía a sujetos con estudios superiores y de bachillerato incompletos.

De la muestra total, 9 sujetos (19.6%) reportaron antecedente de trauma en rodillas, de los cuales 4 correspondían a hijos de padres con OA y 5 a hijos de padres sin OA. De los 37 restantes

(80.4%) que no contaban con el antecedente traumático, 21 correspondieron a hijos de padres sin OA y 16 a hijos de padres con OA.

En relación a la actividad física, 26 sujetos (56.5%) reportaron realizar deporte en el momento del estudio, de los cuales el 36.9% (17 sujetos) correspondían a hijos de padres sin OA; el restante 19.6% (9 sujetos) correspondía a hijos de padres con OA. Asimismo, el 78.3% refirieron haber realizado deporte previamente, y de éstos el 55.5% eran hijos de padres con OA y el 44.5% hijos de padres sin OA.

| | Deporte al momento del estudio | | Deporte previo | |
|-------|--------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| | Frecuencia | Porcentaje válido | Frecuencia | Porcentaje válido |
| No | 20 | 43.5 | 10 | 21.7 |
| Sí | 26 | 56.5 | 36 | 78.3 |
| Total | 46 | 100.0 | 46 | 100.0 |

El dolor fue referido por el 17.4% de los sujetos en la rodilla derecha al movimiento, y por el 13% al reposo. Durante la exploración física, se identificó que el 21.7% presentaron dolor a la palpación (7 hijos de padres sin OA, 3 hijos de padres con OA), el 43.4% tuvieron crepitaciones en rodilla (11 hijos de padres sin OA y 9 hijos de padres con OA), y el 13% (6 sujetos) presentaron datos clínicos positivos para síndrome patelofemoral.

En la comparación de medias entre los hijos de padres con OA (31.98 ms) y sin OA (31.63 ms) se observó una diferencia con significancia estadística ($p < 0.05$) en la medición basal de cóndilo

femoral entre ambos grupos, con un mayor tiempo de relajación en los hijos de padres con OA.

Al comparar las medias del tiempo de relajación entre hombres (36.6 ms) y mujeres (32.5 ms), los resultados mostraron que el tiempo de relajación para las 3 áreas estudiadas (platillo tibial, cóndilo femoral y patela) fue mayor en hombres en todos los casos. Sin embargo, este dato muestra significancia estadística ($p < 0.05$) sólo para las mediciones de patela a los 2 años.

| Momento del estudio | Zona de estudio | Sexo | N | Media (ms) | Desviación est. | Valor de p |
|---------------------|-----------------|---------|----|------------|-----------------|--------------|
| Basal | Platillo tibial | Hombres | 20 | 32.0285 | 2.79625 | .444 |
| | | Mujeres | 26 | 33.7419 | 3.12583 | |
| | Cóndilo femoral | Hombres | 20 | 31.8385 | 3.51649 | .421 |
| | | Mujeres | 26 | 31.7281 | 3.19172 | |
| | Patela | Hombres | 20 | 32.2805 | 5.24829 | .087 |
| | | Mujeres | 26 | 31.7758 | 3.14272 | |
| A los 2 años | Platillo tibial | Hombres | 17 | 35.3335 | 4.37552 | .700 |
| | | Mujeres | 22 | 34.5268 | 3.45426 | |
| | Cóndilo femoral | Hombres | 17 | 33.6906 | 4.27003 | .313 |
| | | Mujeres | 22 | 33.4523 | 3.99588 | |
| | Patela | Hombres | 17 | 36.6324 | 6.11703 | .005 |
| | | Mujeres | 22 | 32.5841 | 2.72642 | |

Los sujetos que reportaron presentar dolor en la rodilla derecha al reposo, mostraron un mayor tiempo de relajación con diferencia significativa ($p < 0.05$) en cóndilo femoral y patela en la medición a los 2 años, al ser comparados con los sujetos que no reportaron dolor al reposo.

| Momento del estudio | Zona de estudio | Dolor al reposo en rodilla der. | N | Media (ms) | Desviación est. | Valor de p |
|---------------------|-----------------|---------------------------------|----|------------|-----------------|--------------|
| Basal | Platillo tibial | No | 40 | 32.7773 | 3.07286 | .820 |

| | | | | | | |
|--------------|-----------------|----|----|---------|---------|------|
| | | Si | 6 | 34.4617 | 2.93118 | |
| | Cóndilo femoral | No | 40 | 31.5250 | 3.36494 | .421 |
| | | Si | 6 | 33.4500 | 2.40171 | |
| | Patela | No | 40 | 31.8028 | 4.21173 | .975 |
| | | Si | 6 | 33.2783 | 3.74100 | |
| A los 2 años | Platillo tibial | No | 33 | 34.8088 | 3.37464 | .199 |
| | | Si | 6 | 35.2617 | 6.28762 | |
| | Cóndilo femoral | No | 33 | 33.1397 | 3.44072 | .020 |
| | | Si | 6 | 35.8467 | 6.50458 | |
| | Patela | No | 33 | 33.7003 | 4.18446 | .034 |
| | | Si | 6 | 37.9150 | 7.23125 | |

Los sujetos en quienes se determinó la presencia de un síndrome patelofemoral (SPF) tuvieron un tiempo de relajación mayor en el cóndilo femoral, con diferencia significativa en la medición a los 2 años, al ser comparados con los que no presentaron dicho síndrome.

| Momento del estudio | Zona de estudio | SPF | N | Media (ms) | Desviación est. | Valor de p |
|---------------------|-----------------|-----|----|------------|-----------------|------------|
| Basal | Platillo tibial | No | 40 | 33.0993 | 3.22133 | .167 |
| | | Si | 6 | 32.3150 | 1.90301 | |
| | Cóndilo femoral | No | 40 | 31.6625 | 3.36827 | .666 |
| | | Si | 6 | 32.5333 | 2.94422 | |
| | Patela | No | 40 | 31.7353 | 4.23413 | .755 |
| | | Si | 6 | 33.7283 | 3.26281 | |
| A los 2 años | Platillo tibial | No | 33 | 34.7461 | 3.38253 | .300 |
| | | Si | 6 | 35.6067 | 6.21686 | |
| | Cóndilo femoral | No | 33 | 33.1694 | 3.33296 | .016 |
| | | Si | 6 | 35.6833 | 6.92851 | |
| | Patela | No | 33 | 33.6161 | 4.17785 | .062 |
| | | Si | 6 | 38.3783 | 6.90316 | |

No se encontraron diferencias significativas al comparar el tiempo de relajación con el antecedente de trauma en rodillas, la realización de deporte al momento del estudio, deporte previo o crepitación.

2. DICOTOMIZACION DEL TIEMPO DE RELAJACIÓN

Con base en la distribución normal del tiempo de relajación de los sujetos estudiados, se decidió tomar un punto de corte para dicotomizar la variable, el cual fue de 35ms. De este modo, la variable se definió como *sin degeneración* cuando el tiempo de relajación fue menor de 35ms, y *con degeneración* cuando fue de 35ms o mayor.

Se encontró que en la medición basal el 26.1% (12 sujetos) de los sujetos presentaban degeneración en platillo tibial, y dicho porcentaje incrementó a 48.7% (19 sujetos) en los resultados a los 2 años. Asimismo, la degeneración en cóndilo femoral se reportó en el 17.4% (8) de los sujetos en la medición basal, y 33.3% (13 sujetos) a los 2 años. Finalmente, se encontró degeneración en patela en el 15.2% (6) de los sujetos en la medición basal, ascendiendo este porcentaje a 41% (16 sujetos) en las mediciones a los 2 años.

| Degen. | Platillo tibial | | Cóndilo femoral | | Patela | |
|----------|-----------------|------------|-----------------|------------|------------|----------|
| | Basal | 2 años | Basal | 2 años | Basal | 2 años |
| No | 34 (79.3%) | 20 (51.3%) | 38 (82.6%) | 26 (66.7%) | 39 (84.8%) | 23 (59%) |
| Sí | 12 (26.1%) | 19 (48,7%) | 8 (17.4%) | 13 (33.3%) | 7 (15.2%) | 16 (41%) |
| χ^2 | .540 | | .043 | | .522 | |

Con la aplicación de la prueba de Chi cuadrada se determinó que la progresión entre la medición

basal y la medición a los 2 años fue significativa ($p < 0.05$) para el caso de cóndilo femoral.

En la medición del tiempo de relajación basal, se encontró que de los 12 sujetos que presentaban degeneración en el platillo tibial, el 75% (9 sujetos) eran hijos de padres con OA con una diferencia significativa ($p < 0.05$) al compararlos con los hijos de padres sin OA.

Al analizar la variable sexo con la degeneración en patela a los 2 años, se encontró que hay una diferencia significativa ($p < 0.05$) a favor de los hombres, en la cual presentaron degeneración 11 de los hombres estudiados (64.7%) y 5 de las mujeres (22.7%).

Se estudiaron las diferencias entre la degeneración en las 3 áreas estudiadas y las siguientes variables: consumo de tabaco, consumo de alcohol, deporte al momento del estudio y deporte previo, dolor, síndrome patelofemoral y crepitación. No se encontraron diferencias en la medición basal ni a los 2 años.

| Zona de estudio | Momento de estudio | Tiempo de relajación en T2 (ms) | |
|-----------------|--------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | Media | Diferencia de medias |
| Patela | Basal | 32.1685 | |
| | A los 2 años | 34.3487 | -2.18026 |
| Cóndilo femoral | Basal | 31.7382 | |
| | A los 2 años | 33.5562 | -1.81795 |
| Platillo tibial | Basal | 32.9618 | |
| | A los 2 años | 34.8785 | -1.91667 |

Al analizar la progresión del tiempo de relajación, se observa que en las 3 zonas medidas ocurrió

un incremento significativo en el tiempo de relajación, con una media de 1.9 ms en platillo tibial, de 1.8 ms en cóndilo femoral y de 2.1 ms en patela.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariada en la que se incluyeron las siguientes variables: degeneración en platillo tibial, cóndilo femoral y patela (variables dependientes), ser hijo de padres con y sin OA, antecedente de trauma en rodillas, realización de deporte al momento del estudio y deporte previo, crepitación, dolor al movimiento, al reposo y a la palpación (variables independientes). No se presentó riesgo de degeneración temprana en ninguno de los modelos realizados.

IX. DISCUSIÓN

Es conocido que uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la OA es el factor genético. Asimismo, está documentado que el tiempo de relajación en T2 representa un parámetro de degeneración temprana sensible a los cambios en la matriz del cartílago en sujetos en riesgo de presentar OA, en quienes no se observan cambios en el estudio radiográfico.

En este estudio se realizó un análisis en hijos de padres con OA e hijos de padres sin OA, determinando si existía una relación con la degeneración temprana del cartílago medida a través del tiempo de relajación en T2.

Los hijos de padres con OA presentaron mayor degeneración en platillo tibial al ser comparados con los hijos de padres sin OA, tanto en la medición basal como a los 2 años. De modo que el antecedente de tener padres con OA se asocia a degeneración a nivel del platillo tibial.

En este estudio se observó que los hombres presentaron degeneración temprana en patela con mayor frecuencia que las mujeres, no así para el resto de las zonas estudiadas. Mosher y cols. investigaron las diferencias en el tiempo de relajación en T2 entre hombres y mujeres jóvenes, observando que no existen diferencias significativas entre ambos sexos. No se encontraron reportes que determinen que el sexo tenga relación con la presencia de degeneración temprana. Se sabe que en pacientes menores de 50 años existe una mayor prevalencia de OA en hombres en comparación con mujeres, y que posteriormente se invierte; por lo tanto, los resultados observados en este estudio podrían ser un hallazgo no reportado previamente sobre los cambios iniciales presentados en hombres, y que posteriormente otros factores hormonales sean los que

influyen en que la prevalencia de la enfermedad incrementa entre las mujeres.

Se ha reportado la asociación entre la presencia de dolor en rodillas en pacientes con OA y la degeneración de la matriz del cartílago, determinada por el tiempo de relajación en T2; sin embargo, aún no se ha aclarado el mecanismo patológico que la podría generar. Baum et al. investigaron la asociación entre las lesiones focales de rodilla y el tiempo de relajación en T2 en el cartílago, con el dolor en sujetos con factores de riesgo para OA. Seleccionaron 42 sujetos con edades entre 45 y 55 años, que tuvieran dolor sólo en rodilla derecha; los compararon con dos grupos, uno de 42 sujetos sin dolor, y otro de 42 sujetos con dolor en ambas rodillas. Únicamente encontraron asociación entre las lesiones cartilaginosas y el dolor; sin embargo, observaron un incremento en el tiempo de relajación en T2 en los pacientes con dolor, comparados con los que no presentaban dolor. Las medias reportadas presentaron un cambio de 1.8 ms para el grupo de sujetos sin dolor, 1.8 ms para los que tenían dolor en rodilla derecha y 4.7 ms para los que tenían dolor bilateral. Dado que el cartílago no contiene fibras nerviosas, no puede generar dolor directamente, por lo que el hueso subcondral y la sinovial pudieran ser los responsables del estímulo nociceptivo en OA y no el cartílago en sí mismo. De este modo, la asociación descrita aún es controversial, y por el momento no existen estudios publicados en pacientes con factores de riesgo para OA. Aunque en el presente estudio se observó una diferencia significativa con mayor degeneración en los sujetos que presentaron dolor, la asociación aún es poco clara y debe ser evaluada en estudios longitudinales a mayor plazo.

Joseph y cols. compararon sujetos sin factores de riesgo para OA y sujetos con factores de riesgo para OA, que no tuvieran datos radiográficos (Kellgren-Lawrence = 0). En una muestra de 145

sujetos, encontraron un mayor tiempo de relajación en T2 en el cartílago de rodilla en los sujetos con factores de riesgo, con un promedio global de todos los compartimentos de 32.65 ± 1.55 ms. Baum y cols. reportaron hallazgos similares en un estudio longitudinal con duración de 24 meses, encontrando que los sujetos con factores de riesgo sin OA radiográfica (n=101) mostraron tiempos de relajación elevados en comparación con los sujetos sin factores de riesgo (n=41): compartimento femoral medial en medición basal: 37.9 ± 2.3 ms vs 36.9 ± 2.3 ms; compartimento femoral medial a los 24 meses: 38.2 ± 2.7 vs 36.8 ± 2.1 . Ambos estudios incluyeron únicamente sujetos con un IMC entre 19 y 27 kg/m².

Podemos observar que en las 3 zonas del cartílago de la rodilla que se estudiaron, ocurrió un incremento en el número de sujetos que presentaban degeneración, mismo que fue significativo en el cóndilo femoral. Asimismo, se demuestra una progresión en la degeneración temprana en todos los sujetos estudiados, determinada por el incremento en las medias del tiempo de relajación, tanto en tibia, como en fémur y patela. Estudios longitudinales han demostrado que las medidas basales del tiempo de relajación en T2 predicen la progresión de lesiones focales de rodilla después de 24 a 36 meses. Joseph y cols. analizaron las lesiones focales de rodilla valoradas por el tiempo de relajación en T2 en 289 sujetos con factores de riesgo para OA al basal y después de 36 meses de seguimiento. Reportaron que el incremento en el tiempo de relajación en la medición basal estaba asociado a la degeneración morfológica longitudinal del cartílago a los largo de 3 años.

Algunos estudios han reportado valores de cambio del tiempo de relajación en estudios longitudinales, con resultados variables que dependen de variables como edad, sexo, severidad de la OA, lesiones en rodillas, etc. Sin embargo, un estudio reciente reportó que las mediciones

entre comerciantes tienen un amplia variación, llegando a ser de hasta 5-10 ms. Con los hallazgos aquí reportados, el cambio en el tiempo de relajación fue entre 1.8 y 2 ms, variando según la zona tomada para medición. Prasad y cols. realizaron observaciones similares en una muestra de 55 pacientes con edad media de 49.9 años \pm 11.9, con y sin datos radiográficos de OA. Reportó un incremento significativo en el tiempo de relajación en la medición basal, como predictor de progresión de anormalidades del cartílago durante un periodo de 2 años; sin embargo, no reporta los valores obtenidos en milisegundos.

Entre los nuevos desarrollos reportados por la OARSI en 2013 (Mosher et al) para la evaluación del cartílago por medio del tiempo de relajación en T2 se encuentran: 1) demostración de respuesta longitudinal al cambio, 2) uso del análisis de texturas para medir el cambio en una distribución espacial de T2, 3) inclusión de una RM de rutina con mayor sensibilidad para la detección del daño temprano al cartílago.

X. CONCLUSIONES

Se observó una progresión de la degeneración del cartílago en todos los pacientes estudiados. Asimismo, se demuestra que los hijos de padres con OA presentan datos de degeneración acelerada en el cartílago tibial.

Este estudio muestra los datos de una cohorte de seguimiento de sujetos en riesgo de presentar OA de rodillas dada la carga genética, y muestra evidencia sobre la vulnerabilidad de padecer OA en edades tempranas.

La importancia de estos hallazgos se basa en que los pacientes jóvenes, hijos de padres con OA de rodillas, son un blanco terapéutico para iniciar con cambios en los factores de riesgo modificables, tales como el control del peso corporal, modificar la sobrecarga articular, realizar fortalecimiento del cuádriceps, así como actividad física de forma regular.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altman RD. The classification of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22 (Suppl 43): 42-43.
- Andreotti G, Méndez BL, Amodeo P, Morelli MA, Nakamuta H, Motta A (August 2006). "Structural determinants of salmon calcitonin bioactivity: the role of the Leu-based amphipathic alpha-helix". *J Biol Chem* 2009 (34): 24193–203.
- Atif U, Philip A, Aponte J, Woldu EM, Brady S, Kraus VB, Jordan JM, Doherty M, Wilson AG, Moskowitz RW, Hochberg M, Loeser R, Renner JB, Chiano M. Absence of association of asporin polymorphisms and osteoarthritis susceptibility in US Caucasians. *Osteoarthr Cartil* 2008 Oct;16(10):1174-7.
- Attur M, Wang HY, Kraus VB, Bukowski JF, Aziz N, Krasnokutsky S, Samuels J, Greenberg J, McDaniel G, Abramson SB, Kornman KS. Radiographic severity of knee osteoarthritis is conditional on interleukin 1 receptor antagonist gene variations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):856-61.
- Baum T, Joseph GB, Karampinos DC, Jungmann PC, Link TM, Bauer JS. Cartilage and meniscal T2 relaxation time as non-invasive biomarker for knee osteoarthritis and cartilage repair procedures. *Osteoarthr Cartil* 2013. *En prensa*.
- Bernard R, Rubin. Osteoarthritis. *JAOA* 2001; Supp Apr; 101(4): 1942-45.
- Bijkerk C, Houwing-Duistermaat JJ, Valkenburg HA, Meulenbelt I, Hofman A, Breedveld FC, Pols HA, van Duijn CM, Slagboom PE. Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine. *Arthritis Rheum* 1999;42:1729-35.
- Bos SD, Lakenberg N, van der Breggen R, Houwing-Duistermaat JJ, Kloppenburg M, de Craen AJ, Beekman M, Meulenbelt I, Slagboom PE. A genome-wide linkage scan reveals

CD53 as an important regulator of innate TNF-alpha levels. *Eur J Hum Genet* 2010;18(8):953-9.

- Buckwalter JA, Articular Cartilage: Part I. Tissue design and chondrocyte matrix interactions. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-A: 600-611.
- Calich AL, Domiciano DS, Fuller R. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment? *Clin Rheumatol.* 2010 May;29(5):451-5.
- Chen B, Qin J, Wang H, Magdalou J, Chen L. Effects of adenovirus-mediated bFGF, IL-1Ra and IGF-1 gene transfer on human osteoarthritic chondrocytes and osteoarthritis in rabbits. *Exp Mol Med.* 2010 Oct 31;42(10):684-95.
- Chitnavis J, Sinsheimer JS, Clipsham K, Loughlin J, Sykes B, Burge PD, Carr AJ. Genetic influences in end-stage osteoarthritis. Sibling risks of hip and knee replacement for idiopathic osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 1997 Jul;79(4):660-4.
- Cicuttini F, Wluka A, Davis S, Trauss BJ, Yeung S, Ebeling PR. Association between knee cartilage volume and bone mineral density in older adults without osteoarthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 765-69.
- Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology* 1997; 205:546–550.
- Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology* 2004; 232(2): 592–598.
- Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;166:535-539.

- Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin ArthritisRheum* 1990;20:42-50.
- Fernandez-Moreno M, Rego I. Genetics in Osteoarthritis. *Current Genomics* 2008; 9:542-547.
- Fytili P, Giannatou E, Karachalios T, Malizos K, Tsezou A. Interleukin-10G and interleukin-10R microsatellite polymorphisms and osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):621-7.
- Gálvez-Rosas A, González-Huerta C, Borgonio-Cuadra VM, Duarte-Salazar C, Lara-Alvarado L, de los Angeles Soria-Bastida M, Cortés-González S, Ramón-Gallegos E, Miranda-Duarte A. A COL2A1 gene polymorphism is related with advanced stages of osteoarthritis of the knee in Mexican Mestizo population. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1035-9.
- Gold G.E. MRI of articular cartilage in OA: novel pulse sequences and compositional/functional markers. *Osteoarthr Cartil* 2006;14:A76-A86.
- Hawkes CH. Twin studies in medicine. What do they tell us? *Q J Med* 1997;90:311-321.
- Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, Scott WW Jr, Reichle R, Plato CC et al. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Rheum* 1998;41:1227-32.
- Hunter DJ, Snieeder H, Lyn March, Sambrook. Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study. *Rheumatology* 2003; 42: 1495-1500.
- Iagnocco A, Coari G. Usefulness of high resolution US in the evaluation of effusion in osteoarthritic first carpometacarpal joint. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):170-173 .
- Ikegawa S. New gene associations in osteoarthritis: what do they provide, and where are we going? *Curr Opin Rheumatol* 2007 Sep;19(5):429-34..

- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, México D.F.
- Joseph GB, Baum T, Alizai H, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, et al. Baseline mean and heterogeneity of MR cartilage T2 are associated with morphologic degeneration of cartilage, meniscus, and bone marrow over 3 years e data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:727e35.
- Kanoh T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Ishiguro N, Hamajima N. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with radiographic signs of osteoarthritis of the knee. *J Orthop Sci.* 2008;13(2):97-100.
- Khoury MJ, Beaty TH. Aplicaciones del método de casos y controles en epidemiología genética. *Bol Of Sanit Panam* 1996; 121:421-440
- Keen HI , Wakefi eld RJ , Conaghan PG . A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis . *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):611–619 .
- Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1963; 22: 237-55.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Kujala UM, Leppavuori J, Kaprio J, Kinnunen J, Peltonen L, Koskenvuo M. Joint Specific twin and familial aggregation of recalled physical diagnosed osteoarthritis. *Twin Res* 1999;2:196-202.
- Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assesment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: a sibling study. *BMJ* 2000;321:1179-83.

- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-799.
- Lee CL, Huang MH, Chai CY, Chen CH, Su JY, Tien YC. The validity of in vivo ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: a comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthr Cartil* 2008;16(3):352-8.
- Li X. In vivo T1rho and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 tesla MRI. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(7):789–797.
- Magaña JJ, Gálvez-Rosas A, González-Huerta C, Duarte-Salazar C, Lara-Alvarado L, Soria-Bastida MA, Cortés-González S, Miranda-Duarte A. Association of the calcitonin gene (CA) polymorphism with osteoarthritis of the knee in a Mexican mestizo population. *Knee* 2010;17(2):157-60.
- Michou L. Genetics of digital osteoarthritis.. *J Bone Spine* 2010;22.
- Miller SA, Dykes DD and Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988;16:1215.
- Monteforte P, Rovetta G. Sonographic assessment of soft tissue alterations in osteoarthritis of the knee. *Int J Tissue React* 1999;21(1):19-23.
- Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8(4):355–368.
- Mosher TJ, Walker EA, Petscavage-Thomas J, Guerhazi A. Osteoarthritis year 2013 in review: imaging. *Osteoarthr Cartil* 2013. *En prensa*.

- Moxley G, Han J, Stern AG, Riley BP. Potential influence of IL1B haplotype and IL1A-IL1B-IL1RN extended haplotype on hand osteoarthritis risk. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(10):1106-12.
- Moxley G, Meulenbelt I, Chapman K, van Duyn CM, Slagboom PE, Neale MC, Smith AJ, Carr AJ, Loughlin J. Interleukin-1 region meta-analysis with osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthr Cartil* 2010;18(2):200-7.
- Neame RL, Muir K, Doherty S, Doherty M. Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1022-27.
- Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38(8):1134-1141.
- Peach CA, Carr AJ, Loughlin J. Recent advances in the genetic investigation of osteoarthritis. *Trends Mol Med* 2005; 11: 186-91.
- Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1237-47.
- Ping-Chang, Reiter D.A. Classification of degraded cartilage through multiparametric MRI analysis. *J Magn Reson* 2009, doi: 10.1016/j.jmr.2009.08.001.
- Qvistgaard E , Kristoffersen H , Terslev L , Danneskiold-Samsøe B , Torp-Pedersen S , Bliddal H . Guidance by ultrasound of intraarticular injections in the knee and hip joints . *Osteoarthr Cartil* 2001;9(6):512 – 517 .
- Reginster JY. Prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(1):3-6.

- Schmidt WA, Völker L, Zacher J, Schläfke M, Ruhnke M, Gromnica-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(4):439-44.
- Sezgin M, Erdal ME, Altintas ZM, Ankarali HC, Barlas IO, Turkmen E, Sahin G. Lack of association polymorphisms of the IL1RN, IL1A, and IL1B genes with knee osteoarthritis in Turkish patients. *Clin Invest Med* 2007;30(2):E86-92.
- Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996; 312(7036):940-3.
- Spector TD, MacGregor A. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthr Cartil* 2004;12, S39–S44.
- Stahl R, Blumenkrantz G, Carballido-Gamio J, Zhao S, Munoz T, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, et al. MRI-derived T2 relaxation times and cartilage morphometry of the tibio-femoral joint in subjects with and without osteoarthritis during a 1-year follow-up. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(11):1225-1234.
- Stecher RM. Heberden's nodes: hereditary in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci* 1941;210:801-9.
- Stern AG, de Carvalho MR. Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta. *Osteoarthr Cartil* 2003;11(6):394-402.
- Swellam M, Mahmoud MS, Samy N, Gamal AA. Potential influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on knee osteoarthritis risk. *Dis Markers* 2010;28(5):299-305.

- Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, Levan G, Marynen P, Cassiman JJ, Wiese R, DeLuca HF (September 1991). «The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7». *Genomics* 2011 1):168–73.
- Tsai CY, Lee CL, Chai CY, Chen CH, Su JY, Huang HT, et al. The validity of in vitro ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage e a comparison with histologic grading. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(3):245-50.
- Uitterlinden AG, Burger H, van Duijn CM, Huang Q, Hofman A, Birkenhäger JC, van Leeuwen JP, Pols HA. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1456-64.
- Valdes AM, Doherty M, Spector TD. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:124–27.
- Valdes AM, Arden NK, Tamm A, Kisand K, Doherty S, Pola E, Cooper C, Tamm A, Muir KR, Kerna I, Hart D, O'Neil F, Zhang W, Spector TD, Maciewicz RA, Doherty M. A meta-analysis of interleukin-6 promoter polymorphisms on risk of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2010;18(5):699-704.
- Wakefi eld RJ , Gibbon WW , Emery P . The current status of ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(3):195-198.
- Woolf AD. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organization* 2003;9(81):646-56.
- Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3:26-34.

- Zhai G, Hart DJ, Kato BS, MacGregor A, Spector TD. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(2):222-5.
- Zhai G, Stankovich J, Cicuttini F, Changhai D, Jones G. Familial, structural, and environmental correlates of MRI-defined bone marrow lesions: a sibpair study. *Arthritis Research and Therapy* 2006;8:137-43.
- Zintzaras. Field Synopsis and Synthesis of Genetic Association Studies in Osteoarthritis: The CUMAGAS-OSTEO Information System. *Am J Epidemiol* 2010;171:851-58.

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
SERVICIO DE REHABILITACIÓN Y GENÉTICA

Formato de recolección de datos para el protocolo: **Medición de la progresión de los cambios en el cartílago articular de una cohorte de individuos en riesgo de presentar osteoartritis de rodillas cuantificados mediante resonancia magnética y tiempo de relajación en T2. Seguimiento a 2 años**

Ca:___ No:__:__:__:

Co:___ No:__:__:__:

No. Expediente:__:__:__:__:__:__ Fecha:__:__:__:__:

Nombre _____ Tel _____

Domicilio:_____

Edad_____ Fecha de nacimiento:__:__:__:__:__ Sexo: Masc:__: Fem:__

Lugar de Origen:_____

Estado Civil: Soltero:__: Casado:__: Divorciado:__: Viudo:__: UL:__:

Nivel socioeconómico (Asignado por Trabajo Social del INR): __:

Tabaquismo: sí:__: no:__: Desde cuando:_____ No. Cigarros/día:_____

Alcoholismo: sí:__: no:__: Desde cuando:_____ Intensidad (copas/semana)_____

Menopausia: si __: no: __: (Ausencia de menstruación por >12 meses consecutivos)

Especificar tiempo _____

ESCOLARIDAD

Sin estudios :__:

Primaria completa :__: incompleta :__:

Secundaria completa :__: incompleta :__:

Bachillerato completo :__: incompleto :__:

Superiores (tipo) _____ completo :__: incompleto :__:

Otros (tipo) _____ completo :__: incompleto :__:

OCUPACION

Actual _____ Inicio (Año) _____

Previa _____ Inicio (Año) _____

Previa _____ Inicio (Año) _____

TRAUMATISMOS

Traumatismos frecuentes de rodilla si :__: no: __:

Antecedentes previos de daño articular si: __: no: __: cual : _____

Tratamiento empleado para los casos anteriores _____

Actividad deportiva deporte actual si: __: no: __: cual _____

Inicio: __: __: __: __: Regular: __: Irregular: __: Veces/semana 1 2 3 4 5 6 7

Deporte anterior si: __: no: __: cual _____ Inicio : __: __: __: __:

Suspensión : __: __: __: __: Regular: __: Irregular: __: Veces/semana 1 2 3 4 5 6 7

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Diabetes _____ Tx. Duración _____

Hipertension _____ Tx. Duración _____

Cardiopatía _____ Tx. Duración _____

Cancer _____ Tx. Duración _____

Elaboró: _____

Anexo 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a de de 2012.

A Quien Corresponda:

Por medio de la presente informo que he dado mi consentimiento en forma libre, voluntaria y sin presión alguna para participar en el trabajo de investigación: **“Medición de la progresión de los cambios en el cartílago articular de una cohorte de individuos en riesgo de presentar osteoartritis de rodillas cuantificados mediante resonancia magnética y tiempo de relajación en T2. Seguimiento a 2 años”** a cargo del Dr. Salvador Israel Macías Hernández, que se realiza en el Servicio de Rehabilitación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Previamente, se me ha explicado que es posible que los hijos de personas que padecen Osteoartritis tengan cambios en las rodillas que aumentan el riesgo de padecerla en comparación con los hijos de personas que no tienen osteoartritis.

Entiendo que lo que se busca con este estudio es dar un seguimiento para determinar qué cambios ha presentado el cartílago de mi rodilla a lo largo de un año. Esto, con el objetivo de saber si las características del cartílago que se encontraron en la resonancia previa han evolucionado hacia una Osteoartritis. Entiendo que para esto, es necesario que me realicen una nueva resonancia magnética de las rodillas. Comprendo que como beneficio puedo conocer el estado actual de mis rodillas y que los riesgos son mínimos, tales como la formación de un pequeño moretón en el brazo después de la toma de muestra de sangre.

Se me comentó también que todo este procedimiento no tiene ningún costo para mí y entiendo que con los resultados de ésta investigación se conocerá mejor a la enfermedad y los componentes que la desencadenan. También se me explicó que es posible que guarden una parte del material hereditario que se obtenga de la sangre, porque es posible que después estudien otros factores que en este momento no pueden ser analizados.

Asimismo, se me ha explicado que me es posible solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación, que estoy en libertad de negarme a participar en el presente estudio y, que en ese caso, la atención que recibo en esta Institución no cambiará.

Nombre

Firma

Nombre del investigador

Firma