

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
ENDOCRINOLOGIA

DENSIDAD MINERAL OSEA EN FAMILIARES EN PRIMER
GRADO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DR. FAUSTO MIGUEL GONZALEZ VILLAGRAN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN ENDOCRINOLOGIA



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ.
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN.



DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZÁLEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA.

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ.
ASESOR DE TESIS.

DR. FAUSTO MIGUEL GONZÁLEZ VILLAGRÁN.
RESIDENTE DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA.

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
I.N.A.M.



AGRADECIMIENTOS

DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZÁLEZ por su paciencia y sabios consejos

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ con agradecimiento eterno por su apoyo incondicional

NAYELI JIMENEZ SAAB. Con amor y por su paciencia

RESUMEN

Antecedentes: La densidad mineral ósea (DMO) está regulada predominantemente por influencias genéticas que determinan entre el 75 y el 80% de la variación interindividual de la masa ósea; estos datos estadísticos se basan en estudios realizados en gemelos monocigotos que muestran una concordancia mucho más estrecha de la DMO que los gemelos dicigotos. Las influencias genéticas sobre masa ósea también se han demostrado en estudios clínicos en los que se observa: 1) disminución de la DMO en hijos de mujeres osteoporóticas cuando son comparados con sus controles, 2) disminución de la DMO tanto en hombres y mujeres , parientes en primer grado de pacientes con osteoporosis (OP) y 3) disminución de la DMO en mujeres perimenopáusicas que tienen una historia familiar de fractura de cadera. **Objetivo:** Medir la DMO en personas con antecedentes familiares de osteoporosis y comparada con la de aquellos que no tienen estos antecedentes. **Material y Métodos:** Estudio observacional, transversal, comparativo y abierto. Se incluyeron hombres y mujeres entre 30 y 40 años y se dividieron en 3 grupos: GRUPO 1: hijos de pacientes con densitometría ósea (DTX) normal, GRUPO 2: hijos de pacientes con osteopenia diagnosticada por DTX y GRUPO 3: hijos de pacientes con OP diagnosticada por DTX. A todos los sujetos seleccionados se les midió la DMO en columna lumbar (L1 a L4), en cadera total y en cuello de fémur. **Resultados:** Se estudiaron un total de 137 pacientes (padres e hijos), de los cuales 81 personas (hijos) fueron divididos de acuerdo a la DMO de los padres quedando conformados los grupos de la siguiente forma: GRUPO 1 de 12 pacientes , 4 hombres (33.33%) y 8 mujeres (66.66%) con una edad promedio de 33.91 años, con DMO lumbar promedio de 1.033 g/cm², DMO de cadera total de 0.999g/ cm² y DMO de cuello de fémur de 0.892 g/ cm². Grupo 2: de 48 personas, 9 hombres /18.75%) y 39 mujeres (77.08%) con edad promedio de 34.79 años, con DMO promedio en columna lumbar de 1.028 g/ cm², DMO en cadera total de 0.969 g/ cm² y DMO de cuello de fémur de 0.846 g / cm². Grupo 3 de 21 pacientes, con edades promedio de 34.9 años. 7 hombres (33.33%) y 14 mujeres (66.66%), con DMO en columna lumbar de 0.917 g / cm², DMO de cadera total de 0.913 g/ cm² y DMO en cuello de fémur de 0.823 g/ cm² . Se comparó la DMO entre los diferentes grupos usando t de student de 2 colas, se encontró diferencia con significancia estadística al comparar la DMO de hijos de pacientes osteopénicos con hijos de pacientes osteoporóticos en columna lumbar con una p= 0-0001 y en hijos de pacientes normales con hijos de pacientes osteoporóticos en columna lumbar con una P = 0.001. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la DMO de cadera y cuello de fémur, con la prueba de t en ninguno de los grupos estudiados. **Conclusiones:** Los hijos de los pacientes osteopénicos y osteoporóticos tienen una DMO significativamente menor en columna lumbar que los que carecen de este antecedente familiar. La disminución de la DMO se encontró únicamente localizada a dicha zona sin evidencia de afectación de la DMO de cadera y cuello de fémur en ningún grupo.

INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y METODOS.....	3
III. RESULTADOS.....	4
IV. DISCUSION.....	6
V. CONCLUSIONES.....	8
VI. TABLAS.....	9
VII. GRAFICAS.....	12
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	15

INTRODUCCIÓN.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por un deterioro en la microarquitectura ósea, que incrementa su fragilidad y el riesgo de fractura; su prevalencia en México es del 19% y tiene un patrón común de presentación en mujeres posmenopáusicas, pues afecta más del 40% de ellas (1). La osteoporosis puede ser resultado de uno de 3 mecanismos patogénéticos o de una mezcla de ellos. Los mecanismos descritos son:

- 1) Falla para alcanzar el pico óptimo de masa ósea. La capacidad para alcanzar una masa ósea óptima al final de las fases de formación y consolidación depende principalmente de factores genéticos, aunque también influyen aspectos del estilo de vida como la ingestión de calcio y a actividad física.
- 2) Aumento en la resorción ósea: la deficiencia de esteroides sexuales, específicamente de estrógenos, es el factor que más frecuentemente se identifica cuando el aumento en la resorción ósea es el factor causal de la osteoporosis.
- 3) Inadecuada formación ósea: la cantidad de hueso formado durante cada ciclo de remodelación disminuye con la edad en ambos sexos, así que el envejecimiento es uno de los factores más frecuentemente relacionados con la inadecuada formación ósea.

De todos los factores que pueden influir en el descenso de la masa ósea, los factores genéticos son los más importantes, ya que determinan el pico óptimo de la masa. Un sistema óseo difícilmente tendrá problemas de osteoporosis si en su fase de formación y consolidación alcanzó un densidad mineral alta. Por el contrario, si la densidad mineral alcanzada por un esqueleto es baja, cuando se someta a etapas de aumento de resorción o de inadecuada formación, rápidamente la masa ósea descenderá a niveles en los que el riesgo de fractura es alto.

Los factores genéticos explican alrededor del 75 al 80% de la variación interindividual de la masa ósea, como lo demuestran estudios en gemelos monocigotos, en los que se observa una concordancia mucho más estrecha en la densidad mineral ósea (DMO) que en gemelos dicigotos (2). En estudios realizados en grandes grupos de familias se determinó que existe una gran correlación en la DMO de ambos padres con la de sus hijos (2). En otros estudios se determinó 3.8 veces más riesgo en hijos varones de tener DMO baja, si el padre tiene osteoporosis y de 5.1 veces más en las hijas, cuando la madre es la que tiene osteoporosis . La influencia de los factores genéticos sobre la masa ósea también ha sido demostrada en otros estudios clínicos, como en los que se demuestra la disminución de la DMO en hijos de mujeres osteoporóticas si se comparan con sus controles, así como disminución de la DMO tanto en hombres y mujeres con parientes en primera grado con OP y una disminución de la DMO en mujeres perimenopáusicas que tienen una historia familiar de fractura de cadera.

En la actualidad no se han podido aún definir con exactitud los genes involucrados en la regulación de la masa ósea; los resultados de algunos estudios realizados en grandes familias son consistentes con un modelo en el que la masa ósea está bajo el control de varios genes, con relativamente poco efecto y no necesariamente bajo el control de pocos genes con un gran efecto; los genes potencialmente involucrados en la OP son el receptor de vitamina D (VDR), el receptor de estrógenos (ER), el gen de la colágena tipo 1 (COLIA1 Y COLIA2).

Es importante conocer en nuestra población la influencia de los factores genéticos sobre la masa ósea, por tal motivo el objetivo de este trabajo es estudiar la DMO de hijos e hijas de pacientes con OP y en un grupo control constituido por sujetos que no tengan antecedentes familiares de este padecimiento. Estos estudios favorecerán el establecimiento de políticas de salud, tanto en el diagnóstico y como en el tratamiento de la OP.

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio observacional, transversal, comparativo y abierto. En una primera fase del estudio se captaron pacientes a los que se les hubiera realizado un estudio de densitometría ósea en el Servicio de Endocrinología; los pacientes se clasificaron en 3 grupos: con DMO normal, con osteopenia y con osteoporosis, según la clasificación de la OMS. Si los pacientes tenían hijos entre 30 y 40 años, se solicitó la participación de sus hijos en el estudio. Previa autorización de los pacientes, se contactó telefónicamente con sus hijos y se les invitó a participar en el estudio; una vez que firmaron su aceptación se citaron en el servicio de Endocrinología para la realización de una densitometría ósea.

El día de la cita, se interrogó y revisó a los sujetos seleccionados para corroborar que tuvieran una edad entre 30 y 40 años y no presentarían ningún criterio de exclusión: enfermedades que contribuyan o expliquen la disminución de la DMO (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, artritis reumatoides, lupus eritematoso sistémico, anorexia nervosa), ingestión prolongada de glucocorticoides u otros fármacos que reducen la masa ósea (anticonvulsivantes, análogos de GnRH, etc).

La densitometría ósea se realizó con un densitómetro QDR 4500 Elite y se realizó densitometría lumbar y de cadera.

Los sujetos estudiados se dividieron en 3 grupos. El grupo 1 se conformó con los hijos de los pacientes con densitometría normal, el grupo 2 se integró con los hijos de los pacientes con diagnóstico de osteopenia (Puntaje T de -1 a -2.4) y el grupo 3 con los hijos de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis (puntaje T de -2.5 o menor).

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.

El cálculo de la muestra de pacientes fue realizado con base en la prevalencia de la osteoporosis (19%) y a la predominante influencia de los factores genéticos en la ganancia en la densidad ósea. Aplicando a esto una fórmula de estimación de proporción de una población, con un intervalo de confianza de 0.95 y margen de error del 5%, resultó un tamaño de muestra de 120 pacientes. En el momento de la elaboración de este trabajo se empleó una muestra parcial de 81 pacientes.

Las variables que se analizaron fueron género, edad, IMC y la densidad mineral ósea de la región lumbar, de cadera total y de cuello de fémur.

Todos los datos fueron captados en el programa Excel, se calcularon promedios y desviaciones estándar de cada una de las variables. Las densidades minerales de columna, cadera total y cuello de fémur de ambos grupos, se compararon con t de student no pareada.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 137 sujetos, de los cuales, 56 de ellos constituyeron el grupo de padres a los que se les realizó estudio de densitometría. 8 sujetos tuvieron una DMO normal (n=8 mujeres), 35 tuvieron un resultado compatible con osteopenia (9 hombres y 26 mujeres) y en 13 se hizo diagnóstico de osteoporosis (4 hombres y 9 mujeres). El promedio de edad de los pacientes con DMO normal fue de 57.85 ± 7.43 años y de 61.62 ± 7.27 años en los pacientes con osteopenia; los pacientes con osteoporosis tuvieron una edad promedio de 63.07 ± 4.36 años (tabla 1).

Ochenta y un pacientes integraron la población de hijos que al clasificarlos de acuerdo a la DMO de sus padres quedaron distribuidos de la siguiente forma:

Grupo 1 (hijos de padres con DMO normal): 12 sujetos (4 hombres y 8 mujeres)

Grupo 2 (hijos de padres con osteopenia): 38 sujetos (9 hombres y 29 mujeres)

Grupo 3 (hijos de padres con osteoporosis): 21 sujetos (7 hombres y 14 mujeres).

La edad promedio para el grupo 1 fue de 33.91 ± 3.31 años, para el grupo 2 de 34.79 ± 3.24 años y para el grupo 3 de 34.90 ± 3.04 años. El peso para cada grupo fue, para el grupo 1 de 68.91 ± 10.57 k, para el grupo 2 de 68.12 ± 12.34 k y para el grupo 3 de 66.52 ± 17.46 k. También se determinó el IMC para el grupo 1 de 27.08 ± 3.66 K/m², el grupo 2 con IMC de 28.16 ± 4.52 k/m², y para el grupo 3 con 28.05 ± 5.45 k/m² (Tabla 2). No hubo diferencia estadísticamente significativa en estas variables entre los diferentes grupos.

La DMO promedio en los padres con densitometría normal $1.011 \pm .039$ g/cm² en columna lumbar, en cadera total fue de 0.933 ± 0.50 g/cm² y en cuello de fémur de $0.796 \pm .089$ g/cm²

La DMO promedio en los padres con osteopenia fue de $0.897 \pm .085$ g/cm² en columna lumbar, de $0.891 \pm .127$ g/cm² en cadera total y en cuello de fémur de 0.748 ± 0.108 g/cm².

Los padres con osteoporosis tuvieron una DMO promedio $0.759 \pm .145$ g/cm² en columna lumbar, en cadera total de 0.825 ± 0.133 g/cm² y en el cuello de fémur de 0.680 ± 0.108 g/cm². Los valores de la densitometría ósea de los hijos fueron las siguientes:

En el grupo 1 la densidad lumbar fue de 1.033 ± 0.066 g/cm², la densidad de cadera total de $0.999 \pm .088$ g/cm² y de cuello de fémur de 0.892 ± 0.101 g/cm².

En el grupo 2 la densidad lumbar fue de 1.028 ± 0.104 g/cm², en cadera total de $0.969 \pm .118$ g/cm² y en cuello de fémur de 0.846 ± 0.106 g/cm².

En el grupo 3 la densidad lumbar fue de 0.917 ± 0.102 g/cm², en cadera total de 0.913 ± 0.133 g/cm² y en cuello de fémur de 0.823 ± 0.113 g/cm². Estos resultados se muestran en la tabla 3.

Al analizar la DMO en estos 3 grupos se obtuvo diferencia estadísticamente significativa al comparar la DMO lumbar del grupo 3 con la DMO lumbar del grupo 1 y del grupo 2, ya que la DMO lumbar es evidentemente más baja en el grupo de hijos de padres con osteoporosis ($p = 0.0001$). En las gráficas 1 puede observarse la diferencia que existe en la DMO de la región lumbar en los diferentes grupos.

No hubo diferencia significativa cuando se compararon la DMO de cadera total y cuello de fémur en los 3 grupos (tabla 3). En la gráfica 2 y en la 3 puede apreciarse la diferencia que hay en la DMO de estas 2 regiones en los 3 diferentes grupos, sin embargo como ya se mencionó esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se realizó un segundo análisis después de incluir en un solo bloque a los pacientes del grupo 1 y del grupo 2 y compararlo con los pacientes del grupo 3. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mediciones de columna lumbar ($p= 0.00002$) y en las de cadera total ($p= 0.04$) cuando se realizó esta comparación. En la DMO del cuello de fémur también se encontró diferencia pero ésta no tuvo significado estadístico.

DISCUSION

En estudios clínicos, previamente realizados por Pockok y Slemade, que analizan el grado de mineralización ósea en sujetos normales, se ha demostrado una concordancia positiva en la formación y cantidad de masa ósea alcanzada entre los 30 y 40 años de edad, con la de los padres de estos mismos sujetos. Esto hallazgos sugieren la existencia de uno o varios factores genéticos en el mantenimiento y regulación del estado óseo. Otros estudios de DMO, también realizados por estos y otros investigadores, y llevados a cabo en hijos de mujeres con osteoporosis primaria, han mostrado densidades minerales menores al compararlas con las de hijos de mujeres sin OP.

Con todo lo anteriormente observado, empezaron a diseñarse estudios que analizaran el efecto de algunos genes candidatos, es decir de genes que pudieran estar implicados en la regulación ósea. Aunque los resultados son controvertidos, ya que pueden variar dependiendo de la población estudiada y por la influencia de factores externos sobre la masa ósea, ya se han logrado establecer vínculos entre diferentes genes y el pico de masa ósea alcanzado y en consecuencia con la susceptibilidad para desarrollar osteoporosis. Se ha concluido que los factores genéticos explican cerca del 75 a 85% de la variación interindividual de la masa ósea, en donde existen una gran cantidad de genes implicados en la regulación, remodelación y mantenimiento de la masa ósea, En nuestro estudio se realizó determinación de DMO en hijos de pacientes con osteoporosis y en un grupo de personas sin el antecedente familiar de la enfermedad, para conocer el grado de afectación mineral y correlacionar nuestras observaciones con estudios previos, con el fin de implementar medidas tempranas y terapéuticas de la enfermedad.

Se pudo concluir que existe verdaderamente un grado menor de mineralización ósea en los hijos de pacientes con osteopenia y con osteoporosis, que en aquellos en los que sus padres no cuentan con la enfermedad; el diagnóstico en los padres se corroboró por densitometría para tener la seguridad del antecedente familiar presente o ausente en nuestro grupo. Observamos que la disminución en la densidad mineral ósea fue de manera selectiva a nivel de columna lumbar obteniéndose una $P = 0.0001$, sin disminución estadísticamente significativa a nivel de cadera o de cuello de fémur.

Con los resultados obtenidos podemos asegurar que la osteoporosis tiene una base genética por lo que es importante tomar en cuenta, que toda persona con el antecedente familiar de osteoporosis debe ser sometida a tamizaje temprano una vez que haya alcanzado su pico máximo óseo (30 a 40 años de edad). En sujetos más jóvenes con historia familiar de osteoporosis se puede recomendar una mayor ingestión de calcio en la dieta y programas de ejercicio, que como sabemos, influyen en una mayor ganancia de masa ósea. Estas medias aplicadas a largo plazo pueden disminuir la morbimortalidad y las complicaciones asociadas con la osteoporosis.

Es importante continuar con estudios que analicen la influencia de los factores genéticos en el desarrollo de la masa ósea. En este estudio se podría incrementar el tamaño de la muestra y se podría hacer un análisis diferencial del efecto de los factores genéticos sobre hombres y sobre mujeres o bien evaluar la influencia genética paterna y materna también en forma diferencial.

CONCLUSIONES:

En el estudio realizado en hijos con antecedente familiar de osteoporosis y en aquellos sin el antecedente familiar, podemos concluir:

1. Los hijos de pacientes con osteopenia y osteoporosis tienen una densidad mineral ósea menor que los hijos de pacientes con densidad mineral ósea normal.
2. Esta disminución predomina en la región lumbar ($p = 0.0001$).
3. Cuando se analizan en forma conjunta los hijos de paciente con DMO normal con los hijos de pacientes osteopénicos y se comparan con los hijos de pacientes osteoporóticos, la disminución de la densidad mineral ósea se hace más evidente en la columna lumbar y también en cadera.

TABLA 1 PADRES

Características	DMO normal	DMO -1.0 a -2.4	DMO > -2.5
Fem (M), Masc (H)	8 (n = 8 M)	35 (n= 9 H y 26 M)	13 (4 H y 9 M)
Edad (años)	57.87 ± 7.43	61.62 ± 7.27	63.07 ± 4.36
IMC K/m ²	30.95 ± 5.22	30.35 ± 4.36	32.50 ± 6.20
DMO lumbar g/cm ²	1.011 ± 0.039	0.897 ± 0.085	0.759 ± 0.145
DMO cadera g/cm ²	0.933 ± 0.050	0.891 ± 0.127	0.825 ± 0.133
DMO cuello fémur	0.796 ± 0.089	0.748 ± 0.108	0.680 ± 0.108

IMC : Índice de masa corporal, DMO: Densidad mineral ósea

TABLA 2 HIJOS

Características	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Fem (M), Masc (H)	12 (n= 4 H y 8 M)	48 (n= 9 H y 39 M)	21 (n = 7 H y 14 M)
Edad (años)	33.91 ± 3.31	34.79 ± 3.24	34.90 ± 3.048
IMC K/m ²	27.085 ± 3.66	28.16 ± 4.52	28.05 ± 5.45

IMC: Índice de masa corporal.

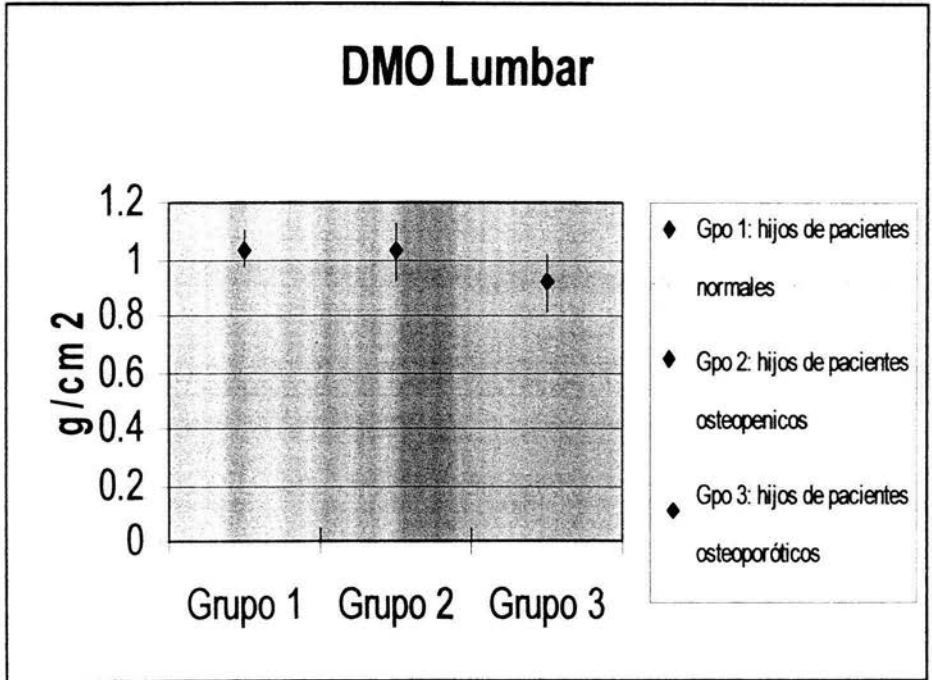
TABLA 3 RESULTADOS

	DMO lumbar	DMO cadera total	DMO Cuello Femur	Valor de p
Grupo 1	1.03 ± 0.06 **	0.99 ± 0.08	0.89 ± 0.1	
Grupo 2	1.02 ± 0.1 *	0.96 ± 0.11	0.84 ± 0.10	
Grupo 3	0.91 ± 0.1 * **	0.91 ± 0.13	0.82 ± 0.11	* p = 0.0001

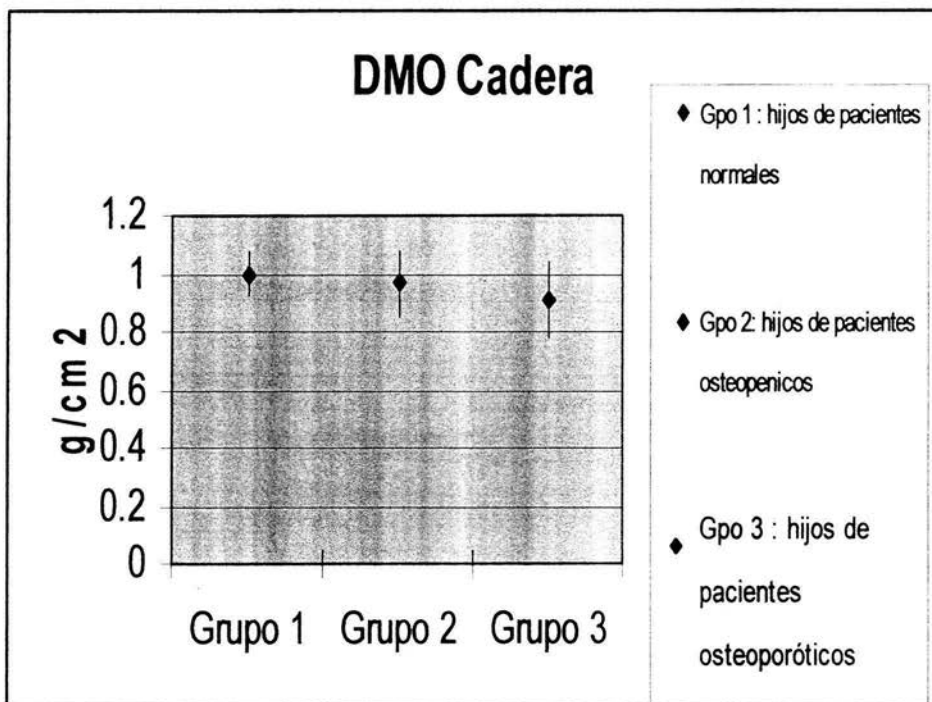
** P = 0.0014

DMO : Densidad mineral ósea.

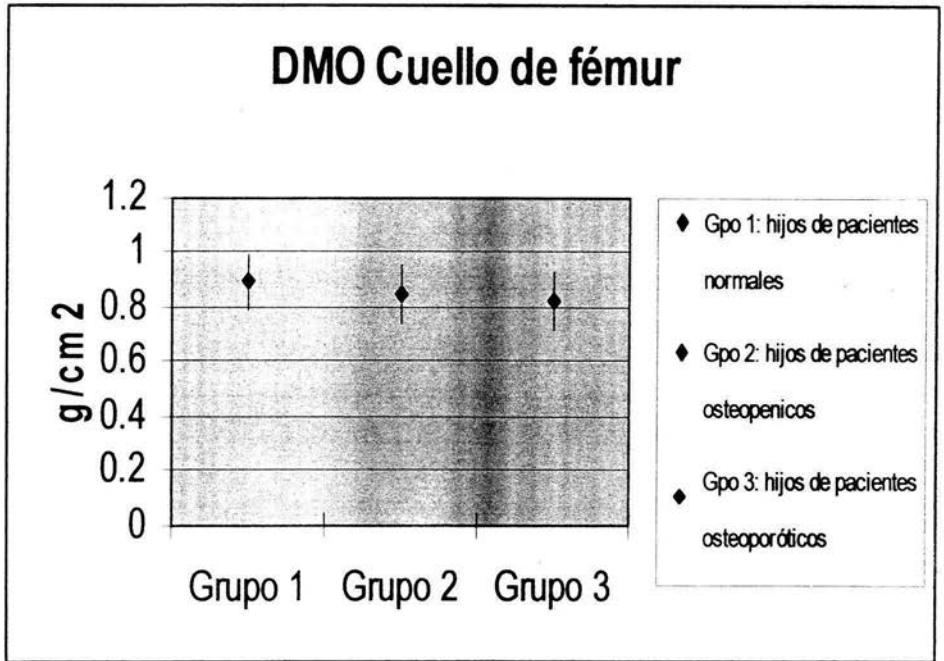
GRAFICA 1



GRAFICA 2



GRAFICA 3



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Compston J. E, Cooper C, Kanis J.A. Fortnightly Review: Bone densitometry in clinical practice, British Medical Journal, 1995, Vol 310 (6993) 1507-1510.
- 2.- Ralston, S.H. The genetics of osteoporosis, QJM 1997, Vol 90 (4), 247-251.
- 3.- Karasik D, Cupples L.A, Hannan M.T, Kiel D.P. Age, gender, and body mass effects on quantitative trait loci for bone mineral density: The Framingham study, Bone, 2003;33:308-316.
- 4.- Asociación Mexicana de metabolismo óseo y mineral, Consenso Mexicano de Osteoporosis, Revista de Investigación clínica, 2001;53:5:469-495.
5. Mendoza Romo M.A, Escalante Pulido J.M. Martínez Zuñiga R. Ramírez Arriola M.C. Osteoporosis en Mexicanos mayores de 40 años, Rev Med IMSS, 2003;41 (3), 193-202.
- 6.- Baudoin C, Cohen-Solal, J. Beaudreuil. Genetic and environmental factors affect bone density variantes of familias of men and women with osteoporosis. The Journal of endocrinology and metabolism, 2002;87 (5), 2053-2059.
- 7.- Emma E, Hobson and Stuart H. Ralston. Role of genetic factors in the pathophysiology and mangement of osteoporosis, 2000, Clinical Endocrinology 54: 1-9.
- 8.- Delezé M. Epidemiology of osteoporosis in México, Bone, 2001: 29 No.3, 294-313.
- 9.- Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Jeandel C, Pourel J. Environmental and genetics factors affecting bone mass. Arthritis and reumatismo 1995, Vol 38(1), 61-67.
- 10.- Bilezikian, J.P. Osteoporosis in men. The Endocrine Society, 1999, Vol 84(10). 3431-3434.