



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

Caracterización demográfica, clínica y bioquímica de adultos jóvenes con densidad mineral ósea extremadamente baja (T/Z - Score <-4). Comparación con un grupo con T/Z-Score de -2.5-3.9.

Para obtener el Grado de: Médico Endocrinólogo

Alumno: Maria Elena Romero Ibarquengoitia

Tutores: Alfredo Reza Albarrán

Sergio Hernández Jiménez

México., D.F.

2014



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

Caracterización demográfica, clínica y bioquímica de adultos jóvenes con densidad mineral ósea extremadamente baja (T/Z - Score <-4). Comparación con un grupo con T/Z-Score de -2.5-3.9.

Firma del Tutor Dr Alfredo Reza Albarrán

Firma del Tutor Dr Sergio Hernández Jiménez

Firma del Profesor titular Dr Alfredo Reza Albarrán

Firma del Alumno Maria Elena Romero Ibarquengoitia

Caracterización demográfica, clínica y bioquímica de adultos jóvenes con densidad mineral ósea extremadamente baja (T/Z - Score <-4). Comparación con un grupo con T-Score de -2.5-3.9.

ÍNDICE

1. Resumen	Página 4
2. Introducción	Página 5
3. Marco teórico	Página 5
4. Definición del Problema	Página 11
5. Justificación	Página 11
6. Hipótesis	Página 12
7. Objetivo General	Página 12
8. Objetivo Específico	Página 12
9. Objetivo secundario	Página 12
10. Material, Métodos y Análisis Estadístico	Página 12
11. Resultados	Página 16
12. Discusión	Página 33
13. Conclusión	Página 37
14. Bibliografía	Página 37

1. RESUMEN

La osteoporosis es un problema de salud asociada a alta incidencia de fracturas. Esta entidad es ampliamente caracterizada en mujeres postmenopáusicas, con escalas de riesgo y planes de manejo bien estructurados. Sin embargo, en población joven no existen muchos estudios donde se describan las características clínicas, bioquímicas y terapéuticas que conlleva dicha entidad. Existe menos información sobre las características de pacientes jóvenes con densidad mineral ósea muy baja (DMO) (T/Z score < -4). El Riesgo de fractura no está bien establecido en esta población. No se sabe si la densidad mineral ósea muy baja determina mayor presencia de fracturas o si éstas dependen de otros factores tanto fisiológicos (pico de masa ósea) como fisiopatológicos (fármacos, enfermedades genéticas y enfermedades metabólicas), por lo que el presente estudio tuvo como objetivo determinar las características demográficas, clínicas y bioquímicas de pacientes con T/Zscore <-4, compararlas con un grupo de T/Z score -2.5 a -3.9, determinar cuáles fueron los factores asociados a una DMO muy baja y qué factores se asociaron a fracturas.

MATERIAL y METODOS: Estudio transversal, retrolectivo, observacional de 44 pacientes con T/Zscore <-4 y 89 pacientes con T/Zscore <-2.5 a -3.9 de 18-40 años obtenidos a través de la revisión de densitometrías y expedientes correspondiente al periodo 2000-2014. Se realizó estadística descriptiva, regresión logística binaria, correlación de Pearson, correlación intraclase y curvas ROC.

RESULTADOS: La osteoporosis secundaria a fármacos y enfermedades constituyeron la principal etiología de ambos grupos. Los fármacos más frecuentes usados fueron esteroides, omeprazol y anticonvulsivos. Los factores que se asociaron a una DMO más baja (T/Zscore <-4) fueron el uso de esteroides, IMC<18.5 e hipogonadismo. Las fracturas se asociaron a factores independientes de DMO, los más importantes fueron: hipogonadismo, diabetes por Cushing y el tabaquismo. El 50% de los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento farmacológico.

CONCLUSIÓN: La osteoporosis en jóvenes es una entidad menos caracterizada que la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Se presenta una de las series más grandes de pacientes con T/Zscore <-4 que se compara con un grupo de T/Zscore <-2.5 a -3.9. Las principales causas asociadas a DMO muy baja fueron: IMC<18.5, uso de esteroides e hipogonadismo. La suspensión del fármaco, manejo de enfermedad primaria, así como la suplementación de calcio y vitamina D. Son los pilares de tratamiento para tener un mejor pronóstico.

1. INTRODUCCIÓN

La densidad mineral ósea (DMO) baja es una patología frecuente que constituye un problema de salud importante que conlleva a osteoporosis y subsecuentemente incrementa el riesgo de fracturas. Ésta entidad es bien caracterizada en mujeres postmenopáusicas donde existen un abordaje y tratamiento bien estructurado. Sin embargo, en población joven no existen muchos estudios donde se describan las características clínicas, bioquímicas y terapéuticas que conlleva dicha entidad. Existe menos información sobre las características de pacientes jóvenes con densidad mineral ósea muy baja (T score < -4). Por lo que la presente tesis trata de describir dichas características, así como factores asociados a riesgo de fractura.

2. MARCO TEÓRICO

La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente en humanos, representando un problema de salud pública importante (1). Se caracteriza por ser una enfermedad sistémica del esqueleto en el que hay densidad mineral ósea baja, deterioro en la microarquitectura ósea que lleva a fragilidad ósea y aumento en el riesgo de fractura (2). La incidencia anual de fractura sobrepasa el riesgo anual de infarto agudo al miocardio, EVC y cáncer de mama en mujeres mayores de 30 años (3) Los sitios más frecuentemente fracturados son columna vertebral, fémur proximal, muñeca y húmero. Las fracturas de cadera se asocian a un incremento de 8.6 a 36% de mortalidad en un año con una mortalidad mayor en hombre que en mujeres. Adicionalmente las fracturas de cadera incrementan 2.5 veces el riesgo de fractura en otros sitios (1).

En mujeres postmenopáusicas es una entidad bien caracterizada, en donde el aumento en el recambio óseo asociado a la deficiencia de estrógenos constituye el principal componente fisiopatológico. En esta población la osteoporosis se define como una densidad mineral ósea (DMO) menor a dos y medio desviaciones estándar de la población adulta joven (T score \leq -2.5) (1,4, 6). La presencia de densidad mineral ósea baja y fractura previa son indicaciones de tratamiento. Si se presentan 2 fracturas por fragilidad se define como osteoporosis extrema (7) Existen otros factores como la edad, factores clínicos de riesgo que modulan el riesgo de fractura. Actualmente guías internacionales recomiendan utilizar el FRAX (que calcula probabilidades de fractura a 10 años) para la toma de decisiones de iniciar tratamiento en hombres y mujeres mayores de 50 años (5-7).

En niños y adolescentes se ha definido como una densidad mineral ósea menor a 2 desviaciones estándar para la edad (Z score < -2) (11) y se recomienda que la fragilidad ósea no sea

diagnosticada en base a la DMO baja, si no que requiere la presencia de fracturas por bajo trauma (12).

En hombres la definición de osteoporosis se define en base a la consideración en mujeres postmenopáusicas como una T score < -2.5. Sin embargo, este valor puede subestimar pacientes en riesgo, se sugiere valorar factores como: historia familiar de fractura, fractura previa a los 50 años, osteoporosis secundaria, medicamentos, factores antropométricos, etc. Puede existir así también osteoporosis en pacientes con una densidad mineral con T score > -2.5 si reportan fractura (13).

2.1 Definición de osteoporosis en jóvenes

En contraste con los niños y sujetos viejos/ mujeres postmenopáusicas, el diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en adultos jóvenes (18-50 años) permanece poco definido. La dificultad radica en diferenciar entre adultos jóvenes sanos con DMO baja resultado de una masa ósea pico baja para la complejión, tiempo de pubertad, factores genéticos, ambientales y de crecimiento que no representan necesariamente una condición patológica, de aquellos que verdaderamente tienen osteoporosis con fragilidad ósea, resultado de una alteración en el remodelamiento óseo durante el crecimiento o después del mismo. Esto último generalmente se asocia a un estado patológico crónico, pero también puede estar asociado a una causa genética o idiopática. La distinción entre estas dos situaciones puede ser difícil dado que el 30% de las mujeres y 50% de los hombres se fracturan durante la niñez y la adolescencia, generalmente traumática pero rara vez múltiple (14). Estos factores se asocian a disminución en la adquisición de la masa ósea y una menor masa pico que los sanos sin un mecanismo fisiopatológico definido (15). En dicho contexto sería inapropiado realizar una densitometría en búsqueda de causas secundarias en la mayoría de los jóvenes que se hayan fracturado al menos que las circunstancias como bajo trauma, múltiples fracturas y el sitio de fracturas (como vertebrales) parecieran inusuales (14).

La literatura recomienda que mientras que el pico óseo no se haya alcanzado, la definición de osteoporosis a través de T-score no puede ser usada. La definición de densidad mineral ósea en niños y adolescentes ha sido definida por una Z-score debajo de -2, esta definición pudiera extenderse hasta los 20 años si hay retraso en la pubertad ocasionada por algunas enfermedades de la infancia (14). En el caso de los adultos jóvenes T y Z -score deben de ser iguales. En una serie de 65 pacientes jóvenes con osteoporosis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se mostró una correlación lineal casi perfecta de T y Z score ($r=0.999$) (16, 17). Sin embargo, la sociedad clínica de densitometría desde el 2007 ha sugerido utilizar Z-score para definir "masa ósea baja" en mujeres jóvenes premenopáusicas (18). En congruencia con la organización mundial de la salud, autores han preferido mantener la definición de

osteoporosis en jóvenes adultos en base a T-score, al menos que haya evidencia de crecimiento. Por lo que se define como osteoporosis en un adulto joven una T- score menor a -2.5 en columna o cadera (14).

Cabe mencionar que la relación entre densidad mineral ósea y riesgo de fracturas no está bien establecida en adultos jóvenes, por lo que la utilización de herramientas predictivas como FRAX no está validada.

2.2 Prevalencia de Osteoporosis en jóvenes

De acuerdo a esta definición la prevalencia de osteoporosis en jóvenes entre 30-40 años es de 0.3- 0.5% (19). La prevalencia de osteoporosis /fragilidad ósea incrementa a 15-50% en pacientes con enfermedades como: enfermedad celiaca, fibrosis quística, diabetes, artritis reumatoide, anorexia, etc (14).

Sin embargo la prevalencia de pacientes con DMO muy baja (z score < -4) es muy raro, por lo que sus características sólo se ha reportado en casos aislados (20-22).

2.3 Fisiopatología de la osteoporosis en jóvenes.

El contenido mineral óseo se duplica entre los 8-18 años, mientras que la densidad mineral ósea volumétrica se mantiene constante. Esta acumulación en la masa ósea permite un aumento en el tamaño óseo (diámetro) y grosor cortical a través de aposición periosteal (modelamiento) y en menor extensión debido a la formación trabecular y engrosamiento (23). Mientras, las superficies endostiales presentan remodelamiento y modelamiento para adquirir a los 20 años la masa ósea, geometría y microestructura del esqueleto adulto (24). Por lo que la masa ósea pico es el mayor determinante de la fuerza y fragilidad ósea durante la vida. El incremento del diámetro y masa en los hombres en crecimiento ocurre aproximadamente al mismo tiempo que en las mujeres pero dura más tiempo, lo que conlleva a un incremento de 10-15% más masa pico ósea y juega un papel importante en explicar porque los hombres de edad avanzada se fracturan menos que las mujeres. Sin embargo, como resultado del remodelamiento continuo, la pérdida del hueso cortical y trabecular empieza después del pico de masa ósea en ambos géneros, pero en proporciones diferentes en los huesos que soportan mayor peso y se acelera en las mujeres después de la menopausia y en los hombres ancianos (25,26).

Existe un efecto aditivo en los genes y polimorfismos que constituyen el 50-80% de la variación de la masa ósea y estructura entre individuos y que puede contribuir a algunas diferencias fenotípicas entre el esqueleto de mujeres y hombres. La expresión genética depende del medio interno y externo, así como el nivel de hormonas, particularmente gonadales, hormona de crecimiento (GH e IGF-1), la alimentación (consumo de calcio y proteínas), actividad física, estilos de vida etc. Por

lo que cualquier factor que aparezca durante el crecimiento que afecte alguno de estos parámetros, ocasionará un efecto negativo en el modelamiento y remodelamiento, la adquisición de la masa ósea y su distribución en el compartimento cortical o trabecular y por lo tanto ocasionar fragilidad ósea no solo durante el crecimiento, si no en la adultez temprana (14, 27, 28).

2.4 Causas de osteoporosis en jóvenes

La osteoporosis en jóvenes se divide en

- 2.4.1 Secundaria: Enfermedades o Medicamento
- 2.4.2 Genética
- 2.4.3 Embarazo y Lactancia
- 2.4.4 Idiopática.

2.4.1 Osteoporosis secundaria a enfermedades o medicamentos.

Algunas enfermedades crónicas e inflamatorias asociadas a osteoporosis reportadas en la literatura son las siguientes: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, nefrolitiasis, fibrosis quística, artritis reumatoide, enfermedades del sistema conectivo, mastocitosis sistémica, mala absorción, HIV, trasplante de órganos, talasemia, leucemia (14).

Las enfermedades endocrinológicas reportadas son las siguientes: diabetes tipo 1, hipovitaminosis D, hipogonadismo, anorexia nervosa, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, hiperparatiroidismo (14).

Las enfermedades neuromusculares y metabólicas reportadas son las siguientes: enfermedad de Duchén, Enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, síndrome de Marfán, alteración en el metabolismo de glicógeno, galactosemia (14).

Los medicamentos reportados asociados son los siguientes: glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivos, anticoagulantes, inhibidores de la aromatasa, ciclosporina, inhibidores de GnRH, heparina, HAART (14, 29).

En un estudio exploratorio de 63 pacientes realizado recientemente en pacientes con osteoporosis de edades entre 18-50 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición se encontró que las enfermedades más frecuentemente asociadas fueron las siguientes: artritis reumatoide (14.1%), diabetes tipo 2 (12.5%), hepatitis autoinmune (10.9%) y enfermedad de Graves (7.8%) (16, 17). Los medicamentos más frecuentemente asociados fueron: prednisona (39.1%, dosis media 37.2 ± 56 mg), omeprazol (10.9%) y antidepresivos (9.4%) (16, 17).

2.4.2 Osteoporosis asociada a enfermedades genéticas.

Se debe realizar una historia familiar de fragilidad ósea durante la valoración de pacientes jóvenes con osteoporosis, en particular los que tienen densidad mineral ósea muy baja y /o fracturas múltiples. En ausencia de causas secundarias, se debe de buscar causas autosómicas dominantes o recesivas. Existen más de 300 desórdenes monogenéticos con manifestaciones esqueléticas, incluyendo muchas asociadas con fragilidad ósea y síndrome endocrinológicos. Sin embargo las complicaciones esqueléticas no son ni las primeras ni la manifestación predominante en la mayoría de estas enfermedades (30) Tabla 1.

Trastornos monogénicos	Mutaciones genéticas	Patrón de Herencia familiar	Manifestaciones clínicas	Incidencia
Osteogénesis Imperfecta	Col alfa 1 y Col alfa2	Autosómica dominante (I-V)	Fracturas por fragilidad, deformidad ósea DMO baja	6-7 por 100 000 personas
	LEPRE 1 y CRTAP	Autosómica recesiva (II, III, VII y IX)	Dentinogénesis imperfecta	Los tipos I y IV son las formas más comunes afectando 4-5 por 100000 personas
	PPIB IX		Formas leves manifestada por DMO baja	
Hipofosfatasia	ALPL	Autosómica dominante (forma del adulto)	Defectos en la mineralización, llevando a osteomalacia	1 en 100000 en las formas severas de recién nacidos. Formas menos leves probablemente ocurren con mayor frecuencia
		Autosómica recesiva (perinatal)	Fracturas recurrente en el pie y huesos de la cadera incluyendo dolor crónico Perdida de la dentadura adulta prematuramente Dolor en articulaciones e inflamación	
Osteoporosis pseudoganglioma	LRP5(11q13.4)	Recesiva	Fracturas por fragilidad, deformidad ósea, DMO baja y ceguera parcial	Desconocido

			Un portador se puede manifestar por fragilidad ósea únicamente.	
--	--	--	-----------------------------------------------------------------	--

Tabla 1. Se muestran las causas genéticas asociadas a osteoporosis.

2.4.3 Osteoporosis secundaria a embarazo y lactancia

Existe un incremento moderado en el recambio óseo durante el embarazo. Aunque la significancia clínica de esos cambios aún permanece incierta (31). Se ha observado una disminución en la densidad mineral ósea lumbar, mientras que en huesos largos esto puede ser compensado por sobreposición periosteal y endosteal (32).

Mientras que en el embarazo hay un aumento en la absorción de calcio a nivel intestinal, durante la lactancia se regresa a la normalidad, ocasionando un compromiso en el esqueleto para compensar la necesidad de calcio asociado a la lactancia. El cuerpo se adapta incrementando la resorción ósea y reduciendo la excreción de calcio, influenciado por PTHrP y debido al estado hipoestrogenico secundario a los niveles de prolactina. La pérdida en la masa ósea, observada en los compartimientos trabeculares se restaura 6-12 meses después (32).

La osteoporosis durante el embarazo es muy rara y se presenta a nivel vertebral o transitoriamente en cadera. Se puede asociar al uso de heparina. La osteoporosis en cadera se puede asociar a dolor uni o bilateral y se puede complicar con fracturas, algunas veces espontánea. Osteoporosis después del embarazo puede llevar a fracturas vertebrales, pérdida de talla y dolor lumbar, así como a fracturas clínicas (33, 34)

2.4.4 Osteoporosis idiopática

La osteoporosis idiopática incluye aquellas causas donde se descartó hipogonadismo, alcoholismo y medicamentos. En hombres es caracterizada por ser individuos de bajo y con DMO más baja a nivel lumbar, que refleja una densidad mineral ósea trabecular y cortical menor. Los huesos largos son más delgados debido a cavidades endosteales. Las fracturas vertebrales se han asociado a un incremento en la porosidad. No existe evidencia de pérdida acelerada ósea o incremento en el recambio óseo. Por lo que la información sugiere un defecto en la formación ósea que conlleva a una disminución en la adquisición de masa ósea. Menores niveles de IGF-1 estradiol y mayores niveles de SHBG pudieran tener un papel. Existe un componente familiar y genético (35, 36).

La osteoporosis idiopática también existe mujeres pero su patofisiología es menos clara. Algunos estudios sugieren que existen corticales y trabéculas más delgadas, así como un defecto en la formación ósea. El recambio óseo y los índices de remodelación ósea son extremadamente

heterogéneos en estas mujeres. En algunas se documentaron niveles de IGF-1 más altos, sugiriendo resistencia contra el factor de crecimiento. En algunos se reportaron niveles de estradiol libre más bajos y un recambio óseo Mayor (37, 38)

2.5 Abordaje de Osteoporosis en Jóvenes.

El Abordaje consiste en la realización de una densitometría ósea dexa en pacientes con sospecha ante la evidencia de fracturas múltiples en sitios no comunes y ante la presencia de alguna enfermedad o ingesta de medicamento asociado.

Los laboratorios generales solicitados son: niveles de vitamina d, calcio, fosforo, creatinina, PTH, BH, PCR, PFH, Glucosa, HB A1c, TSH, calcio urinario de 24 hrs, anticuerpos anti-endomisio, anti-transglutaminasa , N telopéptidos y C- telopeptidos.

De manera más específica: perfil tiroideo completo, cortisol de 24 hrs, LH, FS, ferritina, triptasa, glucocerebrosidasa (14).

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La osteoporosis es un problema de salud asociada a alta incidencia de fracturas. Esta entidad es ampliamente caracterizada en mujeres postmenopaúsicas, con escalas de riesgo y planes de manejo bien estructurados. Sin embargo, en población joven no existen muchos estudios donde se describan las características clínicas, bioquímicas y terapéuticas que conlleva dicha entidad. Existe menos información sobre las características de pacientes jóvenes con densidad mineral ósea muy baja (DMO) (T/Z score < -4). El Riesgo de fractura no está bien establecido en esta población. No se sabe si la densidad mineral ósea muy baja determina mayor presencia de fracturas o si éstas dependen de otros factores tanto fisiológicos (pico de masa ósea) como fisiopatológicos (fármacos, enfermedades genéticas y enfermedades metabólicas).

4. JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis en jóvenes es una entidad clínica muy poco caracterizada. Existe muy poca información sobre las características de los pacientes con DMO muy baja (T-score <-4). Hasta la fecha existen solo reporte de casos donde se valora de manera independiente causas primarias y secundarias. Se desconoce si la DMO muy baja (T/Z score < -4) es suficiente para determinar la mayor presencia de fracturas o si son otros factores fisiológicos (pico de masa ósea) o fisiopatológicos (fármacos, enfermedades genéticas y metabólicas) implicados en la misma. La caracterización clínica y bioquímica de este tipo de pacientes permitirá tener un panorama más exacto de dicha entidad.

5. HIPÓTESIS

- 5.1 Si existe diferencia en factores clínicos, bioquímicos y etiológicos entre el grupo con Tscore <-4 con respecto al grupo con T-score de -2.5 a -3.9, entonces habrá factores que podrán predecir una DMO más baja en los pacientes jóvenes con osteoporosis.
- 5.2 Si la DMO muy baja es el principal factor para la presencia de fracturas en pacientes jóvenes con osteoporosis, entonces los pacientes con T score <-4 tendrán mayor frecuencia de fracturas que los pacientes con T-Score de -2.5 a -3.9. Si existen otros factores independientes de la DMO como pico de masa ósea, utilización de medicamentos, o factores patológicos, entonces no habrá diferencia en la frecuencia de fractura entre los grupos.

6. OBJETIVOS

- 6.1 GENERAL. Determinar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes jóvenes con osteoporosis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con Z/ T-score <-4.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 6.2.1 Determinar si existen diferencias en las características entre pacientes con T-score < -4. Vs 2.5-3.9
- 6.2.2 Determinar cuáles son los principales factores que determinan una DMO muy baja
- 6.2.3 Determinar si existen diferencia en la prevalencia de fracturas entre los grupos de pacientes con T-score <-4 y -2 a -3.9.
- 6.2.4 Determinar si factores independientes de DMO (pico de masa ósea, fármacos, factores patológicos, factores genéticos) determinan mayor prevalencia de fracturas.

6.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 6.3.1 Determinar la concordancia y correlación entre los valores Z y T de las DMO de los pacientes jóvenes analizados
- 6.3.2 Determinar la concordancia intraobservador del técnico especializado en la toma de DMO

7. MATERIAL Y MÉTODOS

- 7.1 Diseño del estudio: Estudio observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo y comparativo.

7.2 Maniobra o intervención:

1. Se revisó en el departamento de densitometría todas las DMO de los pacientes menores de 40 años tomadas del 2009 a abril del 2014 que tuvieron T o Z score < -2.5.
2. Se revisaron las características clínicas, bioquímicas y demográficas de dichos pacientes en el archivo clínico en acuerdo a los objetivos del estudio

3. Se revisó de manera adicional a través de la base de datos del archivo todos los expedientes que tuvieron el diagnóstico CIE 10 de osteoporosis en menores de 40 años del 2000 al 2008.
4. Se seleccionaron a todos los pacientes con T/Z score <-4 y de manera aleatoria en una relación 2:1 pacientes con T/Z score -2.5-3.9 pareados por edad y de ser posible por género.

7.3 Criterios de selección

7.3.1 Criterios de inclusión

- Todos los pacientes de 18-40 años con DMO con T score o Z score <-4 con datos completos en el expediente.
- Primeros 2 pacientes con información completa con DMO con Tscore -2.5 a 3.9 que no tuvieron diferencia estadística en edad y de ser posible género.

7.3.2 Criterios de Exclusión

- Expedientes incompletos

7.3.3 Criterios de eliminación

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con Creatinina > 1.2g/dl o depuración de Creatinina < 79ml/min
- Oncomalacia oncogénica

7.4 Definición de variables. Se presentan en la tabla 2.

Variable	Tipo	Definición operativa	Unidad
Osteoporosis	Cuantitativa continua	T score o Z score menor a -2DE en cadera, cuello o columna medido a través de un densitómetro Hologic Delphi QDR versión 1.1. La correlación inter e intraobservador de nuestro centro es de 0.9	g/cm ²
Densidad mineral ósea muy baja	Cuantitativa continua	DMO con una T/Zscore <-4 en cualquier sitio (cadera total, cuello o columna).	DE
Fractura	Cuantitativa continua	Presencia de solución de continuidad de un hueso, detectado por antecedente en el expediente clínico. El periodo registrado debe ser máximo 1 año previo o posterior a la realización de DMO	Si/no
Tipo de Fractura	Cualitativa nominal	Fractura osteoporótica mayor (vertebral, cadera, húmero y muñeca)	Nombre de sitio de fractura
Masa pico	Cuantitativa continua	Máxima masa ósea alcanzada por un sujeto dentro del rango de edad de 25 a 27 años según el genero	g/cm ²
Peso	Cuantitativa continua	Fuerza ejercida a un cuerpo por la gravedad de la tierra, se medirá el paciente a través de una báscula en posición vertical	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Distancia desde el punto mas alto de la cabeza en el plano sagital a la superficie en la cual descansan los pies desnudos	Metros

		del sujeto	
IMC	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos entre la talla al cuadrado	Es un índice
Presión arterial	Cuantitativa discreta	Es la presión ejercida por la sangre a las paredes de las arterias, es medida a través de un baumanómetro que se coloca en el brazo en posición sentada	mmHg
Consumo de fármacos	Cualitativa, nominal dicotómica	Se investigara el uso de los siguientes fármacos: glucocorticoides, levotiroxina, diuréticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, anticoagulantes, omeprazol	Si/no
Enfermedades asociadas a la presencia de osteoporosis	Cualitativa, nominal, dicotómica	Se documentara a través del expediente clínico la presencia de enfermedades asociadas a osteoporosis (DM2, DM1, artritis reumatoide, Enfermedad de Graves, Hipotiroidismo, hiperparatiroidismo primario, osteoporosis idiopática, Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, osteoblastoma, cirrosis hepática, tumor óseo, hepatitis autoinmune, , neoplasia endocrina múltiple, , cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, Cushing, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulonefritis, polimiositis, neurofibromatosis, linfoma, espondilitis anquilosante, mieloma múltiple, hipogonadismo, síndrome mielodisplásico, anorexia, osteomalacia oncogénica)	Si/no
Enfermedades monogénicas asociadas a osteoporosis	Cualitativa nominal, dicotómica	Se define como la documentación en el expediente de osteogénesis imperfecta, hipofosfatasa, Osteoporosis pseudoglioma	Si / no
Enfermedades poligénicas asociadas a osteoporosis	Cualitativa nominal dicotómica	Se define como la documentación en el expediente de síndrome de MENIGE, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter	Si / no
25 Hidroxi Vit D	Cuantitativa continua	La medición de la concentración sérica de la 25 OH vitamina D. Se realiza con inmunoensayo competitivo por quimioluminiscencia. CV \leq 12%. Equipo Liason. Marca Diasorin.	ng/ml
Perfil Tiroideo	Cuantitativa continua	Medición sérica de TSH, T4T, T4L, T3T, captación T3 mediante la técnica de quimioluminiscencia. Reacción inmunoenzimático de competitiva. CV \leq 8%. Equipo DX: 800 Beckman Coulter	Captación % T3T nmol/l o ng/ml. T4T nmol/l o uU/ml TSH uU/ml
Electrolitos Na, K, Cl	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de sodio, potasio, cloro y sodio urinario a través de un electrodo de membrana con corona de Eter (NA, K) y membrana de PVC para CL CV < 5%. Equipo Au2700. Beckman Coulter	mg/dl, NA u mmol/vol
Ca y P	Cuantitativa continua	Medición de concentración sérica de calcio y fósforo y urinaria de calcio a través de la reacción de punto final, medido por espectrofotometria. CV < 5%. Equipo Au 2700	mg/dl, Ca U mg/vol

Magnesio sérico	Cuantitativa continua	Medición sérica de Na a través de un método bicromático. CV < 5%. Equipo Au 2700. Beckman Coulter	
PTH	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de la parathormona a través de quimioluminiscencia. Reacción inmunoenzimático de 2 posiciones. CV < 8%. Equipo DX 800 Beckman Coulter	ng/ml
Creatinina	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica y urinaria (a través de recolección de orina de 24 hrs). A través de absorbimetria. CV < 6% Equipo Liaison marca Diasorin.	mg/dl
Albumina	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de la albúmin Reacción de punto final. CV <3% Equipo Liaison marca Diasorin	grs/dl
Fosfatasa Alcalina	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de Fosfatasa alcalina A través de reacción cinética. Equipo Liaison. Marca Diasorin CV <3%	U/l
Fosfatasa Alcalina óseo específica	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de fosfatasa alcalina óseo específica	mcg/l
Glucosa	Cuantitativa discreta	Medición de la concentración sérica de glucosa, reacción de punto final en 2 pasos CV <3%. Equipo Au 2700 Beckman coulter	mg/dl
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de hemoglobina. Beckman Coulter CV 3%	g/dl
VSG	Cuantitativa continua	Medición de la concentración sérica de la velocidad de sedimentación con equipo Roller 20 CV 3%	Mm/h
PCR, PCRu	Cuantitativa continuava	Medición de concentración sérica de proteína C reactiva. Equipo AU2700 Beckman Coulter. CV <2.1%	Mg/L
FSH	Cuantitativa continua	Medición de hormona folículo estimulante sérica con equipo IXI800 Beckman Coulter CV <5.6%	mIU/ml
LH	Cuantitativa continua	Medición sérica de hormona luteinizante con equipo PXI 800 Beckman Coulter CV 5.6%	mIU/ml
Estradiol	Cuantitativa continua	Medición de estradiol sérico con equipo PXI 800 CV <5.5%	pg/ml
Testosterona	Cuantitativa continua	Medición de testosterona sérica con equipo PXI 800 Beckman Coulter CV <5%	ng/ml
Tratamiento de osteoporosis	Nominal dicotómica	Documentación mediante el expediente clínico del uso de tratamiento para osteoporosis (calcio, vitamina D, bifosfonatos, estradiol)	Si/no

Tabla 2. Definición de variables

7.5 Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva (media, desviación estándar, frecuencia y porcentaje), así como transformación logarítmica 10 de las variables cuantitativas continuas con distribución sesgada.

Se realizó una prueba de correlación intraclase, así como una correlación de Pearson entre los valores Z y T de las DMO estudiadas.

Se hizo un análisis univariado a través de t student (variables cuantitativas continuas) y Chi cuadrada (variables cualitativas) para comparar parámetros clínicos y bioquímicos entre grupos.

Se realizó curva ROC para determinar el valor de g/cm^2 con mayor sensibilidad y especificidad de presentar fracturas en esta población.

Se realizó regresión logística binaria para determinar los factores asociados a DMO muy baja.

Se determinaron los factores de riesgo de fractura a través de OR en la población estudiada.

Tamaño de muestra: El tamaño de muestra fue a conveniencia pues incluyó a todos los pacientes que con T-score o Z score <-4 . Se comparó con un grupo de pacientes seleccionado de manera aleatoria con DMO de -2.5 a -3.9 en una proporción 2:1 tratando de buscar que no hubiera diferencia estadística en edad y preferentemente género.

8 RESULTADOS

8.1 Características Generales de la población estudiada.

Se analizaron 2133 DMO de pacientes menores de 40 años, que correspondieron al periodo 2009-2014, de los cuales 37 pacientes tuvieron una T/Z score <-4.0 (prevalencia de 1.64%). Se encontraron 82 pacientes con T/Z score -2.5-3.9. Adicionalmente utilizando el código CIE 10 de osteoporosis se encontraron 7 pacientes con T/Z score <-4.0 y 13 con T/Z score -2.5-3 del periodo 2000-2008. En total 44 pacientes del primer grupo y 89 pacientes del segundo. La edad promedio del grupo de T/Z score <4.0 fue de 24.42 ± 7.1 y de 25.24 ± 7.1 , sin diferencia estadística entre ambos grupos ($p=0.539$). Aunque hubo una proporción mayor de mujeres en el segundo grupo, no hubo diferencia estadística entre ambos ($p=0.078$).

Las características generales de la población se encuentran en la tabla 3. La edad de las mujeres fue de 24.5 ± 7 años, mientras que la de los hombres fue de 25.2 ± 7 años ($p=0.627$). Destaca que no hay diferencia estadística en género, antropometría, alcoholismo y tabaquismo entre los grupos. El índice tabáquico fue de 1.6 ± 0.644 en el primer grupo y de 1.03 ± 0.6 en el segundo grupo ($P=0.533$) (datos no mostrados en la tabla).

	T/Z score <-4 n=44	Porcentaje (%)	T/Z score -2.5 a-3.9 n=89	Porcentaje (%)	P
Hombres	29	65.4	44	49.4	0.072
Mujeres	15	34.1	45	50.6	
Antes de pico óseo	29	65.9	54	60.7	0.622
Tabaquismo	8	18.2	14	15.7	0.720
Alcoholismo	4	9.1	7	7.9	0.824
IMC<18.5	14	31.8	23	25.8	0.103
IMC 18.6-24.9	23	52.3	47	52.8	0.360
IMC 25-29.9	7	15.9	15	16.8	0.471
IMC >30	0	0	4	4.5	0.104

Tabla 3. Características generales de la población estudiada

Las características de la tabla 3 fueron comparadas entre géneros. Hubo mayor tabaquismo en hombres que mujeres (18.2 vs 10% pacientes), con una significancia estadística limítrofe ($p=0.06$), al igual que el consumo de alcohol (11.4 vs 5%); sin embargo la χ^2 no fue significativa ($p=0.225$), el resto de las variables no fueron diferentes ($p>0.05$).

8.2 Fármacos empleados en la población estudiada.

En la tabla 4 y gráfico 1 se muestran los fármacos asociados a densidad mineral ósea baja que estuvieron consumiendo los pacientes. No hubo diferencia estadística entre grupos. Sin embargo, al compararlo entre géneros, más hombres consumieron esteroides que mujeres (49% vs 32% $p=0.04$). La dosis media de prednisona fue de 7.92 ± 17.028 en mujeres y 12.67 ± 21 en hombres ($p=0.173$).

	T/Zscore<-4 n=43	Porcentaje (%)	T/Zscore -2.5 a-3.9 n=89	Porcentaje (%)	p
Esteroides	20	45.5	35	39.3	0.465
Omeprazol	8	18.2	18	20.2	0.780
Anticonvulsivos	7	15.9	11	12.4	0.573
Antidepresivos	7	15.9	10	11.2	0.448
Anticoagulantes	2	4.5	3	3.4	0.738
Diuréticos	3	6.8	3	3.4	0.367
Levotiroxina	6	13.6	13	14.6	0.880

Tabla 4. Fármacos asociados a densidad mineral baja consumidos por los pacientes estudiados

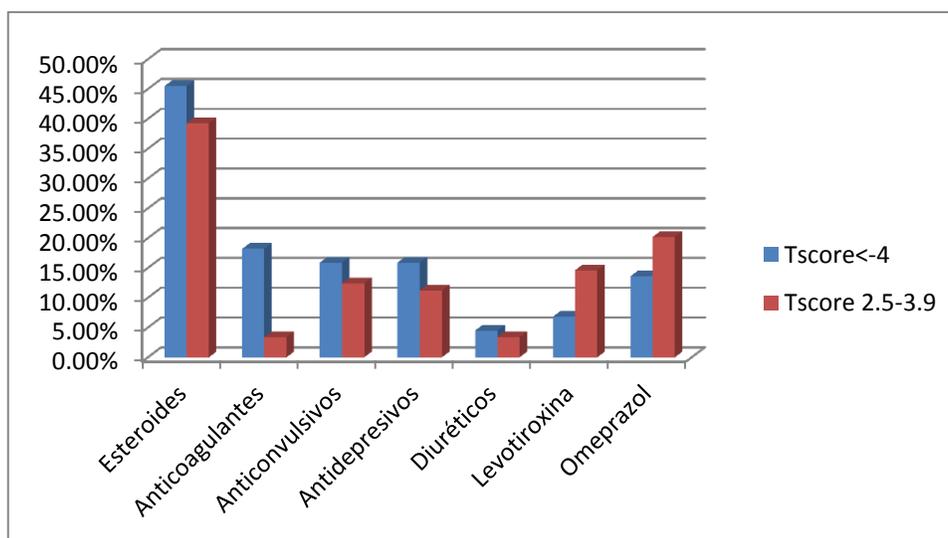


Grafico 1. Fármacos consumidos por los pacientes estudiados

8.3 Patologías asociadas a osteoporosis en jóvenes

En la tabla 5 y gráfico 2 se presentan diferentes patologías asociadas a osteoporosis en jóvenes y su diferencia entre los grupos estudiados. Destaca que los pacientes con T score <-4 tuvieron

mayor frecuencia de espondilitis anquilosante e hipogonadismo hipogonadotrópico ($p < 0.05$). También cabe mencionar que fue más prevalente la presencia de menstruación irregular en este grupo (33 vs 13.6% $p = 0.05$). La tabla 6 muestra cuáles fueron las 15 enfermedades más frecuentes asociadas a DMO baja de acuerdo al género.

	T/Zscore <-4 n=43	Porcentaje (%)	T/Zscore -2.5 a -3.9 n=89	Porcentaje (%)	P
DM2	2	4.5	2	2.2	0.465
DM por esteroides	1	2.3	1	1.1	0.608
DM por Cushing endógeno	0	0	1	1.1	0.480
DM1	2	4.5	4	4.5	0.989
Artritis Reumatoide	1	2.3	4	4.5	0.526
Graves	1	2.3	4	4.5	0.526
Hipotiroidismo	6	13.6	14	15.7	0.751
Hiperparatiroidismo primario	2	4.5	3	3.4	0.738
Idiopático	0	0	4	4.5	0.101
Lupus Eritematoso Sistémico	5	11.4	8	9	0.825
Dermatomiositis	1	2.3	3	3.4	0.727
Cirrosis hepática	2	4.5	1	1.1	0.211
Hepatitis autoinmune	3	6.8	4	4.5	0.572
Cirrosis biliar primaria	0	0	1	1.1	0.480
Cushing exógeno	2	4.5	5	5.6	0.794
Cushing endógeno	0	0	4	4.5	0.153
CUCI	2	4.5	4	4.5	0.989
CROHN	2	4.5	3	3.4	0.738
Enfermedad celiaca	1	2.3	1	1.1	0.480

Poliomiositis	1	2.3	1	1.1	0.608
Espondilitis anquilosante	3	6.8	0	0	0.013
Hipogonadismo hipogonadotrópico	14	31.8	10	11.2	0.004
Hipogonadismo hipergonadotrópico	4	9.1	11	12.4	0.575
Acidosis tubular renal 1	3	6.8	1	1.1	0.070
Anorexia	0	0	4	4.5	0.153
Poliarteritis Nodosa	0	0	1	1.1	0.480
Ehler Danlos	1	2.3	0	0	0.153
Síndrome Mielodisplásico	0	0	2	2.2	0.977
Osteogénesis imperfecta	1	2.3	1	1.1	0.608

Tabla 5. Se muestran las diferentes patologías asociadas a osteoporosis en jóvenes y su diferencia entre grupos

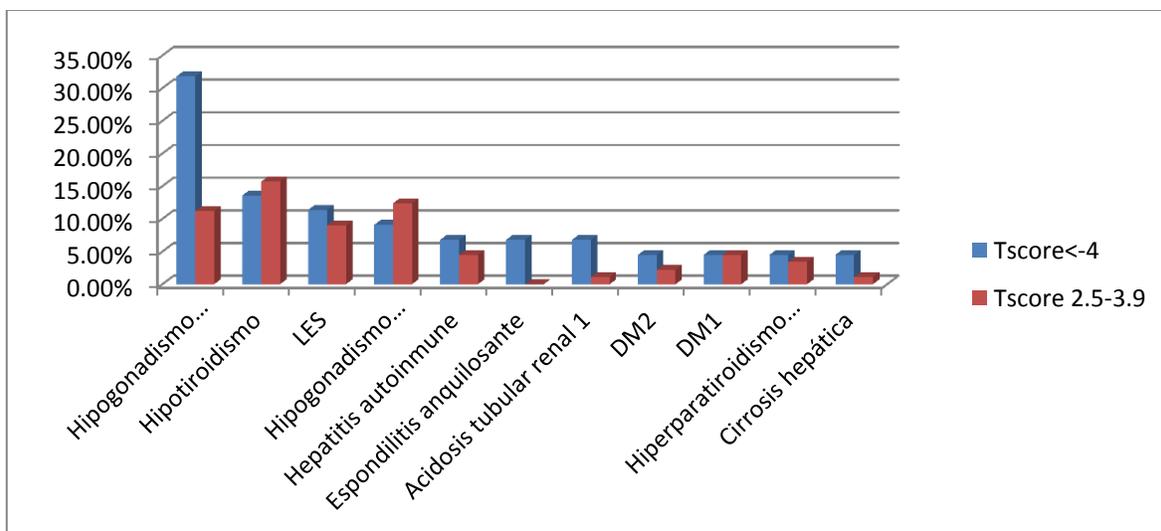


Gráfico 2. Patologías asociadas a osteoporosis en jóvenes.

	Mujeres		Hombres
Hipotiroidismo Primario	18.60%	Hipogonadismo hipogonadotropico	21.90%
Hipogonadismo hipergonadotrópico (8 casos Sx Turner)	16.90%	Hipotiroidismo Primario	12.30%
Lupus eritematoso generalizado	15.30%	Lupus eritematoso generalizado	6.80%
Hipogonadismo hipogonadotrópico	13.60%	CUCI	6.80%
DM1	6.80%	Crohn	6.80%
Artritis Reumatoide	6.80%	Hipogonadismo hipergonadotropico (3 casos Sx Klinefelter)	6.80%
Idiopático	6.80%	Hepatitis Autoinmune	5.50%
Anorexia nervosa	6.80%	Cushing exógeno	5.50%
DM2	5.10%	Graves	4.10%
Hiperparatiroidismo primario	5.10%	Cirrosis hepática por alcohol	4.10%
Hepatitis Autoinmune	5.10%	Cushing endógeno	4.10%
Cushing exógeno	5.10%	Espondilitis anquilosante	4.10%
Graves	3.40%	DM1	2.70%
Dermatomiositis	3.40%	Hiperparatiroidismo primario	2.70%
Acidosis tubular renal 1	3.40%	Dermatomiositis	2.70%

Tabla 6 patologías más frecuentes asociadas a DMO baja

8.4 Parámetros bioquímicos de los pacientes con DMO baja

En la tabla 7 se muestran la media/ds de los parámetros bioquímicos de los 2 grupos estudiados. Por el carácter retrospectivo del estudio, algunos parámetros no se encuentran medidos en todos los pacientes. Hubo mayor concentración de PCR en el grupo de T/Z score <-4 con diferencia estadística ($p < 0.04$), probablemente por el origen inflamatorio de las patologías observadas en el grupo. También los niveles de albumina estuvieron más altos en el grupo de T/Z score de -2.5 a -3.9, aunque ambos grupos estuvieron en promedio dentro de valores normales. La fosfatasa alcalina ósea se encontró más alta en el grupo de pacientes del grupo con T/score < -4. El segundo grupo tuvo niveles más altos de sodio urinario al igual que calcio urinario ($p < 0.05$). Cuando se comparó los valores entre géneros, los hombres tuvieron mayor concentración sérica de creatinina (0.78 ± 0.27 vs 0.6 ± 0.18 $p < 0.001$) y hemoglobina (14.07 ± 2.4 vs 12.73 ± 1.8 $p < 0.001$), como es esperado.

	n	T/Zscore<-4	n	T/Zscore -2.5 a -3.9	P	IC
25OHVitD ng/ml	32	21.95+/-9.6	56	20.49+/-12.4	0.410	-3.68,6.59
TSH uU/ml	35	2.4+/-1.76	72	2.4+/-3.3	0.964	-1.17,1.21
PCR mg/L	5	5.7+/-4.8	8	1.5+/-1.7	0.044	-8.9,-2.6
PCRu mg/L	9	6.3+/-6.5	18	0.51+/-0.7	0.001	2.6,8.9
VSG mm/h	23	30.52+/-28.16	49	12.94+/-15.9	0.001	-27,-7.197
PTH pg/ml	24	63.6+/-51.7	30	53.8+/-31.06	0.781	-32,13.05
Ca mg/dl	44	9.04 +/-1.09	89	9.14+/-1.17	0.613	-0.53,0.31
Cac	44	9.2+/-0.9	89	9.1+/-1.07	0.426	-0.56,0.18
Albumina g/dl	44	3.6 +/- 0.9	89	4.05+/-0.733	0.020	0.65,-0.666
Fosforo mg/dl	44	3.5+/-0.89	89	3.7+/-0.6	0.030	0.51,0.55
Mg mg/dl	42	2.04+/-0.29	80	2.036+/- 0.347	0.55	-0.13,0.11
Creatinina mg/dl	43	0.68+/-0.27	89	0.706+/- 0.246	0.456	-0.71,0.1150
Fosfatasa alcalina U/L	43	152+/-121	89	115+/-83.01	0.042	-72.5-1.4
Fosfatasa Alcalina ósea ug/ L	14	57.29+/-47.2	25	28.97+/-22.250	0.014	-50.6,-6.04
Sodio Urinario mmol/vol	27	84.7+/-57	31	120.68+/-52.7	0.006	-63.157,-1.957
Calcio U mg/vol	23	92.1+/-77.8	32	148.88+/-185.05	0.017	0.05, 39.399
Glucosa mg/dl	43	95.8+/-50	89	93.67+/-37.889	.780	-17.6,13.3
Hb g/dl	43	12.82+/-2.6	89	13.79+/-2.087	0.030	0.09,1.74

Estradiol pg/ml	11	15.33+/-29	10	17.61+/-17	0.83	-20,24
Testosterona pg/ml	13	2.3+/-3.4	16	3.3+/-3.3	0.45	-1.6,3.5

Tabla 7. Parámetros bioquímicos entre los 2 grupos estudiados

8.5 Factores asociados a DMO muy baja (T/Z score < -4)

A través de una regresión logística binaria (tabla 8) se diseñó un modelo ajustado para determinar qué factores se asociaron a una densidad mineral ósea muy baja (Z/Tscore <-4). Los más importantes fueron un IMC < 18.5 que confirió un riesgo de 3.38, hipogonadismo que confirió un riesgo de 3.46 y el uso de esteroides con un riesgo de 2.63..

	B	Sig	Exp (B)	IC
IMC<18.5	1.220	0.016	3.38	1.26,9.08
Esteroides	0.967	0.041	2.63	1.039,6.657
Hipogonadismo	1.164	0.009	3.204	1.33,7.698
Espondilitis anquilosante	22.88	0.99	0.001	0
Les	0.93	0.89	0.890	0.295,4.082
Dermatomiositis	0.593	0.634	0.552	0.048,6.36
Cushing exógeno	0.135	0.885	0.874	0.141,5.406
Poliarteritis Nodosa	21.49	1	0	0
Osteogénesis imperfecta	1.462	0.333	4.31	0.224,83.1
Tabaquismo	0.381	0.481	1.463	0.504,4.25
Constante	1.900		0	

Tabla 8. Modelo de regresión logístico Binario. R cuadrado de Nagelkerke 0.214, -2log de verosimilitud 146.622, prueba de Hosmer y Lemeshow P= 0.499, por lo que tiene mayor ajuste el modelo.

8.6. DMO de los pacientes con T/Zscore <-4

En la tabla 9 se muestran las densitometrías de los 43 pacientes con DMO con T/Z score < -4.

Caso	Cadera g/cm2	Cadera Tscore	Cadera Zscore	Cuello g/cm2	Cuello Tscore	Cuello Zscore	Columna g/cm2	Columna Tscore	Columna Zscore
1	0.371	-3.3	-2.9	0.407	-4.3	-4	0.407	-2	-2
2	0.601	-3.4	-2.8	0.459	-4	-3.4	0.459	-4.1	-4
3	0.504	-4.2	-4	0.507	-3.6	-3.2	0.507	-1.7	-1.7
4	0.480	-3.6	-3.4	0.475	-3.4	-3.3	0.475	-4.6	-4.4
5	0.749	-2.3	-2	0.605	-2.8	-2.3	0.605	-4.4	-4.4
6	0.564	-3.7	-3.7	0.451	-4	-4	0.451	-5.1	-4.9
7	0.253	-5.3	-5.3	0.366	-4.3	-4.3	0.366	-7.8	-7.8
8	0.263	-4.1	-4.1	0.304	-5.1	-5.1	0.304	-6.6	-6.6
9	0.689	-2.8	-2.8	0.551	-3.2	-3.2	0.551	-4.4	-4.4
10	0.353	-3.4	-2.6	0.692	-2.2	-1.6	0.692	-4.3	-4.3
11	0.857	-1.5	-1.2	0.781	-1.5	-1	0.781	-4.6	-4.6
12	0.615	-3.3	-3.3	0.432	-4.2	-3.8	0.432	-4.5	-4.5
13	0.200	-5.3	-5.3	0.203	-5.7	-5.7	0.203	-6.8	-6.5
14	0.492	-4.3	-4.3	0.463	-3.9	-3.9	0.463	-4.7	-4.7
15	0.406	-2.6	-2.4	0.546	-2.8	-2.7	0.546	-4	-3.9
16	0.518	-4.1	-4.1	0.456	-4.1	-4.1	0.456	-5.1	-5.1
17	0.438	-3.9	-3.8	0.437	-3.7	-3.7	0.437	-4.2	-4.2
18	0.528	-4	-4	0.526	-3.4	-3.4	0.526	-3.6	-3.3
19	0.500	-4.2	-4.2	0.435	-4.1	-4.1	0.435	-4.8	-4.4
20	0.500	-4.2	-4.2	0.435	-4.1	-4.1	0.435	-4.8	-4.4
21	0.795	-2	-2	0.777	-2.1	-2.1	0.777	-4.6	-4.1
22	0.503	-4.2	-4.2	0.465	-3.9	-3.9	0.465	-4.8	-4.6
23	0.111	-6.4	-6.2	0.162	-6	-6	0.162	-6.6	-6.4
24	0.581	-3.6	-3.6	0.52	-3.5	-3.5	0.52	-4.3	-4

25	0.597	-3.5	-3.5	0.444	-4.1	-4.1	0.444	-2.6	-2.6
26	0.746	-1.6	-1.5	0.703	-1.4	-1.4	0.703	-4.1	-3.9
27	0.663	-3	-3	0.539	-3.3	-3.3	0.539	-4	-3.7
28	0.391	-4.3	-4.3	0.523	-3	-3	0.523	-3.9	-3.6
29	0.515	-3.3	-3.2	0.542	-2.8	-2.8	0.542	-4.4	-4.4
30	0.300	-5.7	-5.7	0.205	-5.9	-5.9	0.205	-7	-7
31	0.337	-3.1	-3.1	0.437	-3.7	-3.6	0.437	-4.0	-4.0
32	0.568	-2.9	-2.8	0.558	-2.7	-2.6	0.558	-4.2	-4.1
33	0.664	-2.1	-2.1	0.664	-2.4	-2.4	0.664	-4	-4
34	0.763	-2.2	-2.2	0.662	-2.4	-2.4	0.662	-4.4	-4.3
35	0.855	-1.9	-0.7	0.855	-0.9	-0.7	0.855	-4.6	-4.6
36	0.457	-2.7	-2.7	0.568	-3.1	-3.1	0.568	-4.3	-4.3
37	0.516	-3.3	-3.3	0.392	-4.1	-4.1	0.392	-2.6	-2.3
38	0.692	-2.8	-2.5	0.632	-2.6	-2.2	0.632	-4	-4
39	0.487	-2.5	-2.5	0.636	-2.6	-2.6	0.636	-4.3	-3.9
40	0.395	-4.2	-4.2	0.351	-4.4	-4.4	0.351	-5.5	-5.5
41	0.562	-3	-3	0.518	-3	-3	0.518	-4	-4
42	0.500	-2.4	-2.4	0.561	-3.2	-3.2	0.561	-4.5	-4.3
43	0.682	-2.8	-2.6	0.534	-3.4	-2.8	0.534	-4	-3.9
44	-	-	-	-	-	-	0.255	-7.6	-7.6

Tabla 9. DMO de los pacientes con Z/T score < -4.

8.7. ¿Es lo mismo Z que T en pacientes jóvenes?

Se realizó un coeficiente de correlación intraclass y correlación de Pearson entre los valores Z y T de las DMO de los pacientes estudiados. Tabla 10. Figura 1-3. En ambas pruebas ambos coeficientes fueron > 0.9 en cuello femoral, cadera total y columna, lo cual permite concluir que la concordancia entre valores de Z y T en pacientes jóvenes es excelente por lo que es indistinto hablar en términos de valores de Z y T en este grupo de población.

	Coefficiente de correlación intraclase	IC 95%	P
Cadera total	0.985	0.963,0.992	<0.001
Cuello femoral	0.99	0.97,0.994	<0.001
Lumbar	0.988	0.961,0.994	<0.001

Tabla 10. Coeficiente de correlación intraclase entre valores Z y T de cadera total, cuello femoral, columna lumbar en pacientes jóvenes

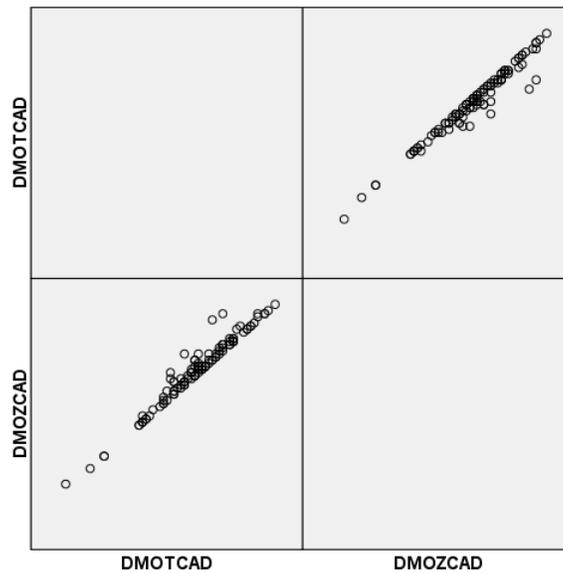
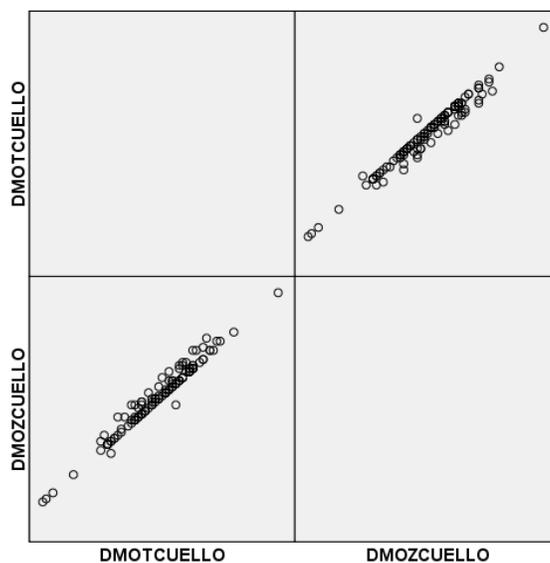
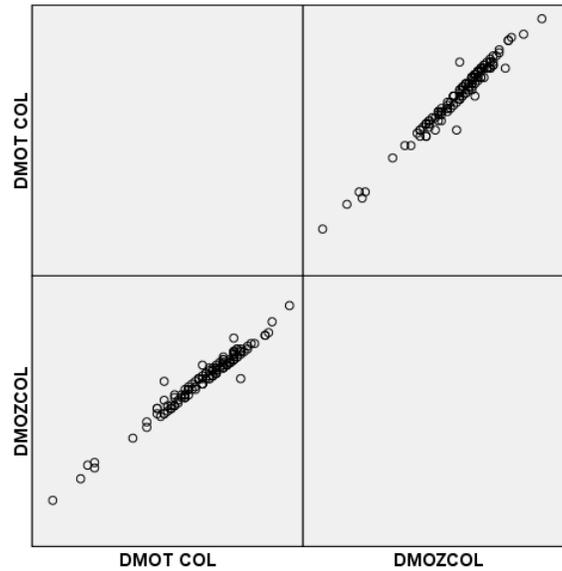


Figura 1. Correlación entre valores de Z y T Cadera total, $r= 0.9$.



Correlación entre valores Z y T en cuello femoral $r= 0.9$



Correlación entre valores Z y T en columna lumbar $r= 0.9$

8.8 Prevalencia de fractura y factores asociados.

En la tabla 11 se muestra la prevalencia de diferentes tipos de fracturas entre los 2 grupos estudiados. No existió diferencia entre ambos. Al realizar la comparación entre género, los hombres presentaron mayor número de fracturas no osteoporóticas que las mujeres (10 vs 3), siendo las más frecuentes: carpo, costilla, tibia, peroné, rodilla, entre otros. Y las mujeres presentaron más fracturas de cadera que los hombre con una significancia estadística limítrofe ($p= 0.054$)

	Tscore<-4	Porcentaje	Tscore	Porcentaje	p
	n=43	(%)	-2.5 a-3.9	(%)	
			n=89		
Antecedente Familiar de Fractura	0	0	1	1.1	0.480
Fracturados	11	25.3	18	20.2	0.530
Fractura vertebral	4	9	2	2.2	0.192
Fractura de	2	6.8	3	3.4	0.367

Cadera					
Fractura de Colles	1	2.3	2	2.2	0.993
Fractura de húmero	2	4.5	2	2.2	0.465
Fracturas otras regiones	4	9	9	10.1	0.852

Tabla 11. Prevalencia de fracturas en la población estudiada

Se realizó curvas ROC para determinar el valor de g/cm² en el cual los pacientes presentaron mayor prevalencia de fractura en cadera total, cuello femoral y columna (Figura 4-6, tablas 12-14) Se obtuvieron áreas bajo la curva < 0.5. No fue posible establecer un punto de corte en el cual los pacientes presentaron mayor fractura. Expresado de otra manera, los pacientes de esta serie (Z/Tscore < -2.5) se fracturan igual independientemente de la DMO.

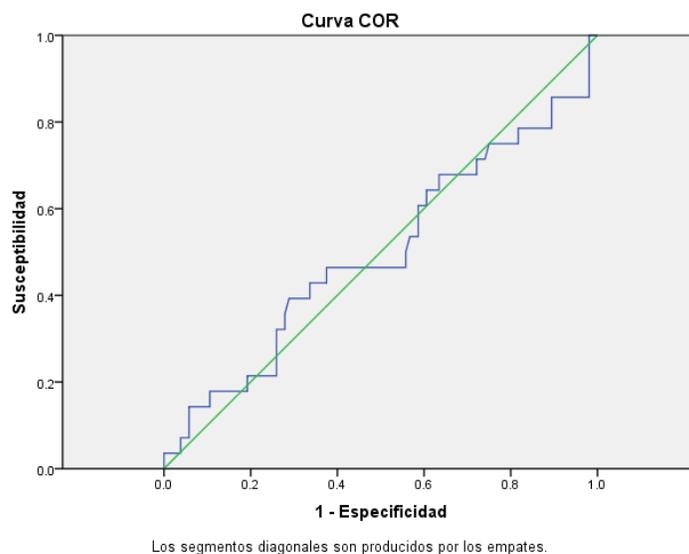


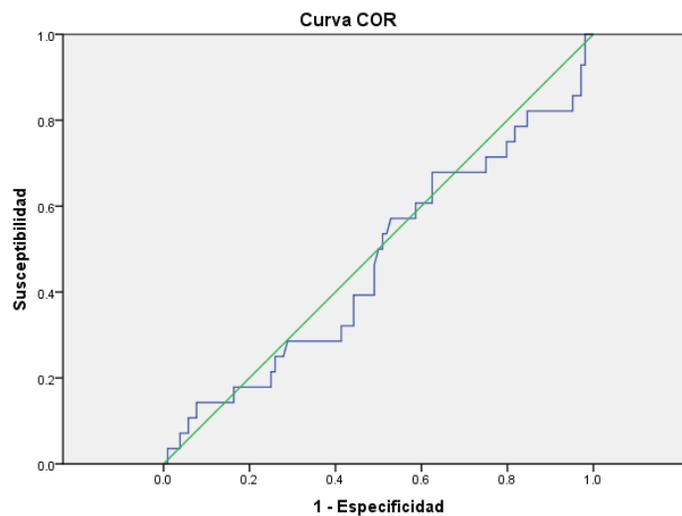
Figura 4. Curva ROC gcm² en cadera total

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste:gcm2 en cadera total

Área	Error típ.	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.499	.066	.984	.369	.628

Tabla 12 Área bajo la curva en cadera total



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 5. Curva ROC para determinar el valor en el cual hay mayor fractura en los pacientes en base a g/cm2 en cuello femoral

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste:gcm2 cuello femoral

Área	Error típ.	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.470	.064	.622	.344	.595

Tabla 13. Área bajo la curva en cuello femoral

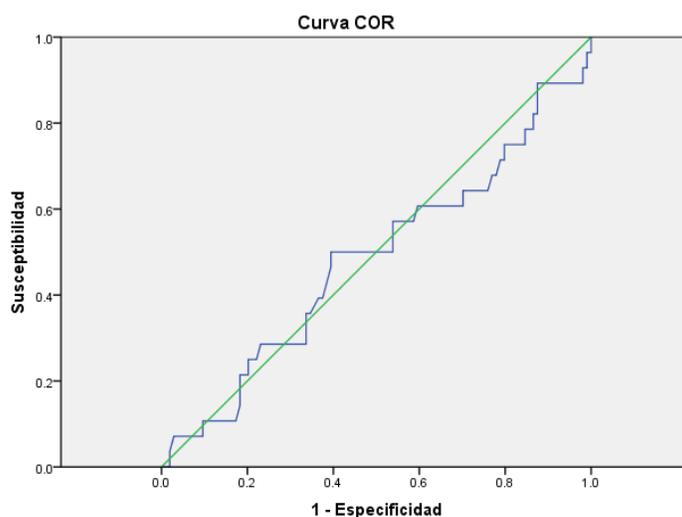


Figura 6 Curva ROC para determinar el valor en el cual hay mayor fractura en los pacientes en base a g/cm2 en columna

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste:gcm2 columna

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.484	.065	.794	.357	.611

Tabla 14. Área bajo la curva en columna

Dado que la prevalencia de fracturas parece ser independiente del valor de la DMO en los pacientes estudiados, decidimos evaluar qué factores pudieran incrementar el riesgo de fracturas (tabla 15). El tabaquismo, el consumo de anticonvulsivos, la presencia de diabetes por síndrome de Cushing y la osteoporosis idiopática fueron los factores que se asociaron a mayor riesgo de fracturas, mientras que la ausencia de fractura familiar y la ausencia de uso de esteroides o uso de dosis bajas (<30mg prednisona/día) fueron factores protectores.

Factor	OR	IC 95%
Tabaquismo	2	1.013,3.949
Anticonvulsivos	1.8	1.69,1.94
Diabetes por síndrome de Cushing	4.852	3.46,6.7
Idiopático	3.048	1.373,6.765
No esteroide o dosis <30mg de prednisona	0.781	0.713,0.856
No antecedente de Fx familiar	0.206	0.147,0.288
Hombre	1.249	0.635,2.457
Sobrepeso	0.971	0.412,2.285
Desnutrición	1.25	0.502, 2.52
Omeprazol	1.172	0.893,1.539
Antidepresivo	1.23	0.41, 3.64
Anticoagulante	1.63	0.178, 6.33
Diurético	1.286	0.202,7.937
Menstruación regular	0.575	0.204,1.6
Enfermedad celiaca	1.27	1.163, 1.391
Diabetes 2	1.185	0.2,6.686
Diabetes 1	1.615	0.495, 5.269
Hipotiroidismo	0.933	0.363,2.403
LES	0.698	0.187,2.612

Hiperparatiroidismo primario	1.954	0.633,6.030
Cirrosis	1.593	0.310,8.170
Anorexia	1.185	0.210,6.686

Tabla 15. Factores de riesgos asociados a fracturas en la población estudiada

El Tratamiento de los pacientes de nuestra serie se presenta en la tabla 16 y gráfico 3. Donde se demuestra en ambos grupos que los principales tratamientos fueron calcio y vitamina D y el grupo con T/Z score <-4 fue tratado mayormente con ácido zolendrónico

	Tscore<-4 n=43	Tscore 2.5-3.9 n=89	p
Calcio	47.70%	56.20%	0.358
Vit D	47.70%	49.40%	0.853
Alendronato	9.10%	14.60%	0.370
Risendronato	2.30%	2.20%	0.993
Ácido Zolendrónico	4.50%	0%	0.043
Estrógenos	4.0%	10.10%	0.852
Calcitriol	6.8%	1.10%	0.07
PTHR	0%	1.10%	0.480
1 fármaco	18.2%	19%	1
2 fármacos	18.2%	33%	0.05
3 fármacos	25%	14.50%	0.05

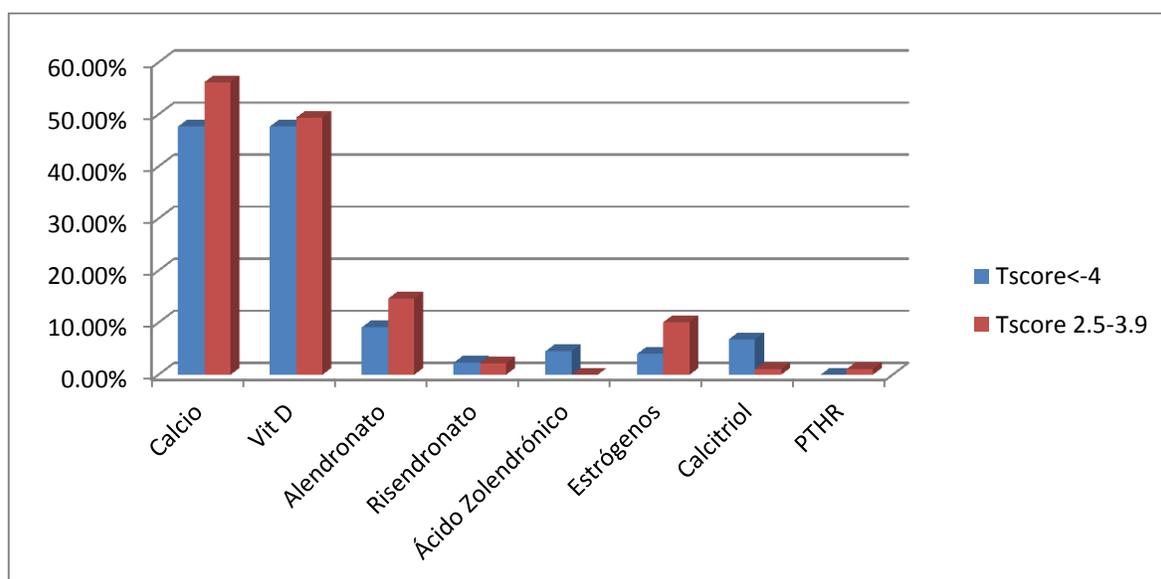


Grafico 3. Tratamiento de los pacientes.

9 DISCUSION

La importancia del trabajo presentado radica en que es uno de los estudios con mayor número de pacientes con densidad mineral ósea muy baja $Z/Tscore < -4$ con el cual se nos permitió conocer las características demográficas, clínicas y bioquímicas de estos pacientes. Al ser comparados con pacientes con $T/Zscore -2.5$ a -3.9 pudimos predecir cuáles fueron los factores asociados a una DMO más baja y los asociados a fracturas.

Como objetivo secundario, a través de un análisis de correlación y concordancia, fue posible demostrar que en nuestros pacientes no existe diferencia entre los valores de Z y T.

Dentro de la etiología de osteoporosis en jóvenes existen en general 4 rubros: secundaria, del embarazo, genética e idiopática. Por el tipo de pacientes que atendemos en el hospital, no fue posible valorar la osteoporosis del embarazo, nos enfocamos exclusivamente en las otras 3 causas.

A diferencia de otros centros, en donde hasta el 40- 50% (39-41) tienen causa idiopática de osteoporosis, en nuestro hospital solo se encontraron 4 casos (3%). Esto tiene implicaciones terapéuticas muy importantes, ya que si todos o la mayoría tienen una causa secundaria, el tratarla temprana y adecuadamente permitirá prevenir un mayor deterioro de la densidad mineral ósea. Por otro lado esto puede reflejar el avance en el conocimiento en el abordaje diagnóstico de nuevas causas secundarias y genéticas asociadas a una DMO baja que hace que se conozca la etiología de lo que antes se consideraba como idiopático.

Todas las causas secundarias encontradas en nuestro estudio han sido previamente publicadas como factores asociados a DMO baja (14,39-41). Sin embargo, la frecuencia de cada una es diferente entre los 2 grupos estudiados así como entre géneros.

En la serie de mujeres jóvenes con osteoporosis de la unidad de metabolismo óseo de la universidad de Barcelona (39), se encontraron como principales causas secundarias en orden descendente en mujeres (sin considerar embarazo y osteodistrofia renal): Enfermedad de Cushing, osteogénesis imperfecta, malabsorción y anorexia nerviosa. Mientras que en nuestro estudio se encontraron: Consumo de esteroides, hipotiroidismo primario, hipogonadismo hipergonadotrópico, lupus eritematoso generalizado, hipogonadismo hipogonadotrópico, diabetes tipo 1 y anorexia.

En el caso de los hombres, la misma unidad de metabolismo óseo de la Universidad de Barcelona (40) reportó como causas secundarias más frecuentes: hipogonadismo, uso de esteroides, alcoholismo, malabsorción, enfermedades hematológicas. Las tres primeras coinciden con el estudio de hombres con osteoporosis de la universidad de Pensilvania (41), siendo solo más frecuente el consumo de esteroides que el hipogonadismo en este grupo. En nuestra serie las causas más frecuentes fueron: consumo de esteroides, hipogonadismo, hipotiroidismo, alcoholismo, Lupus eritematoso generalizado, CUCI y Crohn.

Considerando la naturaleza de nuestro estudio que valoró pacientes a partir de una T/Z score <-2.5, se calculó a través de un modelo de regresión lineal cuáles fueron los factores con más riesgo a asociarse e a una DMO muy baja (T/Z score <-4). Los más importantes fueron el, hipogonadismo, IMC<18.5 y uso de esteroides. A continuación se describirá el efecto fisiopatológicos de los antes mencionados

Los estrógenos tienen múltiples efectos sobre hueso: ayudan a conservar la masa ósea, suprimen el recambio óseo, mantienen el balance entre formación y resorción, disminuyen la formación de osteoclastos induciendo su apoptosis, incrementan la formación, diferenciación, proliferación e inhiben la apoptosis de osteoblastos (42). Los mecanostatos, que son las células que censan la fuerza biomecánica que actúan sobre los osteocitos, tienen receptores para estrógenos. Existen citocinas inflamatorias que regulan la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos que responden a estrógenos (42). La deficiencia de estrógenos (observado en el hipogonadismo) incrementa la frecuencia de activación de unidades multicelulares de osteoblastos y osteoclastos aumentando el recambio óseo, induce desbalance en el remodelamiento a través de la prolongación de la fase de resorción e incremento en la apoptosis de osteoblasto e incrementa el reclutamiento de osteoclastos ocasionando incremento de la cavidad de resorción más allá de la capacidad de ser rellenada por osteoblastos. En el hueso esponjoso incrementa la profundidad de resorción ocasionando perforación y pérdida de la conectividad trabecular. En el hueso cortical ocasiona cavitación endocortical (43).

En los hombres el estradiol, en vez de la testosterona es el mayor predictor de DMO en casi todos los sitios esqueléticos. La testosterona puede estimular aposición periosteal, resultando en huesos más largos y gruesos. La deficiencia de ambas observada en el hipogonadismo ocasiona pérdida de la DMO (44). En la figura 7 se muestran los mecanismos de acción de la testosterona en el esqueleto del hombre

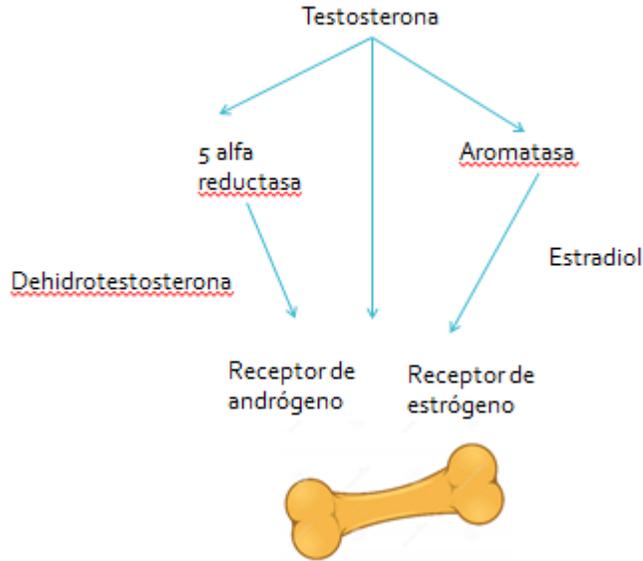


Figura 7. Mecanismos de acción de la testosterona en el hueso del hombre

EL IMC<18.5 generalmente se encuentra ligado a desnutrición crónica. En estos pacientes hay un aumento en la secreción basal de GH por incremento en los pulsos, menor nivel circulante de IGF-I, a pesar de niveles altos de GH sugiriendo una resistencia adquirida a nivel hepático, menor producción hepática de IGF-I, teniendo como consecuencia cambios en los marcadores de recambio óseo, volumen trabecular, grosor trabecular e inversamente a separación trabecular. Hay menor concentración de leptina que suele tener un efecto positivo en hueso, niveles más altos de ghrelina que tiene receptores de osteoblastos y efecto anabólico como mecanismo adaptativo. Hay incremento de Péptido YY que tiene efecto deletéreo en hueso. La adiponectina se encuentra más alta y finalmente a hipogonadismo hipogonadotrópico que ocasiona los efectos en hueso mencionado en los párrafos previos (45).

Con el uso de glucocorticoides la pérdida de masa ósea se realiza a nivel del hueso trabecular donde alcanza hasta un 30% en algunos estudios y en los primeros meses de inicio de tratamiento. Los cambios más importantes observados en la osteoporosis inducida por corticoesteroides son una disminución de la actividad osteoblástica, que se traduce en una disminución de la síntesis de la matriz ósea y una disminución de la vida media de los osteoblastos. Parece existir un incremento en la resorción ósea, aunque se desconoce hasta qué punto estos cambios reflejan la acción de los glucocorticoides o se deben a la enfermedad de base. Los glucocorticoides pueden producir hiperparatiroidismo inducido por el descenso en la absorción intestinal de calcio y la mayor eliminación urinaria o bien por el efecto directo de los glucocorticoides sobre la secreción de hormona paratiroidea. Los glucocorticoides pueden tener un

efecto directo sobre la producción de testosterona o inhibir la secreción. Otro mecanismo propuesto es la disminución de la síntesis de osteoprotegerina (46).

Existe mucha controversia en cuanto al uso de valores de Z o T en esta población. La posición de la Sociedad Clínica internacional de densitometría ha sugerido mantener el valor de Z para definir “densidad mineral ósea baja” en mujeres premenopáusicas, mientras que la organización mundial de la salud sugiere utilizar valor de T, a menos de que haya evidencia de crecimiento (14). En nuestro estudio a través de un coeficiente de correlación intraclase entre valores de Z y T de 0.9 y una correlación de Pearson de 0.9, fue posible demostrar que es indistinto utilizar valores de Z o T en nuestra población. Esto tiene impacto en las recomendaciones de interpretación densitométrica en la práctica clínica y por lo tanto decisiones terapéuticas.

Otro aspecto interesante que demostró nuestro estudio a través de las curvas ROC y análisis univariados, a diferencia de lo que uno esperaría, es que a partir de T/Z score < -2.5, una menor densidad mineral ósea, no necesariamente implica una mayor prevalencia de fracturas, sin importar que se trate de valores muy extremos (T/Z score). La edad en esta población a diferencia con lo que pasa con las pacientes postmenopáusicas podría servir de factor protector (47). De tal manera que es necesario la presencia de otros factores para la presencia de fracturas. En nuestro estudio el tabaquismo, uso de anticonvulsivos, la presencia de diabetes por Cushing y la etiológica idiopática confirieron mayor riesgo de fractura que la DMO y el pico de masa ósea.

En el tratamiento de osteoporosis en jóvenes la intervención debe ser multifactorial. Se debe reponer vitamina D al menos > 20ng/ml, dar suplementos de calcio, recomendar ejercicio y sobre todo tratar la causa que lo desencadenó (suspender esteroides, tratar hipogonadismo, suspender tabaquismo, recuperación de peso en anorexia etc). En causas secundarias de osteoporosis en jóvenes existe poca evidencia de uso de bifosfonatos. Existen muy pocos estudios controlados que hayan demostrado que alguna intervención en específico además de los mencionados tenga un impacto en DMO. Los estudios en prevención de fracturas son inexistentes. El uso de teriparatide (PTHr) ha demostrado reducir la pérdida ósea inducida por glucocorticoides y algunas guías lo han recomendado recientemente. La evidencia de la reducción del riesgo de fractura es desconocida (14). En nuestro estudio al menos el 50% de los pacientes recibió calcio y vitamina D. Los pacientes con hipogonadismo fueron tratados con estrógenos y testosterona respectivamente. Fue más frecuente la utilización de ácido zolendrónico en los pacientes con Z/Tscore < -4. Solo un paciente utilizó PTHr, éste último se usa poco probablemente por la dificultad de acceso por cuestiones económicas. La recomendación en base a los resultados de nuestro estudio, es realizar consciencia a los múltiples servicios interdisciplinarios que manejan estos pacientes (gastroenterología, reumatología, endocrinología, etc) de dar al menos calcio y vitamina D a los pacientes así como medidas de ejercicio y nutricionales, para que al menos 90% de los pacientes reciban algún tratamiento.

Limitaciones del estudio.

La naturaleza retrospectiva del estudio, limita conocer en estos pacientes algunos parámetros bioquímicos como marcadores de recambio óseo, marcadores inflamatorios, perfil óseo completo (en alguno de ellos, etc), entre otras cosas. La naturaleza retrospectiva pudo habernos hecho subdiagnosticar fracturas asintomáticas en los pacientes

Investigaciones en el futuro:

Este estudio demuestra que la osteoporosis en jóvenes es una entidad frecuente con implicaciones en la salud del paciente. Aunque la prevalencia de fracturas es menor que en población posmenopáusica, probablemente por el factor protector de la edad, sí se presenta, confiriendo deterioro en la calidad de vida de los pacientes. El entendimiento del trabajo presentado nos invita a realizar un protocolo estructurado de abordaje y de seguimiento de estos pacientes desde su ingreso al instituto, a fin de poder realizar estudios prospectivos que nos permitan estimar riesgo de fractura y desarrollo de nuevas opciones terapéuticas

10 CONCLUSION

El trabajo presentado mostró una de las series más grandes de pacientes con Z/Tscore muy baja <-4, donde se conocieron las características demográficas clínicas y bioquímicas. Se comparó con un grupo de T/Zscore -2.5 a 3-9 a fin de determinar cuáles fueron los factores más frecuentemente asociados a DMO baja. Las causas secundarias (fármacos, enfermedades) fueron la etiología más frecuentemente reportada, el uso de glucocorticoides, hipogonadismo, hipotiroidismo y lupus eritematoso generalizado ocuparon las prevalencias más altas en ambos grupos y entre géneros. Los factores que predijeron una DMO más baja fueron el IMC < 18.5, el uso de glucocorticoides e hipogonadismo. A partir de una T/Zscore <-2.5 los pacientes se fracturan por factores independientes de la DMO y pico de masa ósea. Los factores más fuertemente asociados a fractura fueron el tabaquismo, el uso de anticonvulsivos y la diabetes por enfermedad de Cushing se asociaron a mayor prevalencia de fracturas. Finalmente es importante insistir en al menos una buena suplementación de vitamina D, calcio, ejercicio y corrección de la causa secundaria en todos los pacientes con osteoporosis en jóvenes.

11. BIBLIOGRAFIA

1. National osteoporosis Foundation. Clinician`s Guide to prevention and treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National osteoporosis Foundation; 2013.
2. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Consensus Development conference Am J Med. 1991;90(1):107-10.
3. Shuler FD. Understanding the burden of osteoporosis and use of the World Health Organization Frax Orthopedics. 2012 Sep;35(9):798-805

4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series.
5. Kanis JA, Oden A, Jonell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-1046
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johanson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) *Osteoporos Int* 2013 Jan;24:1:23-57
7. Nutri r, Brandi ML, Isaia G, Tarantino U, Silvestri S. New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: The patient with two or more fragility fractures. *J Endocrinol Invest* 2009; 39: 783-8
8. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009;62: 105-108
9. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Bain S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008; 19: 449-458
10. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428
11. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007;41:486-495
12. Bain S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DM, Lewiecki EM, Silverman S. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 75-91.
13. Kufman JM. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;22(5):787-812.
14. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporosis Int*. 2012 Dec;23(12):2735-48
15. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *Bon Miner Res* 2006; 21: 501-507
16. González Cantú Arnulfo, Romero Ibarquengoitia Maria Elena, Reza Albarrán Reza, Hernández Jiménez Sergio, Gómez Pérez Francisco Javier. OSTEOPOROSIS EN SUJETOS JÓVENES. DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. Presentación en cartel. LII Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Cancun, Qro Noviembre 2013
17. Romero Ibarquengoitia Maria Elena, González Cantú Arnulfo, Reza Albarrán Reza, Hernández Jiménez Sergio, Gómez Pérez Francisco Javier. INTERACCIÓN DE DIABETES E IMC SOBRE DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES JOVENES CON OSTEOPOROSIS. ESTUDIO PRELIMINAR. Presentación en cartel. LII Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Cancun, Qro Noviembre 2013
18. Lewiecki Em, Gordon CM, Bain S et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2007; 19: 1369-1378
19. Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Jonorato J, Perez Cano. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in Spanish Female population. *Med Clin* 2001; 116: 86-88
20. Moretti L, Notarnicola A, Panella A, Garofalo L, Garofalo R, Santamato A, Moretti B. Severe osteoporosis treated with teriparatide in a patient affected by recessive epidermolysis bullosa dystrophica. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):1003-6.

21. de Rougemont A, Mourot MG, Riou JP. Atypical thyrotropin-secreting pituitary microadenoma revealed by severe osteoporosis in a Young man. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):513-8.
22. Dandinoglu T, Akarsu S, Tekin L, Arbal S, Dincer U. A 22-year-old man with severe osteoporosis due to prolactinoma. *J Clin Rheumatol.* 2013 Sep;19(6):341-3
23. Rauch F, Travers R, Glorieux FH Cellular activity on the seven surfaces of iliac bone: a histomorphometric study in children and adolescents. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 513-519
24. Seeman E Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-1850
25. Nordstrom P, Neovius M, Nordstrom A . early and rapid bone mineral density loss of the proximal femur in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1902-1908
26. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, MC Daniel L, Amin S, Rouleu PA, Khosla. A population-based assesment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for sutstantial trabecular bone loss in Young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008, 23:205-214
27. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 723-735
28. Karasik D, Ferrari SL. Contribution of gender-specific genetic factors to osteoporosis risk. *Ann Hum Genet* 2008; 72: 696-714
29. 17^a. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Druge-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med.* 2010 Oct;123:877-84
30. Superti-Furga, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Gen A* 2007; 143: 1-18
31. Kovacs Cs. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005 10: 105-118
32. Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition* 2004; 20: 235-240
33. Bianchi ML Osteoporosis during pregnancy. *Eur Musculoskel Rev* 2000; 4:30-34
34. Csotype J, Sisak K, bardoez L, Toth K. bilateral spontaneous displaced femoral neck fractures during pregnancy. *J Trauma* 2010; 68: E115-E116
35. Ostertag A, Chen-solal M Addran M, Legrand E, MArty C, Chapard D, Vernejoul MC. Vertebral fractures are associated with increased cortical porosity in iliac crest bone biopsy in men with idiopatic osteoporosis. *Bone* 2009;44: 413-417
36. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzak H, De Bacquer D, Kaufman JM. Deficient acquisition of bone during maturation unerlies idiopathic osteoporosis in men: evidence from a three-generation family study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 303- 311
37. Cohen A, Depster DW Recker RR et al . Abnoral bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Met* 2011;96: 3095-3105.
38. Rubin MR, Schusshei DH, Kulak CA, carland ES, Rosen CJ, Bilezikian JP, SHane E. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 526-533
39. Peris P, Guanabens N, MArtinez de Osaba M et al.Clinical Characteristics and Etiologic Factors of Premenopausal Osteoporosis in a Group of Spanish Women *Semin Arthritis Rheum* 2002 32:64-70.
40. Peris P, MArtinez- Ferrer A, Monegal A, Martınez Osaba MJ, et al.Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 582-588.
41. Kelepouris N, Harper K, Gannn F, Kaplan F, Haddad JG. Severe osteoporosis in Men, *Ann Inern Med* 1995; 123: 452-461.
42. Riggs BL. Sex steroids and Bone Metabolism .*Endoc Rev* 2002, 23: 279-302
43. Khosla S. Update on Estrogens and skeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95: 3569-3577
44. Ebeling PR, Idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men: current and future treatment options. *Treat Endocrinol.* 2004;3(6):381-91.

45. Singhal V Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 64-70
46. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2008;208:33-45.
47. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA.* 1992;268:2403–8.