



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD

PREVALENCIA DE ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA EN HERMANOS DE
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ESTA PATOLOGÍA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
BEATRIZ SIDONIO AGUAYO

TUTOR:
DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DRA. EN C. M. MARGARITA VALDÉS FLORES
RESPONSABLE DEL CAMPO DISCIPLINARIO**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. EN C. M. ANTONIO MIRANDA DUARTE
INVESTIGADOR “D” DEL INSTITUTO NACIONAL DE
REHABILITACIÓN**

ÍNDICE

Índice	3
Resumen del proyecto	4
Antecedentes	5
Justificación	19
Planteamiento el problema	20
Pregunta de investigación	21
Hipótesis	21
Objetivo general	21
Metodología	22
Diseño, población y muestra	22
Criterios de selección	22
Definición operativa de las variables	25
Procedimiento	29
Algoritmo	32
Cálculo del tamaño de la muestra	33
Confiabilidad intra-observador	34
Análisis estadístico	35
Aspectos éticos	36
Recursos humanos	37
Cronograma de actividades	38
Resultados	39
Discusión	45
Conclusiones	49
Limitaciones	51
Anexos	52
Referencias bibliográficas	60

RESUMEN

Antecedentes: La escoliosis idiopática (EI) es la forma más común de deformidad espinal representando de 80 a 90% del total de las escoliosis. La etiología de la EI no está claramente definida, pero se considera una entidad multifactorial.

Objetivo: Determinar la prevalencia de EI en hermanos de pacientes con EI en comparación con hermanos de sujetos sin dicha patología en población mexicana.

Metodología: Se analizó una base de datos de 308 niños sanos y 256 pacientes con diagnóstico de EI, obteniendo una muestra de 55 sujetos para cada grupo, se seleccionó y pareó a los hermanos de los sujetos de cada grupo.

Análisis: Se realizó estadística descriptiva, así como regresión logística de forma univariada y multivariada. Para conocer la magnitud del riesgo se calcularon las razones de momios con sus intervalos de confianza de 95%.

Resultados: Se analizaron las variables demográficas sin observar diferencias estadísticamente significativas. El 9% (n=5) de los casos fueron diagnosticados con EI, en comparación con el 2% (n=1) de los controles (p=0.09), no se observó diferencia entre la severidad de la curvatura (p=0.46). Existe un riesgo de 5.4 (0.85-7.31) de presentar EI al contar con un familiar de primer o segundo grado con el mismo diagnóstico (p=0.33).

Conclusiones: La EI es una patología compleja, en la que aún no se han identificado todos los factores causales, a pesar de existir múltiples estudios en los que los hallazgos apoyan la posibilidad de que las variantes genéticas puedan aumentar el riesgo de enfermedad. En nuestro estudio se identificó que el ser hermano de un sujeto afectado con EI, incrementa el riesgo de padecer EI.

ANTECEDENTES

Definición

La escoliosis idiopática (EI) es la forma más común de deformidad espinal representando de 80 a 90% del total de las escoliosis. La EI presenta una alteración tridimensional, con una curvatura en el plano frontal, una rotación vertebral en el plano transversal y una desviación en el plano sagital (cifosis y lordosis) (Robles 2016). Por lo tanto, se define como una curvatura igual o mayor a 10° en el plano coronal con desplazamiento lateral del cuerpo vertebral que cruza la línea media y regularmente se acompaña de algún grado de rotación (Kadoury 2012).

Epidemiología

Se considera que la EI tiene una prevalencia de 1.5 a 4.1% en todo el mundo, siendo más frecuente en mujeres con una relación respecto a los varones de 1.6:1 cuando la curvatura está entre 10 y 20° y hasta de 6.4:1 en curvas mayores de 20° por razones aún no conocidas (Angevine 2008). En nuestro país se ha reportado una prevalencia de 2-3% (Montalvo 2010).

El costo atribuible en Estados Unidos, se ha estimado de 4 billones de dólares por año, sin considerar la morbilidad en la edad adulta, que conlleva a mayores complicaciones.

Clasificación

La clasificación de la EI está basada en la edad de presentación de la curvatura, considerando tres categorías (Trobisch 2010):

- 1) Infantil: aquella que se presenta en menores de 3 años y representa menos del 1% de los casos.
- 2) Juvenil: entre los 3 y 10 años, ocupando el 12-21% de las EI
- 3) Del adolescente: mayores de 10 años hasta alcanzar la madurez ósea.

Esta clasificación ha sido modificada en los últimos años a EI de presentación temprana (antes de los 5 años) y EI tardía. La primera generalmente asociada a una base genética o neuromuscular.

Diagnóstico de la EI

Para realizar el diagnóstico es esencial tomar en cuenta dos aspectos principales que son la exploración física y los estudios radiológicos, sin dejar de lado los antecedentes de importancia tales como los de deformidad vertebral o patología relacionada en la familia, la progresión o empeoramiento de la curva y la sintomatología que presenta el paciente (Cheng 2015).

Una vez realizado el interrogatorio se procede a la exploración física que debe incluir el peso y la talla, el grado de maduración sexual según el índice de Tanner, el análisis visual de la marcha, el estudio de la postura en plano posterior (Figura 1), lateral y anterior para identificar deformidades, la prueba de Adams, la escoliometría

y el examen de la movilidad vertebral global y regional, así como la valoración de la longitud de los miembros inferiores y el examen neurológico básico (Modi 2009).



Figura 1. A. Escoliosis dorsal. B. Signo de Adams positivo. (Kusumi 2010)

Posteriormente se solicita una radiografía de columna para realizar la medición del ángulo de Cobb, teniendo como inconveniente la exposición a la radiación a la que se debe someter a los pacientes, por lo que se han buscado métodos sensibles y específicos que permitan realizar el diagnóstico de escoliosis con un riesgo mínimo. Entre los métodos diagnósticos se encuentra la escoliometría para evaluar el grado de escoliosis, desarrollado por Bunnell en 1984. El escoliómetro se coloca en la espalda del paciente en el momento en que está realizando la prueba de Adams (Amendt 1990), si existe asimetría permite determinar una cifra en la escala denominada Ángulo de Rotación del Tronco (ART). Un ART menor de 7° corresponde a una escoliosis menor de 20° . Aquellos casos con grados superiores deben ser referidos para evaluación radiológica. En estos casos es imprescindible una re-evaluación de la columna entre tres y seis meses. Un aumento en el ATR de 3° indicaría una progresión importante de la curva. Si el aumento es de 2° o menos

puede considerarse como un cambio menor y solo necesita re-evaluaciones regulares.

En un estudio realizado para evaluar la validez y confiabilidad del escoliómetro, Amendt y cols., encontraron una correlación positiva moderada ($r = 0.46-0.54$) con el ángulo de Cobb. Los coeficientes de correlación intra e interobservador fueron de 0.86 a 0.97, por lo que se concluyó que el escoliómetro no debe ser utilizado por sí sólo para determinar el diagnóstico y manejo de los pacientes con escoliosis, pero es posible utilizarlo en conjunto con la maniobra de Addams, mejorando la especificidad y la sensibilidad (Amendt LE, 1990, Huang SC. 1997).

El análisis radiológico de la columna vertebral se realiza en el plano lateral y el posteroanterior para descartar malformaciones óseas y para medir los grados de escoliosis a través del método de Cobb, el cual está aceptado internacionalmente como el método más adecuado para valorar la escoliosis.

El ángulo de Cobb se planeó originalmente para la evaluación de la EI del adolescente, pero posteriormente su uso se ha extendido para todas las variedades de escoliosis, incluyendo la congénita (Modi 2009). Se obtiene trazando una línea que prolonga la superficie articular superior de la vértebra transicional (plataforma articular inclinada) y una línea más que prolonga la superficie articular inferior de la vértebra transicional distal hacia la concavidad de la curvatura. Se trazan líneas perpendiculares a éstas y el ángulo formado será el ángulo de la curvatura que al ser superior a 10° se considera diagnóstico de EI (Figura 2).



Figura 2. Medición ángulo de Cobb (Sheehan 2017)

Predictores de severidad:

Los tres determinantes principales para la progresión de la EI son el sexo del paciente, el potencial de crecimiento y la magnitud y patrón de la curva en el momento de diagnóstico. Por razones que no son claras, las mujeres tienen un riesgo de progresión de la curva 10 veces mayor que los hombres. En cuanto al patrón de la curvatura se ha observado que aquellas curvaturas con ápice en la región torácica tienen mayor riesgo de progresión. Y finalmente, cuanto mayor es el potencial de crecimiento y cuanto mayor sea la curva, mayor será la probabilidad de progresión.

La evaluación del potencial de crecimiento se realiza mediante el índice de Tanner y el grado de Risser. La etapa de progresión máxima se espera en el estadio de Tanner de II-III. El grado de Risser permite una estimación útil de la maduración ósea ya que valora el progreso de la fusión ósea de las apófisis ilíacas. Los grados de Risser son los siguientes: grado 0 significa sin osificación, grado 1 corresponde a 25% de osificación, el grado 2 a 26 a 50% de osificación, el grado 3 a 75% de osificación, el grado 4 a 76 a 100% de osificación, y el grado 5 a fusión ósea completa (Reamy 2001).

Entre más inmadurez ósea exista es mayor la probabilidad de progresión de la curvatura. Las curvas con ápex torácico tienen mayor prevalencia de progresión, la cual va desde el 58 al 100% en individuos con inmadurez ósea (Solla 2018).

Una vez establecido el diagnóstico y el pronóstico, las decisiones del tratamiento se basan en los factores clínicos. El tratamiento conservador con uso de órtesis va dirigido a los pacientes con inmadurez esquelética con alta probabilidad de progresión, teniendo resultados favorables si se utiliza de forma temprana (Hassanzadeh 2017).

Para las curvaturas con progresión severa tanto en pacientes con madurez esquelética como sin ella, la mejor opción es el tratamiento quirúrgico, con el objetivo de mejorar la alineación y prevenir mayor progresión (Dunn 2018).

Etiología

La etiología de la EI no está claramente definida, pero se considera una entidad multifactorial en la cual están implicados diversos factores, tales como las alteraciones celulares, los hormonales, los metabólicos, los ambientales, los posturales y los genéticos (Wang 2011).

Thomas T et al., identificaron que la leptina sérica tiene un efecto anabólico sobre la densidad mineral ósea, lo que sugiere que las niñas con EI tienen una respuesta metabólica ósea anormal a la leptina. No está claro si representa una desregulación de la señalización o una biodisponibilidad anormal entre los compartimentos óseos. Además, identificaron que las niñas tienen un Índice de masa corporal (IMC) menor, así como un bajo índice de leptina y niveles más altos de receptor soluble de leptina (Thomas T. 2001).

Dudin propuso la teoría de un conflicto de crecimiento entre la médula espinal y su vaina ósea, que se refiere a un crecimiento alterado de la columna vertebral en dos direcciones, una con aumento de la longitud que provoca una curvatura convexa (EI típica), y otra con disminución de la longitud de la columna vertebral que provoca una curvatura cóncava (EI atípica) (Dudin 2012).

En un estudio realizado por Acaroglu, se muestra que el estrés biomecánico y el estradiol están relacionados con la expresión de ciertos genes que favorecen el incremento de los niveles de Ciclooxygenasa 2 (COX-2), Óxido Nítrico (NO), Osteopontina (OPN) y Adenosintrifosfato (ATP) (Acaroglu 2012). Yim et al. Mostraron que el receptor de la melatonina 1B (MTNR1B) no se detectaba o estaba en menor concentración en los osteoblastos de algunas niñas con EI. (Yim 2013).

Syngayevskaya et al., estudiaron la actividad bioeléctrica de los músculos de la espalda en niños de 10 a 15 años de edad, encontrando mayor actividad en los músculos paravertebrales que se encontraban en el ápex de la convexidad comparado con el lado de la concavidad en la que los músculos eran más débiles (Syngayevskaya 2012).

Aspectos genéticos

A pesar de que la causa específica de la EI no ha sido determinada, el rol de los factores hereditarios es ampliamente aceptado. Diversos estudios realizados en

gemelos y en familias han proporcionado información sobre la importancia de los factores genéticos, por lo que es necesario analizar distintos aspectos.

Estudios en población y en familias

Patrones étnicos

Muchos estudios han notado diferencias en las prevalencias de EI de acuerdo con grupo étnico, sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución, ya que muchos pueden reflejar diferentes metodologías de investigación. De manera general podemos decir que la prevalencia más frecuentemente reportada es del 1-3%, sin embargo, en algunas poblaciones, esta prevalencia es menor, como por ejemplo, en la población Bantu de África, se encontró una prevalencia del 0.03% (Khanshour 2018). En la tabla 1 se observa la prevalencia de EI en diferentes poblaciones:

Tabla 1. Prevalencia de EI en diferentes poblaciones

Población étnica estudiada	País	Prevalencia	Inferencia	Referencias
Blancos vs negros	Estados Unidos	1.9%	No diferencia	Shands and Eisberg (1955)
Población Bantu vs Blancos de Johannesburgo	África	Bantu: 0.03% Blancos: 2.5%	Menor prevalencia en población Bantu	Segil (1974)
Lapps vs no Lapps	Noruega	Lapps: 0.5% No Lapps: 1.3%-4.5%	Menor prevalencia en Lapps	Skogland and Miller (1978)
Niños en Atenas	Grecia	Niñas: 3.2% Niños: 0.5%-3.9%	Curvaturas mayores en mujeres	Smyrnis et al.(1979)
Chinos vs Malayos e Indios	Singapur	Chinas: 3.5% Malayas: 1.7% Indias: 1.7%	Mayor prevalencia en mujeres Chinas	Daruwalla et al. (1985)
Niños en el noroeste y Grecia central	Grecia	1.7%	La mayoría (1.5%) con curvaturas menores (entre 10-19°)	Soucacos et al. (1997)

Estudios en familias

Las formas familiares de la EI fueron descritas por primera vez en 1922, desde entonces, se han realizado diversos estudios para establecer la asociación en familias. El primer estudio formal fue publicado por Wynne-Davies (1968), documentando una incidencia incrementada de EI en familias comparado con la población general. Harrington estudió a mujeres cuyas curvaturas excedían los 15 grados, encontrando una incidencia del 27% en sus hijas (Harrington 1977). En un estudio realizado en una base de datos de la población de Utah concluyeron que el 97% de los pacientes con EI tienen origen familiar (Ward et al. 2010).

Estudios de riesgo en hermanos:

El riesgo en familias debe ser utilizado para estimar y comparar los efectos genéticos de las enfermedades, en el caso de la EI, un cuarto de los pacientes ha reportado historia familiar de EI. Estudios realizados en hermanos han reportado 19% de hermanos afectados en curvaturas entre 10 y 20 grados, comparado con la frecuencia del 2% en la población en general (Riseborough 1973). Respecto a esto, Tang et. al. Reportaron un riesgo de recurrencia en hermanos del 18% en un estudio realizado en población China en mujeres con ángulo de Cobb mayor a 20 grados (Tang 2012).

Para estimar la fuerza de la contribución genética se generó la “tasa de riesgo de hermanos” (λ_s), que de acuerdo con Wise et. al., en la EI se considera un riesgo de

8 para curvaturas entre 10 y 20 grados y de 23 en curvas mayores a 20 grados (Wise 2008). Estos datos indican un efecto genético fuerte.

Estudios de gemelos

En los estudios de gemelos, la comparación de la concordancia de la enfermedad entre gemelos monocigóticos (MC) y dicigóticos (DC) ha permitido una estimación de la contribución de los factores genéticos en la predisposición de la EI. Si la concordancia es más alta en los MC sugiere que la enfermedad tiene un componente genético importante (Hooper 2005).

Un metaanálisis realizado por Keslin y Reinker en 1997 reportó una concordancia de EI de 73% en MC y de 36% en DC. Cuando la curvatura fue comparada entre los MC, el coeficiente de correlación ($r=0.7407$), fue significativamente mayor que en los DC ($p<0.0002$). No se encontró correlación con el patrón de curvatura, lo que sugiere la importancia de los factores genéticos en el control de la susceptibilidad y curso de la enfermedad, pero no necesariamente en el patrón de la enfermedad (Keslin y Reinker 1997).

Inoue et al., reportaron en Japón una concordancia de hasta 92.3% en gemelos MC en comparación con una concordancia de 62.5% en DC (Inoue 1998). En un estudio realizado en Dinamarca, se observó una concordancia de 13% en MC y de 0.0% en DC, lo que sugiere que la EI es una enfermedad con un componente genético importante y de expresividad variable (Andersen 2007).

Otro aspecto para considerar revelado con este tipo de estudios es que los gemelos MC comparten la enfermedad menos del 100% de las veces, reflejando la complejidad de la enfermedad, sugiriendo el involucro de factores ambientales aun desconocidos o factores estocásticos en la susceptibilidad de la enfermedad (Gorman 2012).

A pesar de estos argumentos convincentes respecto a la naturaleza familiar de la escoliosis idiopática, el modo particular de la heredabilidad aun no es claro.

Estudios de asociación genética

Análisis de ligamiento

Los polimorfismos son variaciones benignas de la estructura del DNA que pueden cambiar entre los individuos. Su proximidad a una secuencia de nucleótidos permite localizar un área específica del genoma y determinar su asociación con una condición expresada (Eun 2009). En relación con la EI, se realizaron estudios de ligamiento con la hipótesis de que la variación de las estructuras moleculares que forman parte de la columna, podrían ser las responsables de la susceptibilidad a la enfermedad. Entonces se analizaron los polimorfismos de los genes COL1A1, COL1A2, FBN1, ELN, sin embargo, los estudios no dieron evidencia de ligamiento (Miller 1996).

Genes candidatos y estudios de asociación:

El análisis de los genes candidatos trata de identificar los genes causantes de enfermedad (Barshades 2004). Se enfoca en los genes cuyos productos de proteínas que parecieran relevantes en las bases fisiológicas de la enfermedad. Se han realizado diversos estudios de asociación. En la tabla 2 se muestran algunos de los genes asociados con EI (Sharma 2010).

Tabla 2. Asociación encontrada con diferentes genes (Gorman 2012).

GEN	Locus	Número de Casos/Controles Estudios	Población de Referencia	OR/p	Referencia
<i>Matrilina 1 (MATN1)</i> <i>Inhibidor</i>	1p35	50/100	Italia	0.02	Montanaro 2006
<i>Metallopeptidasa 2 (TIMP2)</i>	17q25	570/210	China	0.019	Jiang 2012
<i>Calmodulina 1 (CALM1)</i>	14q24-q31	67	China	0.03	Jiang 1997
<i>Receptor de melatonina A (MTNR1A)</i>	4q35	Ligamiento/47 familias	Estados Unidos	No significativa	Morcuende 2003
<i>Interleucina 6 (IL6)</i>	7p21	53/206	Italia	0.014	Aulisa 1976
<i>Receptor de vitamina D (VDR)</i>	12q13.1	198/120	Korea	0.005	Suh 2010
<i>Receptor de melatonina B (MTNR1B)</i>	11q14.3	472/304	China	0.015	
<i>D13S800–D13S779</i>	13q32	Ligamiento, asociación/7 familias	Italia	0.0001	Miller et. al 2006
<i>Receptor de estrógenos 1 (ESR1)</i>	6q25.1	Asociación 202	China	0.001	Wu et. al. 2006
<i>Receptor de estrógenos 2 (ESR2)</i>	14q23.2	Asociación 218	China	1.88	Tang. et. al. 2006
<i>Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1)</i>	12q23.2	506/227	China	No significativa	Yeung et. al. 2006
<i>Colágeno (COL1A1, COL1A2, COL2A1)</i>	17q21; 7q22	Ligamiento 4 familias	Italia	No significativa	Carr. et. al. 1992
<i>Elastina (ELN), (Fibrilina) FBN1, Colágeno (COL1A2)</i>	15q21.1 ; 7q11; 7q22	Ligamiento 11 familias	Italia	No significativa	Miller 1996
<i>D9S930–D9S1818</i>	9q31.2-134.2	Ligamiento / 25 familias	China	0.0004	Ocaka et. al. 2008

Por la dificultad de replicar los hallazgos y en muchos casos, refutando los resultados, hasta el momento no se ha logrado identificar un gen con mayor importancia para el desarrollo de la EI (Zhao 2009).

JUSTIFICACIÓN

La EI es un problema de salud pública que provoca discapacidad, depresión y deterioro de la calidad de vida del paciente, aunado a al gran gasto económico que representa su atención médica.

Se ha reportado una prevalencia de 1 a 4% a nivel mundial. En nuestro país se ha reportado una prevalencia de 2-3%. En el Instituto Nacional de Rehabilitación acuden anualmente aproximadamente 435 pacientes con diagnóstico de EI, que representa el 3.34% del total de pacientes atendidos, y de estos 19.5% son casos nuevos. Debido al gran impacto a nivel personal, familiar y social que la EI genera, es de gran importancia analizar la prevalencia de EI en hermanos de pacientes con EI con la finalidad de lograr un mejor entendimiento del comportamiento de la patología en nuestra población y con ello poder brindar atención oportuna y proporcionar nuevas alternativas de tratamiento.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La EI es una entidad multifactorial, sin embargo, algunos estudios realizados en familias y gemelos sugieren una heredabilidad alta y un riesgo de recurrencia importante, que también se relaciona con la progresión y severidad de la enfermedad.

En nuestro país se desconoce la prevalencia de esta patología en los hermanos de pacientes con EI. Consideramos importante conocer estos datos en nuestra población ya que es una patología que genera gran impacto a nivel económico, social y familiar, además de que existe la posibilidad de modificar su progresión si es detectada de manera oportuna.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una mayor prevalencia de EI en hermanos de pacientes con este diagnóstico en comparación con los hermanos de sujetos sin EI?

HIPÓTESIS

La prevalencia de EI en hermanos de pacientes con EI es mayor en comparación con los hermanos de sujetos sin esta patología.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de EI en hermanos de pacientes con EI en comparación con hermanos de sujetos sin EI en población mexicana.

METODOLOGIA

Diseño:

Se realizó un estudio en hermanos.

Población:

Pacientes con EI y hermanos que acuden al servicio de rehabilitación pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

Muestra:

Hermanos de pacientes con diagnóstico de EI.

Criterios de selección:

Hermanos de pacientes con EI

Casos:

- Criterios de inclusión:
 - Hermanos de pacientes con diagnóstico de EI
 - Que cumplan criterios para diagnóstico clínico y radiológico de EI
 - Edad de 10 a 18 años
 - Mestizos Mexicanos (al menos 3 generaciones nacidas en el país)
 - Sexo femenino y masculino

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de escoliosis congénita, patologías genéticas o degenerativas y alteraciones posturales.
 - Pacientes con asimetría de extremidades inferiores mayor a 5mm
 - Pacientes que decidan no participar en el estudio

Controles:

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes sanos sin EI
 - Edad de 10 a 18 años
 - Mestizos Mexicanos (al menos 3 generaciones nacidas en el país)
 - Sexo femenino y masculino
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de escoliosis congénita, patologías genéticas, degenerativas y alteraciones posturales
 - Pacientes que decidan no participar en el estudio

En la siguiente imagen se muestra el ejemplo del diseño de casos y controles en familias que se utilizó (Hopper 2005):

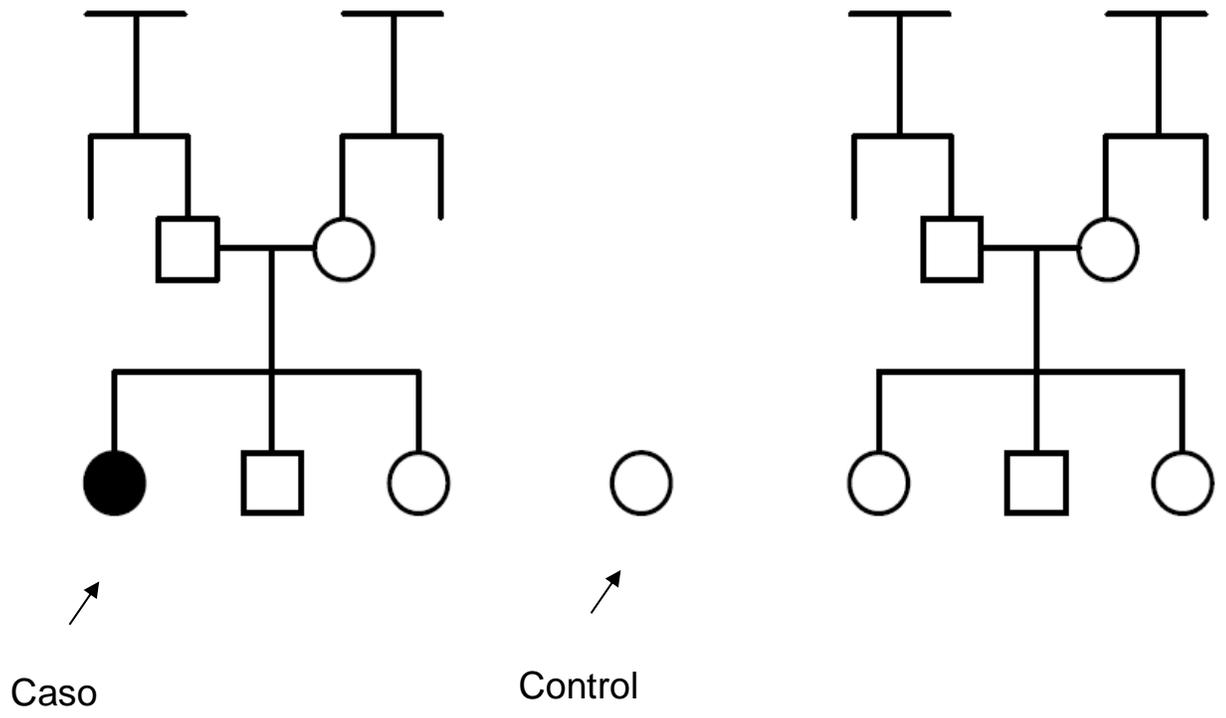


Figura 3. Diseño de casos y controles en familias (Hopper 2005)

Definición operativa de las variables (Tabla 3):

Variable	Definición teórica	Definición operativa	Nivel de medición	Indicadores
Dependientes				
Casos	Persona considerada con relación al paciente con EI, que proviene de los mismos padres	Hermanos de pacientes con EI	Cualitativa Nominal	Caso
Controles	Ser considerad con relación a una persona sin EI, que proviene de los mismos padres	Hermanos de sujetos sin EI	Cualitativa Nominal	Control
Independientes				
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años cumplidos	Cuantitativa Discreta	Años
<i>Sexo</i>	Sexo del Paciente	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
<i>Lugar de nacimiento</i>	Zona geográfica en la que se registra a la persona al nacer	Entidad Federativa	Cualitativa Nominal	Estado de la República Mexicana
<i>Hermano con EI</i>	Persona que proviene de los mismos padres	Se interrogó sobre el número de hermanos y su diagnóstico para identificar al hermano con diagnóstico de EI	Cualitativa Nominal	Hermano con EI
<i>Lugar que ocupa en la familia</i>	Posición que ocupa dentro de la familia al nacer	Se interrogó sobre el lugar que ocupó al nacimiento, como hijo de la familia.	Cualitativa Ordinal	Primogénito Segundo hijo Tercer hijo Cuarto hijo
<i>Escolaridad</i>	Años cursados en la escuela	Año escolar que cursa actualmente	Cualitativa ordinal	Primaria, secundaria, preparatoria
<i>Actividad deportiva</i>	Es el conjunto de acciones relacionadas con la práctica metódica del ejercicio físico	Tipo de deporte practicado (más de tres veces por semana)	Cualitativa Nominal	Natación, Fútbol, Basquetbol, Danza, Karate
<i>Comorbilidades</i>	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Otras enfermedades además de la EI	Cualitativa Nominal	Otras enfermedades

<i>Familiares con EI</i>	Personas relacionadas entre sí por parentesco de sangre.	Se interrogó sobre familiares de tres generaciones que contaran con el diagnóstico de EI	Cualitativa Nominal	Padres, abuelos, bisabuelos, tíos, primos
<i>Familiar de primer grado</i>	Personas ascendientes relacionadas entre sí por parentesco sanguíneo	Se interrogó sobre el diagnóstico de EI en los padres	Cualitativa Nominal	Padres
<i>Familiar de segundo grado</i>	Personas relacionadas de forma consanguínea en segundo orden	Se interrogó sobre el diagnóstico de EI en los abuelos, tío y primos	Cualitativa Nominal	Abuelos, tíos y primos
<i>Familiar de tercer grado</i>	Personas relacionadas de forma consanguínea en tercer orden	Se interrogó sobre el diagnóstico de EI en los sobrinos y bisabuelos.	Cualitativa Nominal	Sobrinos, bisabuelos
<i>Ingesta de fármacos</i>	Consumo de medicamentos con objetivo terapéutico por patología diagnosticada	Se registró el consumo de medicamentos con objetivo terapéutico por patología diagnosticada	Cualitativa Nominal	Nombre del fármaco
<i>IMC</i>	Peso del paciente en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros	Se midió y pesó al paciente obteniendo el IMC y se ubicó en un percentil de acuerdo con las tablas de peso para la edad de la CDC.	Cuantitativa de Intervalo	Normal= Inferior al percentil 85 Sobrepeso= Superior al percentil 85 pero inferior al 95 Obesidad= Superior al percentil 95
<i>EI</i>	Curvatura igual o mayor a 10° en el plano coronal con desplazamiento lateral del cuerpo vertebral que cruza la línea media y regularmente se acompaña de algún grado de rotación y se presenta en pacientes de 0-18 años	El investigador realizó la valoración clínica que incluyó la maniobra de Addams, se tomó radiografía antero-posterior panorámica de columna vertebral, en la que se descartaron alteraciones congénitas y se midió para determinar el ángulo de Cobb, considerando EI al ser mayor a 10°.	Cualitativa dicotómica	Juvenil= 3 a 10 años Del adolescente=10 a 18 años
<i>Ángulo de Cobb</i>	Método estándar para medir los grados de escoliosis en el plano coronal	Se determinó trazando una línea que prolonga la superficie articular superior de la vértebra transicional (plataforma articular inclinada) y una línea más que prolonga la superficie articular inferior de la vértebra transicional distal hacia la concavidad de la curvatura. Se trazaron	Cuantitativa Dicotómica	Escoliosis= Ángulo >10° Sin escoliosis= Ángulo <10°

		líneas perpendiculares a éstas y el ángulo formado fue el ángulo de la curvatura.		
<i>Maniobra de Addams</i>	Método para valorar la giba costal sobre la convexidad de la curva, producida por la rotación vertebral y contribuye al diagnóstico de la estructura de la escoliosis	Se pidió al paciente realizar flexión de columna hasta la horizontal, cuello relajado, rodillas extendidas, pies juntos, brazos extendidos con palmas en oposición, se observó si existía o no prominencia y se midió con escoliómetro (el cual se colocó centrado en el proceso espinoso más apical, en el grado máximo de rotación y prominencia).	Cualitativa Dicotómica	Escoliosis no estructurada= Giba desaparece durante la flexión Escoliosis estructurada= Rotación vertebral con deformación, los cuerpos vertebrales giran hacia la convexidad y arcos posteriores giran hacia la concavidad, con mayor prominencia de las costillas hacia la convexidad de las curvas torácicas y de apófisis transversas en curvas lumbares
<i>Índice de Risser</i>	Índice que permite una estimación útil de la maduración ósea al valorar el progreso de la fusión ósea de las apófisis ilíacas y con ello el riesgo de progresión de la curvatura	Se observaron las radiografías antero-posterior panorámicas de columna vertebral identificando la pelvis y valorando la osificación de la apófisis iliaca.	Cualitativa Ordinal	Grado 0= sin osificación Grado 1= 25% de osificación Grado 2= 26-50% de osificación Grado 3= 75% de osificación, Grado 4= 76-100% de osificación Grado 5=fusión ósea completa
<i>Contracturas musculares</i>	Contracción mantenida e involuntaria de un músculo.	Se midieron las contracturas de las cuatro extremidades, utilizando un goniómetro y se reportaron para cada paciente.	Cuantitativa Discreta	Grados de contractura

<i>Arcos de movilidad</i>	Cantidad de movimiento expresada en grados que presenta una articulación en cada uno de los tres planos del espacio.	Utilizando un goniómetro se midió la movilidad de las articulaciones en todos sus ángulos, considerando los tres planos de movimiento.	Cuantitativa Discreta	Grados de movimiento
<i>Alteración postural</i>	Persistencia de un desequilibrio musculoesquelético, que altera la disposición del cuerpo y compromete su función.	Con el paciente sobre el plantoscopio, se analizó la postura con base en la línea de plomada para identificar las alteraciones en columna, pelvis y extremidades.	Cualitativa Nominal	Valgo o varo de rodillas, pie plano, torsión tibial
<i>Índice de Tanner</i>	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico.	Como parte de la exploración clínica, se valoraron los cambios físicos que se presentaron en genitales, pecho y vello púbico para estadificarlos, utilizando el índice de Tanner.	Cualitativa Ordinal	Estadio 1 (Ver anexo 2) Estadio 2 (Ver anexo 2) Estadio 3 (Ver anexo 2) Estadio 4 (Ver anexo 2) Estadio 5 (Ver anexo 2)

Procedimiento:

1. Se contactó a los individuos registrados en una base de datos de la consulta de Rehabilitación Pediátrica que contaban con el diagnóstico de EI, posteriormente se captó a los hermanos quienes corresponden a los casos del estudio. Los controles fueron hermanos de sujetos sin EI. Se pareó la muestra por edad y sexo.

2. A todos los sujetos de estudio se les realizó una entrevista inicial en la que se informó al paciente y al padre o tutor sobre el estudio, aquellos que desearon participar en el estudio, se les explicó ampliamente sobre el objetivo del mismo y el procedimiento que se llevaría a cabo, posteriormente se hizo entrega de una Carta de Asentimiento (CA) al paciente y una Carta de Consentimiento Informado (CCI) las cuales fueron leídas en su totalidad por el tutor y los pacientes, se aclararon las dudas cuando se presentaron y se procedió a firmar el documento.

3. Una vez firmada la CCI y CA, el investigador interrogó a los participantes del estudio y tutor para llenar el formato de recolección de datos.

4. El investigador realizó la exploración física de los participantes, que consistió en:
 - a. Evaluación de la marcha
 - b. Postura
 - c. Columna
 - d. Maniobra de Adams (detallada en definición operativa de las variables)
 - e. Escoliometría



Figura 4. Escoliosis Estructurada. Tomado de Álvarez 2011

- f. Extremidades superiores e inferiores (integridad, simetría, trofismo, arcos de movilidad, tono, contracturas, reflejos de estiramiento muscular, sensibilidad por dermatomas, fuerza muscular por miotomas y reflejos patológicos).
- g. Estadio de Tanner.

Se anotaron los hallazgos en la hoja de recolección de datos (Anexo 2).

- 5. A todos los participantes se les solicitaron radiografías anteroposterior panorámicas de columna, a las cuales se midió el índice de Risser y el ángulo de Cobb (Estimando una confiabilidad intraobservador mediante el índice de Kappa de Cohen, el cual fue $K=0.84$ que corresponde a una muy buena fuerza de concordancia). La información se registró en la hoja de recolección de datos.

- Ángulo de Cobb:

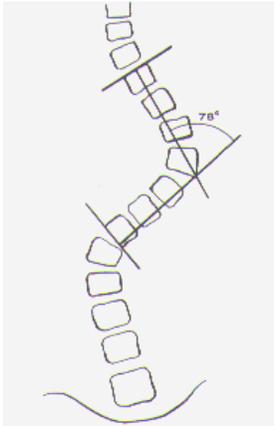


Figura 5. Tomado de Álvarez 2011

- índice de Risser

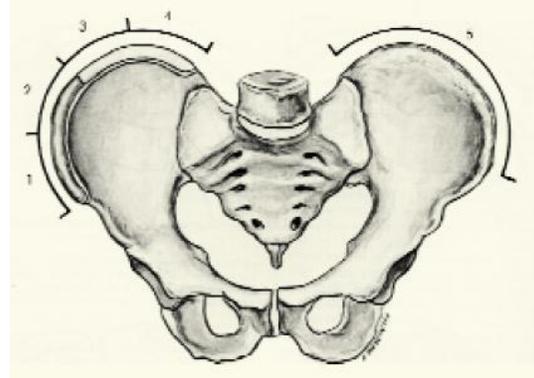


Figura 6. Tomado de Álvarez 2011

6. Aquellos que cubrieron con los criterios de inclusión, fueron integrados al protocolo.

7. Se realizó el análisis estadístico de las variables recopiladas en el instrumento de medición y se reportaron los resultados y discusión.

Algoritmo:



CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se consideró el riesgo de recurrencia en hermanos con escoliosis idiopática (Tang 2012) y con base en la fórmula para estudios de casos y controles de Schlesselman (Schlesselman 1992):

$$n = [Z_{\alpha}\sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + Z_{\beta}\sqrt{p_1q_1 + p_0q_0}]^2 / (p_1 - p_0)^2$$

R = 2.5	R = 3.5
Po = 21%	Po = 21%
α = 0.05	α = 0.05
β = 80%	β = 80%
N = 92	N = 46

Donde:

R: riesgo que se desea detectar

Po: prevalencia de la EI en hermanos

α: nivel de significancia

β: poder

CONFIABILIDAD INTRA-OBSERVADOR

Cada radiografía anteroposterior de columna fue medida por un médico en rehabilitación, determinando el ángulo de Cobb y el índice Risser, dichos datos fueron registrados en la base de datos. En la valoración subsecuente de control de los pacientes (un mes después de la valoración inicial), el mismo médico realizó una nueva medición de cada radiografía, registrando los datos obtenidos en el ángulo de Cobb e índice de Risser.

Se analizó la confiabilidad intraobservador para la medición del ángulo de Cobb y el índice de Risser, la cual se obtuvo mediante el estadístico kappa, siendo $\kappa=0.84$ para este estudio, lo que corresponde a una muy buena fuerza de concordancia, de acuerdo con lo establecido por Landis y Koch, Tabla 4.

Valoración del Índice Kappa	
Valor de k	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

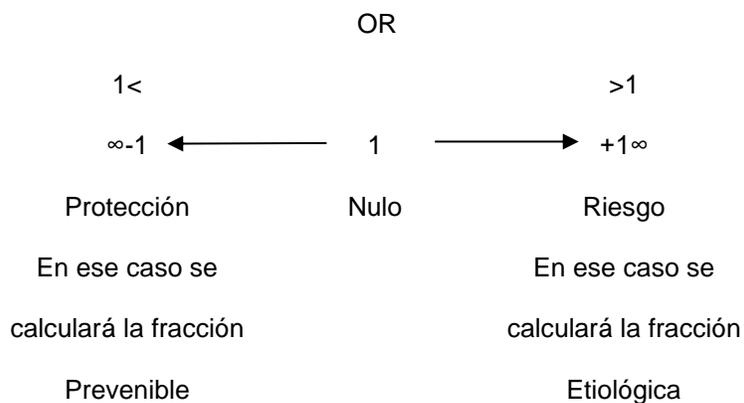
Tabla 4. Valoración del coeficiente kappa (Landis y Koch 1977)

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva. Para la comparación de las variables cuantitativas se realizó prueba de t de Student para muestras dependiente y para las variables cualitativas se usó prueba de χ^2 .

Para probar la normalidad se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, debido a la distribución no normal de las variables, se utilizó la prueba de McNemar. El análisis se realizó con regresión logística de forma univariada y multivariada. Para el control de variables confusoras se incluyeron en el análisis multivariado, aquellas variables con un valor de $p \leq 0.15$ y se eligió el modelo más parsimonioso. El nivel de significancia α fue de 0.05. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS Statistics 20.

Para conocer la magnitud del riesgo se calcularon las razones de momios con sus intervalos de confianza de 95% [OR (IC 95%)], que se interpretaron como sigue:



ASPECTOS ETICOS

Este estudio se realizó siguiendo los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki, del Reglamento de Investigación en Salud de la Ley General de Salud.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente y se estableció que es una investigación con riesgo mínimo.

RECURSOS HUMANOS:

- Investigador “D” del INR: Dr. Antonio Miranda Duarte.
- Médico especialista en rehabilitación. Beatriz Sidonio Aguayo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2015-2016			2019	2019
	Marzo Abril	Mayo Junio	Julio Septiembre	Junio	Septiembre
Revisión y modificación del proyecto					
Captación de pacientes					
Análisis de resultados					
Redacción de Tesis					
Presentación					

RESULTADOS

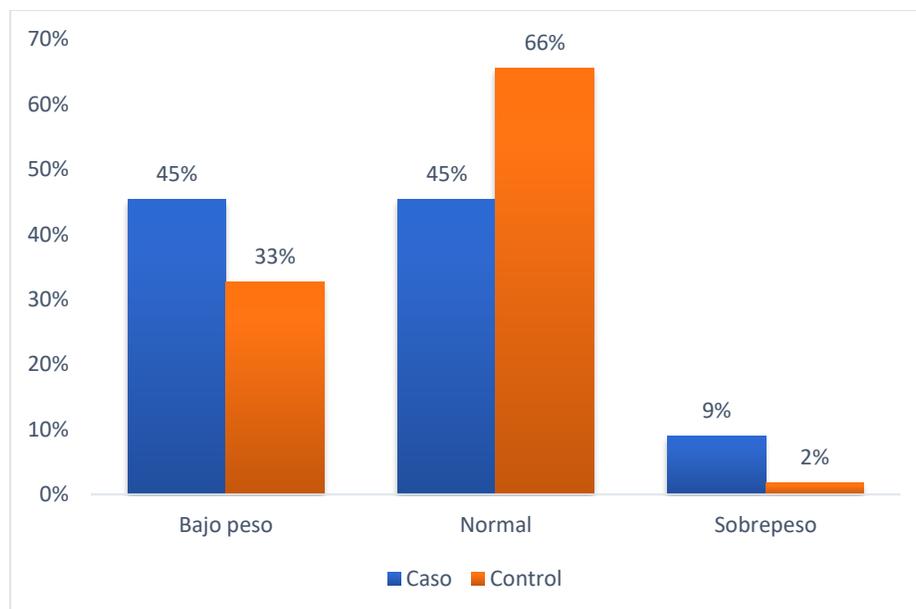
Se analizó una base de datos de 308 niños sanos y 256 pacientes con diagnóstico de escoliosis idiopática, se realizó llamado telefónico a cada paciente para invitarlos a participar al estudio, obteniendo una muestra de 60 sujetos para cada grupo, de los cuales 5 de cada grupo cumplieron con los criterios de exclusión. Se seleccionó y pareó a los hermanos de los sujetos de cada grupo, considerando a los hermanos de los pacientes con diagnóstico de escoliosis idiopática como casos (n=55) y a los hermanos de pacientes sanos como controles (n=55), quedando un total de 110 sujetos. El promedio de edad para los casos y controles fue de 13.05 ± 3.18 ($p=1.0$). Ninguna de las variables mostró diferencias significativas (Tabla 5.)

Tabla 5. Tabla de medias y frecuencias de casos y controles

Variable	Casos	Controles	p
Edad	M13.05 DE \pm 3.18	13.05 DE \pm 3.18	1.0
Sexo			1.0
Femenino	28 (50.9%)	28 (50.9%)	
Masculino	27 (49.1%)	27 (49.1%)	
IMC	19.66 DE \pm 3.09	19.86 DE \pm 2.70	0.7
Lugar de nacimiento Estado			0.35
de México Ciudad de	31 (56.4%)	36 (65.5%)	
México Guerrero	21 (38.2%)	16 (29.1%)	
Puebla	2 (3.6%)	0	
Oaxaca	1 (1.8%)	2 (3.6%)	
	0	1 (1.8%)	
Escolaridad			0.15
Primaria	17 (30.9%)	17 (30.9%)	
Secundaria	26 (47%)	22 (40%)	
Preparatoria	9 (16.3%)	16 (29.0%)	
Licenciatura	3 (5.4%)	0	
Actividad deportiva			0.59
Si (más de tres veces por semana)	11 (20%)	14 (25.4%)	
Ninguna	44 (80%)	41 (74.5%)	
Lugar en la familia			0.02
Primogénito	32 (58.2%)	18 (32.7%)	
Segundo hijo	20 (36.4%)	26 (47.3%)	
Tercer hijo	3 (5.5%)	10 (18.2%)	
Cuarto hijo	0	1 (1.8%)	

Se observó bajo peso en el 45.4% (n=25) de los casos (p=0.05), de acuerdo con los valores establecidos por la OMS en menores de 18 años, de los cuales ninguno se diagnosticó con escoliosis. El resto del índice de masa corporal se distribuyó como se observa en la gráfica 1.

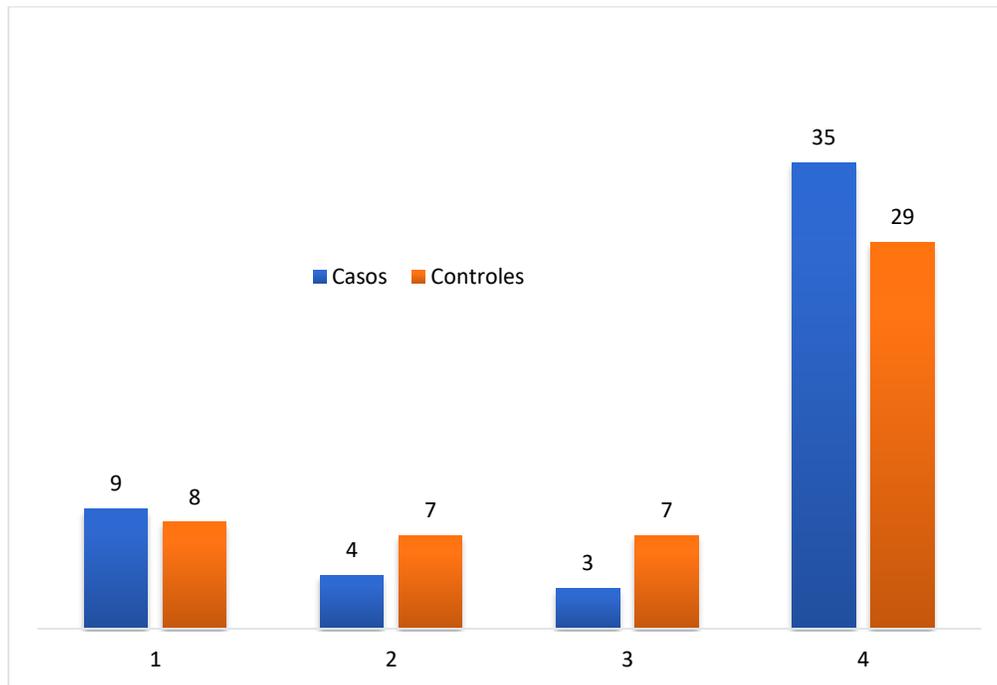
Gráfica 1. Distribución de Índice de Masa Corporal en casos y controles.



Se evaluaron las alteraciones posturales en toda la población, tales como el pie plano o cavo, genu recurvatum o genu valgo, simetría de extremidades, así como hiperlordosis o hipercifosis, el 100% de los diagnosticados con EI (tanto casos como controles), presentaron hipercifosis y solo uno de ellos pie plano, en el resto de la población el 26.3% presentó alteraciones posturales sin repercusión funcional (p=<0.05), tampoco se observó limitación en los arcos de movilidad de las extremidades.

El índice de Tanner se distribuyó de la siguiente forma (Gráfica 2):

Gráfica 2. Distribución del Estadio de Tanner en casos y controles.



En cada radiografía se midió el ángulo de Cobb y el índice Risser por un médico rehabilitador en la primera valoración. Un mes después, el mismo médico midió nuevamente las mismas radiografías con la finalidad de analizar la confiabilidad intraobservador mediante el estadístico kappa, siendo $\kappa=0.84$ para este estudio, lo que corresponde a una muy buena fuerza de concordancia.

En cuanto al índice de Risser de maduración ósea se observó la siguiente distribución con un valor de p de 0.9 (Tabla 6):

Tabla 6. Tabla de frecuencias para el Índice de Risser de maduración ósea en casos y controles

Escoliosis		Índice de Risser de maduración ósea					
		0	1	2	3	4	5
Si	Caso	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)	0	0
	Control	0	1 (1.8%)	0	0	0	0
No	Caso	8 (14.5%)	4 (25.4%)	13 (23.6%)	7 (12.7%)	7 (12.7%)	11 (20%)
	Control	10 (18%)	5 (9%)	10 (18%)	8 (14.5%)	11 (20%)	10 (18%)

El 9% (n=5) de los casos fueron diagnosticados clínica y radiológicamente con escoliosis idiopática, en comparación con el 2% (n=1) de los controles que presentaron este diagnóstico bajo los mismos criterios (p=0.09). De todos los pacientes con diagnóstico de EI, el 66% fueron variedad del adolescente y el restante, variedad juvenil (p=0.20). Ningún paciente presentó alteraciones neurológicas.

En cuanto a la severidad de la curvatura, los pacientes diagnosticados con escoliosis, obtuvieron un Índice de Cobb, mínimo de 14 grados y máximo de 36 grados (DE±5.6) con una media de 23.4.

En la siguiente tabla se muestra la distribución de acuerdo con la severidad de la curvatura (Tabla 7).

Tabla 7. Tabla de frecuencias para la severidad de la EI en casos y controles.

Escoliosis		Ángulo de Cobb		
		No escoliosis (0-10 grados)	Escoliosis leve (11-25 grados)	Escoliosis moderada (26-40 grados)
Si	Caso	0	3 (5.4%)	2 (3.6%)
	Control	0	1 (1.8%)	0
No	Caso	50 (90.9%)	0	0
	Control	54 (98.1%)	0	0

Se analizó la relación entre la severidad de la curvatura y los antecedentes familiares de EI, sin encontrar significancia estadística (Tabla 8).

Tabla 8. Familiares con EI y su relación con la severidad de la curvatura.

Familiar con EI	Escoliosis leve (11-25 grados)	Escoliosis moderada (26-40 grados)	p
Casos	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0.46
Controles	1 (1.8%)	0	

Durante el interrogatorio, se identificó que el total de los casos diagnosticados con EI, 4 (7.2%) tenían un familiar con EI aparte del hermano diagnosticado con EI (p=0.3). Dichos datos no se corroboraron clínicamente debido a la inasistencia de los familiares a la cita, sin embargo, por interrogatorio se encontró la siguiente distribución (Tabla 9).

Tabla 9. Antecedentes de EI en casos y controles.

Variable	Casos	Controles	p
Antecedentes EI			
Familiar con EI	4 (7.2%)	1 (1.8%)	0.3
1er grado (padres)	3 (5.4%)	0	0.2
2° grado	3 (5.4%)	1 (1.8%)	0.2
3er grado	1 (1.8%)	0	0.3

Pie de tabla: en algunos casos, el paciente tenía más de un familiar con EI.

Se realizó pareamiento mediante las variables edad y sexo. Para las variables escolaridad, actividad deportiva y lugar en la familia, no se encontró diferencia significativa. El resto de las variables analizadas se observa en la tabla 10.

Tabla 10. Tabla de OR en casos y controles.

Variable	OR	IC 95%	p
Familiar con EI	5.4	0.86-28.8	0.33
Familiares de primer grado (padres)	2.5	0.85-7.31	0.5
Familiares de segundo grado	2.5	0.62-0.97	0.5
Familiares de tercer grado	1.2	0.80-1.93	0.8
Lugar en la familia	5.0	0.86-28.8	0.33
IMC	0.91	0.80-1.04	0.18
Tanner	2.40	0.91-6.30	0.75
Contracturas	2.30	1.38-3.82	0.36
Actividad deportiva	1	0.46-2.40	1.00

DISCUSIÓN

Los estudios en hermanos contruidos alrededor de muestreo basados en población de casos y controles, pueden ser más potentes que estudios de casos múltiples, debido a que al seleccionar las características que se asocian con una causa genética subyacente, como los antecedentes familiares de la enfermedad, el estudio nos permite identificar el riesgo de recurrencia. En este estudio de casos y controles en hermanos se seleccionó y pareó por edad y sexo a los hermanos de los pacientes con diagnóstico de escoliosis idiopática, considerándolos como casos y a los hermanos de pacientes sanos como controles, demostrando que en población mexicana existe mayor prevalencia de EI en hermanos de pacientes con EI en comparación con hermanos de sujetos sin EI y que tener antecedentes familiares con la patología incrementa el riesgo de presentarla.

Para establecer el diagnóstico de EI, se deben considerar dos aspectos básicos, el primero es la medición radiográfica mediante el ángulo de Cobb, que permite establecer el diagnóstico de EI al ser mayor de 10° , encontrando bajo estos criterios, una prevalencia del 9% ($n=5$) de los casos, en comparación con el 2% ($n=1$) de los controles ($p=0.09$), encontrando una tendencia que apoya la posibilidad de que la herencia aumente el riesgo de enfermedad, lo que significa que el ser hermano de un sujeto afectado, incrementa el riesgo de padecer EI. Sin embargo, se debe considerar que esta alta prevalencia en los casos puede deberse a un sesgo de selección, ya que los pacientes con herencia de escoliosis son más propensos a participar en un estudio genético, por lo que el incremento de la muestra

incrementará el poder para estimar de forma más precisa el riesgo de enfermedad (Wise et al. 2008).

A pesar de que la causa específica de la EI no ha sido determinada, el rol de los factores hereditarios es ampliamente aceptado, diversos estudios realizados en gemelos y en familias han proporcionado información sobre la importancia de los factores genéticos (Wajchenberg et al. 2016). Como ejemplo de ello, Cowel y colaboradores, encontraron una prevalencia del 33% en familias afectadas, en comparación con el grupo control perteneciente a la población general (5.6%). En nuestro estudio, además de tener un hermano con EI, se identificó por interrogatorio que el 60% de los casos diagnosticados con EI, tenían un padre con el mismo diagnóstico ($p=0.2$), además de contar con un hermano con EI, así como un familiar de segundo grado con EI ($p=0.2$) y el 20% un familiar de tercer grado ($p=0.3$). Si bien la heredabilidad de la EI varía en la literatura, encontrando otros reportes que van del 27.2% (Wynne 1968) en hasta el 82% (Ward et. al. 2010), esta proporción alta encontrada en nuestro estudio apoya los hallazgos previos que sustentan la evidencia sobre la participación de una herencia dominante o poligénica, sin embargo, no podemos evitar mencionar el sesgo de selección implicado, relacionado con el hecho de que todos los participantes tenían un antecedente familiar de primer grado con este diagnóstico, lo que ya de por sí, incrementa el riesgo de tener antecedentes familiares con esta patología.

El segundo aspecto es la exploración física, en la que se debe incluir la prueba de Adams, la escoliometría y el examen de la movilidad vertebral global y regional, así

como la postura en plano posterior, lateral y anterior para identificar deformidades (Modi 2009), respecto a éste último, el 100% de los casos con EI presentaron hipercifosis ($p < 0.05$), éste resultado es esperado como parte de la fisiopatología de la EI, debido a que la rotación vertebral, la cual es máxima en el ápex, altera la forma y la orientación de las costillas, creando una prominencia costal que hace que el tronco parezca cifótico, aunado a el máximo acuñamiento de la vertebra ubicada en el ápex de la curvatura (Robles 2016).

Se analizaron las variables demográficas sin observar diferencias estadísticamente significativas, excepto para el lugar que ocupa en la familia, observando que la mayoría de los casos eran primogénitos ($p = 0.02$) y el 45.4% presentaron bajo peso ($p = 0.05$), de acuerdo con los valores establecidos por la OMS en menores de 18 años, ambos sin guardar relación con la presencia de EI, resaltando que la prevalencia de bajo peso en nuestro país persiste como problema de salud pública.

De todos los pacientes con diagnóstico de EI, el 66% fueron variedad del adolescente y el restante, variedad juvenil ($p = 0.20$), si bien los participantes fueron pareados por edad y sexo, este hallazgo corresponde con lo reportado en otros estudios, siendo la variedad del adolescente la más frecuente (Dunn J. et. al. 2018). Con una severidad entre leve y moderada ($p = 0.6$).

Los tres determinantes principales para la progresión de la EI son el sexo del paciente, la magnitud y patrón de la curva en el momento de diagnóstico y el potencial de crecimiento, evaluado mediante el índice de Tanner y el grado de

Risser; cuanto mayor es el potencial de crecimiento y cuanto mayor sea la curva, mayor será la probabilidad de progresión (Solla 2018). En este estudio, los casos diagnosticados con EI se encontraban en los grados 0 a 3 del índice de Risser ($p=0.9$), lo que incrementa la probabilidad de progresión de la curvatura, siendo del 58 al 100% en curvaturas con ápex torácico en individuos con inmadurez ósea (Miyajiri 2014), por lo que será de utilidad dar seguimiento a estos individuos.

Respecto a la severidad de la curvatura, en otros estudios de vinculación, se han encontrado diferencias cuando los datos fueron estratificados por severidad (Solla 2018), encontrando un incremento del riesgo con curvaturas mayores a 20 grados, lo que sugiere un mayor efecto genético para una enfermedad más progresiva, sin embargo, en nuestra población no se observó diferencia entre la severidad de la curvatura ($p=0.46$), similar a los reportado por Grauers en 2013.

Al realizar regresión logística, encontramos un riesgo de 5.4 (0.85-7.31) de presentar EI al contar con un familiar de primer o segundo grado con el mismo diagnóstico, sin significancia estadística, sin embargo, nos hace pensar en una tendencia, considerando que la EI es más frecuente en los familiares más cercanos, lo que sugiere que comparten mayor proporción la información genética, con un mayor número de alelos que podrían predisponer a la patología, además de estar expuestos en medidas similares a determinados factores ambientales, lo que sustenta el origen multifactorial de la EI.

CONCLUSIONES

La EI es una patología compleja, en la que aún no se han identificado todos los factores causales, a pesar de existir múltiples estudios en los que los hallazgos apoyan la posibilidad de que las variantes genéticas puedan aumentar el riesgo de enfermedad.

En nuestro estudio se identificó que el ser hermano de un sujeto afectado con EI, incrementa el riesgo de padecer EI.

Si bien los estudios en hermanos y familias pueden ayudar a entender esta patología, ya que como se ha visto en este estudio, la prevalencia de la enfermedad es mayor en aquellos con antecedentes familiares, es necesario identificar cuáles de los individuos se afectan realmente genéticamente, considerando los factores ambientales, que también juegan un papel importante.

Debido a que existen pocos estudios genéticos en población latina de pacientes con EI, consideramos necesario realizar estudios de colaboración que permitan el incremento del número de pacientes en los cuales se pueda analizar a las familias, así como los polimorfismos de los genes que participan en la síntesis de proteínas que actúan apoyando la columna vertebral y con ello, definir de forma más clara los fenotipos y endofenotipos de la EI para tener una mejor comprensión de la enfermedad.

Como este estudio muestra, pueden existir distintos miembros de la familia afectados por la EI, por lo que sugerimos que, en la atención primaria del individuo con EI, se interrogue y de ser necesario, se estudie, a los familiares de primer y segundo grado para identificar de forma temprana la patología, que permita realizar intervenciones oportunas con un impacto favorable sobre la familia y la sociedad.

LIMITACIONES

En este estudio una limitante para poder estimar de forma más precisa la heredabilidad de la EI fue el tamaño de la muestra, por lo que se deberá dar continuidad a este estudio.

ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CARTA DE ASENTIMIENTO



Instituto Nacional de Rehabilitación

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Prevalencia de Escoliosis idiopática en hermanos de pacientes diagnosticados con esta patología”

Investigadores: Dr. en C. Antonio Miranda Duarte. M.E. Beatriz Sidonio Aguayo
Lugar de realización del estudio: Instituto Nacional de Rehabilitación

Distrito Federal, México a ____ de _____ de 20__

La escoliosis idiopática es la forma más común de deformidad espinal y aparece en una columna vertebral previamente normal. Su causa no está claramente definida, pero se considera una entidad en la cual están implicados diversos factores como las alteraciones hormonales, metabólicas, factores ambientales y factores genéticos. En este estudio se pretende establecer la prevalencia de la escoliosis idiopática en los hermanos de pacientes con escoliosis idiopática.

Debido a que este estudio se llevará a cabo en menores de edad, la autorización de sus padres o tutores mediante este consentimiento es de vital importancia. Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin afectar o poner en peligro su atención médica. El participar en este estudio no genera ningún riesgo para la salud.

En caso de que decida participar en el estudio sucederá lo siguiente:

1. Se realizará un interrogatorio médico con la finalidad de contar con información sobre antecedentes de importancia.
2. Se llevará a cabo una exploración física rutinaria en donde se valorarán aspectos posturales, exploración de columna, mediciones de peso y talla.
3. Se realizará una radiografía de columna y pelvis para valorar el estado de los huesos. Este estudio no es doloroso, no es invasivo y no implica un riesgo para la salud.

Beneficios.

1. Tendrá asesoría médica sobre el cuidado de la columna.
2. En caso de requerir atención especializada será referido al servicio médico pertinente para su atención.

Confidencialidad.

Los hallazgos clínicos se discutirán con los padres o tutores del participante y con el participante y enviarán con el especialista en caso de que así lo requiera, con excepción de esta situación, toda la información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será usada solo para efectos de investigación.

Los médicos investigadores han contestado personalmente, a nuestra entera satisfacción, todas las preguntas respecto a este estudio, si tengo alguna duda, puedo ponerme en contacto al teléfono 59991000 con el Dr. Miranda, extensión 1119.

Al haber leído este documento, acepto participar en esta investigación voluntaria y libremente.

Firma del padre o Tutor

Firma del Testigo

Firma del Investigador

CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR DE EDAD

Título del estudio: “Prevalencia de Escoliosis idiopática en hermanos de pacientes diagnosticados con esta patología ”

Investigadores: Dr. en C. Antonio Miranda Duarte. MC. Beatriz Sidonio Aguayo
Lugar de realización del estudio: Instituto Nacional de Rehabilitación

Distrito Federal, México a _____ de _____ de 20____

Yo _____ de _____ años, estoy de acuerdo en participar en el estudio “Prevalencia de Escoliosis idiopática en hermanos de pacientes diagnosticados con esta patología ”.

Estoy enterado que me realizarán algunas preguntas, me harán un examen físico y me tomarán unas radiografías. Sé que el participar en este estudio no genera ningún riesgo para mi salud.

Mi participación en el estudio es completamente voluntaria, se que podré retirarme del estudio en cualquier momento sin afectar o poner en peligro mi atención médica.

Nombre y Firma del paciente

Anexo 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caso	Control
------	---------

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Fecha: _____
 No. Exp. _____ Edad: _____ Sexo: _____ Teléfono _____

Fecha de Nacimiento _____ Lugar de Nacimiento _____
 Nacionalidad _____ Más de tres generaciones nacidas en México? SI NO

Hermanos _____ Número que ocupa en la familia _____

Escolaridad Preescolar Primaria Secundaria Bachillerato

Actividad deportiva SI NO ¿Cuál? _____ ¿Cuánto tiempo? _____

Personales Patológicos

¿Cuenta con diagnóstico de Escoliosis Idiopática? SI NO Edad de diagnóstico _____

Clasificación de la EI INFANTIL JUVENIL ADOLESCENTE

¿Ha recibido tratamiento? Ortésico Rehabilitatorio Quirúrgico

Especifique (cuál, tiempo) _____

Tiene alguna otra enfermedad diagnosticada? _____ ¿Cuál? _____

¿Toma algún medicamento? SI NO ¿Cuál? _____

Antecedentes Heredofamiliares

	1 ^{er} grado (Padres, hermanos hijos)	2 ^o grado (Abuelos, Tíos, Nietos, Sobrinos)	3 ^{er} grado (Primos hermanos)	Especifique Familiar
Escoliosis Idiopática				
Escoliosis Congénita				
Diabetes				
Hipertensión				
Cáncer				
Cardiopatía				
Otra				

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ Talla: _____ Índice de Masa Corporal _____ Tanner _____

¿Alteración postural? SI NO ¿Cuál? _____

Adams POSITIVA NEGATIVA Grados _____

Extremidades Superiores e Inferiores SIMÉTRIC ASIMÉTRIC _____

Arcos de Movilidad COMPLETO INCOMPLETO Especifique _____

Contracturas PECTORAL _____ FC _____ IT _____ TS _____

Sensibilidad Superiores CONSERVAD ALTERADA _____

Fuerza Muscular C5 _____ C6 _____ C7 _____ C8 _____ T1 _____

L2 _____ L3 _____ L4 _____ L5 _____ S1 _____

Radiografías PELVIS AP LATERAL Vértebra Ápice: _____

Ángulo de Cobb _____ índice de Risser: _____

Estadio de Tanner:

	<p>Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.</p>		<p>Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.</p>
	<p>Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.</p>		<p>Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.</p>
	<p>Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.</p>		<p>Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.</p>
	<p>Estadio 4. Areola y pezón sobrelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.</p>		<p>Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.</p>
	<p>Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobrelevada. Vello adulto zona medial muslo.</p>		<p>Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.</p>

Tomado de Tanner 1962.

Tomado de Tanner 1962.

Observaciones: _____

Elaboró _____

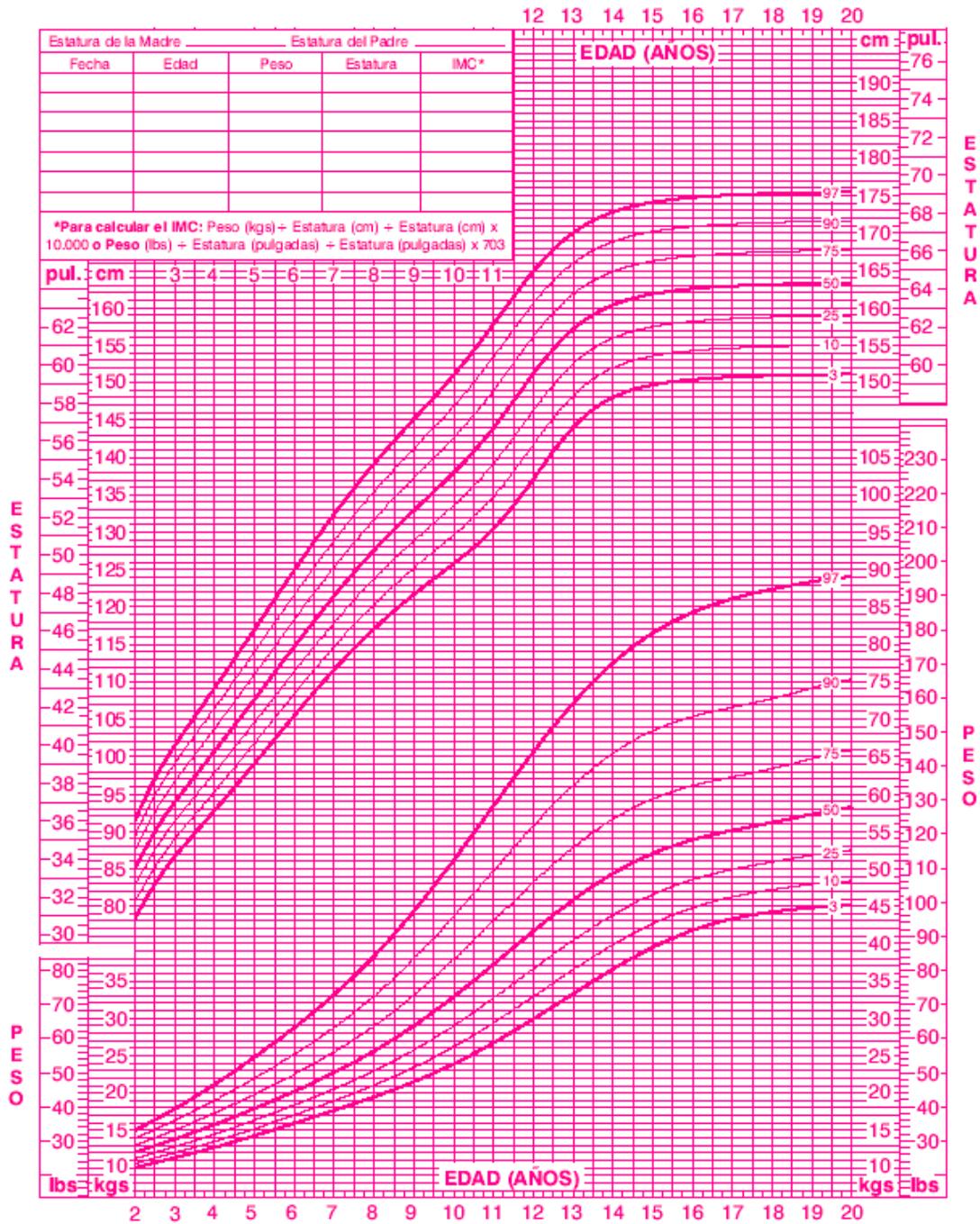
Anexo 3. Tablas de percentiles de IMC por edad y estatura de 2-20 años

2 a 20 años: Niñas

Nombre _____

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acaroglu, E., Bobe, R., Enouf, J., Marcucio, R., Moldovan, F., & Moreau, A. (2012). The metabolic basis of adolescent idiopathic scoliosis: 2011 report of the “metabolic” workgroup of the Fondation Yves Cotrel. *European Spine Journal*, 21(6), 1033-1042.
- Aksenovich, T. I., Semenov, I. R., Ginzburg, E., & Zaïdman, A. M. (1988). Preliminary analysis of inheritance of scoliosis. *Genetika*, 24(11), 2056-2063.
- Álvarez García de Quesada, L. I., & Núñez Giralda, A. (2011). Escoliosis idiopática. *Pediatría Atención Primaria*, 13(49), 135-146.
- Amendt, L. E., Ause-Ellias, K. L., Eybers, J. L., Wadsworth, C. T., Nielsen, D. H., & Weinstein, S. L. (1990). Validity and reliability testing of the Scoliometer®. *Physical therapy*, 70(2), 108-117.
- Andersen, M. O., Thomsen, K., & Kyvik, K. O. (2007). Adolescent idiopathic scoliosis in twins: a population-based survey. *Spine*, 32(8), 927-930.
- Angevine, P. D., & Deutsch, H. (2008). Idiopathic scoliosis. *Neurosurgery*, 63(suppl_3), A86-A93.
- Bashiardes, S., Veile, R., Allen, M., Wise, C. A., Dobbs, M., Morcuende, J. A., ... & Lovett, M. (2004). SNTG1, the gene encoding γ 1-syntrophin: a candidate gene for idiopathic scoliosis. *Human genetics*, 115(1), 81-89.
- Cheng, J. C., Castelein, R. M., Chu, W. C., Danielsson, A. J., Dobbs, M. B., Grivas, T. B., ... & Stokes, I. A. (2015). *Adolescent idiopathic scoliosis. Nature reviews disease primers*, 1, 15030.
- Dudin, M., & Pinchuk, D. (2012). Typical and atypical AIS, Pathogenesis. *Stud Health Technol Inform*, 176, 139-145.
- Dunn, J., Henrikson, N. B., Morrison, C. C., Blasi, P. R., Nguyen, M., & Lin, J. S. (2018). Screening for adolescent idiopathic scoliosis: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 319(2), 173-187.
- Eun, I. S., Park, W. W., Suh, K. T., Kim, J. I., & Lee, J. S. (2009). Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *European Spine Journal*, 18(12).
- Gorman, K. F., Julien, C., & Moreau, A. (2012). The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *European Spine Journal*, 21(10), 1905-1919.

- Grauers, A., Danielsson, A., Karlsson, M., Ohlin, A., & Gerdhem, P. (2013). Family history and its association to curve size and treatment in 1,463 patients with idiopathic scoliosis. *European Spine Journal*, 22(11), 2421-2426.
- Harrington, P. R. (1977). The etiology of idiopathic scoliosis. *Clinical orthopaedics and related research*, (126), 17-25.
- Hassanzadeh, H., Nandyala, S. V., Puvanesarajah, V., Manning, B. T., Jain, A., & Hammerberg, K. W. (2017). Serial Mehta cast utilization in infantile idiopathic scoliosis: evaluation of radiographic predictors. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 37(6), 387-391.
- Hopper, J. L., Bishop, D. T., & Easton, D. F. (2005). Population-based family studies in genetic epidemiology. *The Lancet*, 366(9494), 1397-1406.
- Huang, S. C. (1997). Cut-off point of the Scoliometer in school scoliosis screening. *Spine*, 22(17), 1985-1989.
- Inoue, M., Minami, S., Kitahara, H., Otsuka, Y., Nakata, Y., Takaso, M., & Moriya, H. (1998). Idiopathic scoliosis in twins studied by DNA fingerprinting: the incidence and type of scoliosis. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, 80(2), 212-217.
- Kadoury, S., & Labelle, H. (2012). Classification of three-dimensional thoracic deformities in adolescent idiopathic scoliosis from a multivariate analysis. *European Spine Journal*, 21(1), 40-49.
- Kenro Kusumi · Sally L. Dunwoodie. *The Genetics and Development of Scoliosis*. Editorial Springer. 2010.
- Kesling, K. L., & Reinker, K. A. (1997). Scoliosis in twins: a meta-analysis of the literature and report of six cases. *Spine*, 22(17), 2009-2014.
- Khanshour, A. M., Kou, I., Fan, Y., Einarsdottir, E., Makki, N., Kidane, Y. H., ... & Patel, C. (2018). Genome-wide meta-analysis and replication studies in multiple ethnicities identify novel adolescent idiopathic scoliosis susceptibility loci. *Human molecular genetics*, 27(22), 3986-3998.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, 159-174.
- Maddaleno, M., & Weaver, K. (2000). Recomendaciones para la atención integral de salud de los adolescentes con énfasis en salud sexual y reproductiva. Buenos Aires: Centro de estudio de población (*CENEP*).

- Miller, N. H., Sponseller, P., Mims, B., Child, A., Milewicz, D. M., & Blanton, S. H. (1996). Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of orthopaedic research*, 14(6), 994-999.
- Miyajima, F. (2014). Adolescent idiopathic scoliosis: current perspectives. *Orthopedic Research and Reviews*, 6, 17.
- Modi, H. N., Chen, T., Suh, S. W., Mehta, S., Srinivasalu, S., Yang, J. H., & Song, H. R. (2009). Observer reliability between juvenile and adolescent idiopathic scoliosis in measurement of stable Cobb's angle. *European Spine Journal*, 18(1), 52-58.
- Montalvo Galindo, M. (2010). León Parra M. Escoliosis idiopática del adolescente. *Rev Mex Ortop Pediatr*, 12(1), 6-14.
- Reamy, B. V., & Slakey, J. B. (2001). Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *American family physician*, 64(1).
- Riseborough, E. J., & Wynne-davies, R. (1973). A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *JBJS*, 55(5), 974-982.
- Roberts, D. W., Savage, J. W., Schwartz, D. G., Carreon, L. Y., Sucato, D. J., Sanders, J. O., ... & Sarwark, J. F. (2011). Male-female differences in Scoliosis Research Society-30 scores in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 36(1), E53-E59.
- Robles Ortiz, M. J., Sánchez Bringas, G., & Reyes Sánchez, A. A. (2016). Detección temprana de la escoliosis idiopática del adolescente: una estrategia en controversia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 59(4), 33-41.
- Schlesselman, J. J. (1982). *Case-control studies: design, conduct, analysis* (Vol. 2). Oxford University Press.
- Sharma, S., Gao, X., Londono, D., Devroy, S. E., Mauldin, K. N., Frankel, J. T., ... & Gurnett, C. A. (2011). Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes. *Human molecular genetics*, 20(7), 1456-1466.
- Sheehan, D. D., & Grayhack, J. (2017). Pediatric Scoliosis and Kyphosis: An Overview of Diagnosis, Management, and Surgical Treatment. *Pediatric annals*, 46(12), e472-e480.
- Solla, F., Gallo, M., Doria, C., Caci, H., Voury, A., Rosello, O., ... & Rampal, V. (2018). Prognostic role of rib hump in overlying thoracic curve correction above selective fusion for Lenke 5 idiopathic adolescent scoliosis. *Clinical spine surgery*, 31(2), E140-E145.

- Syngayevskaya, I., Bumakova, S., Pinchuk, D., & Dudin, M. (2012). Integrated assessment of back muscles bioelectrical activity and H-reflex research in AIS. *Stud Health Technol Inform*, 176, 83-6.
- Takahashi, Y., Matsumoto, M., Karasugi, T., Watanabe, K., Chiba, K., Kawakami, N., ... & Sudo, H. (2011). Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *Journal of Orthopaedic Research*, 29(6), 834-837.
- Tang, N. L., Yeung, H. Y., Hung, V. W., Di Liao, C., Lam, T. P., Yeung, H. M., ... & Cheng, J. C. Y. (2012). Genetic epidemiology and heritability of AIS: A study of 415 Chinese female patients. *Journal of Orthopaedic Research*, 30(9), 1464-1469.
- Thomas, T., Burguera, B., Melton Iii, L. J., Atkinson, E. J., O'fallon, W. M., Riggs, B. L., & Khosla, S. (2001). Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*, 29(2), 114-120.
- Trobisch, P., Suess, O., & Schwab, F. (2010). Idiopathic scoliosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(49), 875.
- Wajchenberg, M., Astur, N., Kanas, M., & Martins, D. E. (2016). Adolescent idiopathic scoliosis: current concepts on neurological and muscular etiologies. *Scoliosis and spinal disorders*, 11(1), 4.
- Wang, W. J., Yeung, H. Y., Chu, W. C. W., Tang, N. L. S., Lee, K. M., Qiu, Y., ... & Cheng, J. C. Y. (2011). Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 31, S14-S27.
- Ward, K., Ogilvie, J., Argyle, V., Nelson, L., Meade, M., Braun, J., & Chettier, R. (2010). Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: a study of extended families in Utah. *American journal of medical genetics Part A*, 152(5), 1178-1188.
- Weinstein, S. L., Dolan, L. A., Cheng, J. C., Danielsson, A., & Morcuende, J. A. (2008). Adolescent idiopathic scoliosis. *The Lancet*, 371(9623), 1527-1537.
- Wise, C. A., Gao, X., Shoemaker, S., Gordon, D., & Herring, J. A. (2008). Understanding genetic factors in idiopathic scoliosis, a complex disease of childhood. *Current genomics*, 9(1), 51-59.
- Wynne-Davies, R. (1968). Familial (idiopathic) scoliosis: a family survey. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, 50(1), 24-30.
- Yim, A., Yeung, H. Y., Sun, G., Lee, K. M., Ng, T. B., Lam, T. P., ... & Cheng, J. (2013). Abnormal skeletal growth in adolescent idiopathic scoliosis is associated

with abnormal quantitative expression of melatonin receptor, MT2. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 6345-6358.

- Zhao, D., Qiu, G. X., Wang, Y. P., Zhang, J. G., Shen, J. X., & Wu, Z. H. (2009). Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor- α gene. *Orthopaedic surgery*, 1(3), 222-230.