



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

**ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y
POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE
ESTRÓGENOS CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE
CADERA, EN UNA MUESTRA DE MUJERES MEXICANAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

P R E S E N T A:

L.N. MARÍA DAVIDNIA GARCÍA ROJAS

COMITÉ TUTORAL:

DIRECTOR DE TESIS: Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez, UAEM.

CODIRECTOR: Dra. Leonora Casas Avila, INR.

ASESORA: Dra. Dolores Azucena Salazar Piña, UAEM.

CUERNAVACA, MORELOS

NOVIEMBRE 2020

Agradecimientos

Agradezco al Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, por aprobar y financiar el proyecto: VARIACIONES EN GENES DE RECEPTORES NUCLEARES EN MUJERES MEXICANAS CON OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA, con No. de registro del comité de investigación: 14/16. Del cual la Dra. Leonora Casas Ávila es responsable y del que se deriva el proyecto de investigación de mi tesis.

También agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por proporcionarme beca de manutención, sin esta no hubiese sido posible realizar mis estudios de maestría.

Agradezco infinitamente a mi comité, ya que siempre estuvieron presentes para mí. A la Dra. Leonora por ser mi guía en este proceso, por tenerme confianza, paciencia y por hacer mis días en laboratorio muy divertidos; también por impulsarnos y apoyarnos para ir al congreso a Argentina, que fue una experiencia única y muy divertida.

A la Dra. Celeste por permitirme integrarme a su equipo de alumnos, por sus asesorías, sobre todo en estadística; también por su paciencia, amabilidad y por apoyarme en mis estancias en Cuernavaca.

A la Dra. Azucena por aceptar ser mi asesora de tesis, por sus consejos y por transmitirnos un poco de su conocimiento. A las tres muchas gracias, no sería lo mismo sin ustedes apoyándome.

A mi familia por apoyarme en este proceso y por no dejar que la distancia nos alejara.

A mi novio, por ser mi compañero a distancia de todas mis aventuras y apoyarme en todo este proceso.

A mis compañeros y amigos de maestría (Mimi, Gabi, Lili, Kike, Richy, Josh, Zule), que se volvieron personas valiosas en este proceso, los quiero mucho.

A la Dra. Valeria y el Dr. Edgar, por su amabilidad y amistad en mi estancia en Ciudad de México. A mis compañeras de laboratorio, por su compañía.

Y a todas aquellas personas que estuvieron involucradas en algún aspecto de mi vida y desarrollo en la maestría (Jess, mis roomies) y a mis profesores internos (UAEM) y externos (Dra. Gabi (INR), Dra. Maru (IPN) y Dr. Fabián (IPN)).

RESUMEN

Introducción: La osteoporosis (OP) es un desorden esquelético que se caracteriza por disminución de la Densidad mineral ósea (DMO), se relaciona con edad y sexo femenino; sobre todo en mujeres posmenopáusicas, dado que existe un descenso abrupto en los niveles de estrógenos y por ende en su influencia protectora. Algunos polimorfismos del gen *Receptor de estrógenos (ESR)* se han estudiado en diferentes poblaciones, encontrándose o no asociados con riesgo de osteoporosis y fractura de cadera (FC), por lo que es importante estudiarlos en población mexicana para determinar su influencia en estas patologías. **Objetivo:** Analizar polimorfismos en los genes de receptores de estrógenos (*ESR α* y *ESR β*), para determinar las posibles asociaciones con osteoporosis y fractura de cadera, en una muestra de mujeres mexicanas con diferentes IMC. **Metodología:** En una población de 491 mujeres mestizas mexicanas (divididas en tres grupos: control, fractura de cadera y osteoporosis) se analizaron 5 polimorfismos de los *ESR α* y *ESR β* ; a través de la técnica de PCR en tiempo real mediante sondas TaqMan específicas para cada SNP. **Resultados:** El genotipo TT del SNP rs4986938 se asoció con un aumento del riesgo de OP ($p=0.03$; OR 5.46 [1.34-24.81]). El genotipo heterocigoto del polimorfismo rs9340799 aunado a un IMC $\leq 24.9\text{kg/m}^2$ se encontró relacionado con un aumento de riesgo para OP y FC. Mientras que este mismo genotipo con un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ se relacionó con protección para ambas enfermedades. **Conclusión:** Se logró determinar la influencia de los polimorfismos de los *ESR α* y *ESR β* , así como del IMC en el riesgo de fractura de cadera y osteoporosis.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis (OP) is a skeletal disorder characterized by a decrease in BMD. It is related to age and female sex, especially in postmenopausal women, since there is an abrupt decrease in estrogen levels and therefore in its protective influence. Some polymorphisms of the *Estrogen receptor (ESR)* gene have been studied in different populations, being or not associated with risk of osteoporosis and hip fracture (HF), so it is important to study them in the Mexican population to determine their influence on these pathologies. **Objective:** To analyze polymorphisms in the estrogen receptor genes (*ESR α* and *ESR β*), to determine the possible associations with osteoporosis and hip fracture, in a sample of Mexican women with different BMI. **Methodology:** In a population of 491 Mexican mestizo women (divided into three groups: control, hip fracture, and osteoporosis), 5 polymorphisms of the alpha and beta estrogen receptors were analyzed; through the real-time PCR technique with specific TaqMan assays for each SNP. **Results:** The TT genotype of SNP rs4986938 was associated with an increased risk of OP ($p=0.03$; OR 5.46 [1.34-24.81]). The heterozygous genotype of the rs9340799 polymorphism coupled with a BMI $\leq 24.9\text{kg/m}^2$ was found to be related to an increased risk for OP and FC. While this same genotype with a BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ was related to protection for both diseases. **Conclusion:** The influence of *ESR α* and *ESR β* polymorphisms, as well as BMI, on the risk of hip fracture and osteoporosis was determined.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE DE FIGURAS	9
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	10
1. ANTECEDENTES	11
1.1. Epidemiología de la osteoporosis	11
1.2 Diagnóstico y clasificación de osteoporosis	12
1.3 Factores de riesgo	13
1.4 Índice de Masa Corporal	16
1.5 Fracturas	18
1.6 Genes implicados en la osteoporosis	18
1.6.1. Polimorfismos génicos y osteoporosis	20
2. JUSTIFICACIÓN	26
3. HIPÓTESIS	27
4. OBJETIVO GENERAL	27
5. Objetivos particulares	27
6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	28
6.1 Diseño de estudio	28
6.2 Universo de trabajo y muestras biológicas	28
6.3 Tamaño de muestra	28
6.4 Criterios de inclusión	29
6.5 Criterios de exclusión	30
6.6 Criterios de eliminación	30
6.7 Densidad Mineral Ósea	30
6.8 Obtención de ácidos nucleicos	30
6.9 Genotipificación	30
6.10 Diseño de análisis estadístico	31
7. RESULTADOS	33
8. DISCUSIÓN	55
9. CONCLUSIONES	65

10. BIBLIOGRAFÍA	66
11. ANEXOS.....	82
11.1 Carta de consentimiento informado	82
11.2 Cuestionario de trabajo	83

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación de la Densidad Mineral Ósea.....	12
Tabla 2. Estudios de asociación con polimorfismos del RE alfa y beta en alteraciones óseas.	24
Tabla 3. Papel de los polimorfismos del ER α y ER β en el metabolismo óseo.....	25
Tabla 4.- Frecuencia de polimorfismos de riesgo para osteoporosis y muestra requerida para un estudio de casos y controles.	29
Tabla 5. Descripción de los polimorfismos estudiados.	31
Tabla 6.- Características demográficas de los grupos control, fractura de cadera y osteoporosis.	34
Tabla 7. Variables de estilo de vida y comorbilidades de los grupos control, fractura de cadera y osteoporosis.	34
Tabla 8. Frecuencia alélicas y genotípicas de polimorfismos en los genes <i>ESRα</i> y <i>ESRβ</i> en mujeres de los grupos control, fractura de cadera y osteoporosis.	36
Tabla 9. Asociación de polimorfismos en los genes <i>ESRα</i> y <i>ESRβ</i> con fractura y osteoporosis, en mujeres con IMC ≤ 24.9 kg/m ²	37
Tabla 10. Asociación de polimorfismos en los genes <i>ESRα</i> y <i>ESRβ</i> con fractura y osteoporosis, en mujeres con IMC ≥ 25.0 kg/m ²	38
Tabla 11. Asociación con fractura e interacción con la covariable consumo de café.	39
Tabla 12. Asociación con osteoporosis e interacción con la covariable consumo de café.	40
Tabla 13. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad diabetes en mujeres con fractura de cadera.	42
Tabla 14. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad artritis, en mujeres con fractura de cadera.	43
Tabla 15. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad hipertensión, en mujeres con fractura de cadera.	44
Tabla 16. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la covariable consumo de café, en mujeres con fractura de cadera.	45
Tabla 17. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad diabetes, en mujeres con osteoporosis	47
Tabla 18. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad artritis, en mujeres con osteoporosis.	48
Tabla 19. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad hipertensión, en mujeres con osteoporosis.	49

Tabla 20. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la covariable consumo café, en mujeres con osteoporosis.	50
Tabla 21. Estimación multivariable-OR de interacción genética de en fractura.	51
Tabla 22. Estimación multivariable-OR de interacción genética en osteoporosis.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Interacción en el grupo fractura de cadera, usando modelo MDR. La interacción sinérgica está marcada en rojo y naranja, mientras que los efectos independientes, se indican en amarillo.	53
Figura 2. Interacción de entropía de grupo osteoporosis, usando modelo MDR. La interacción sinérgica está marcada en rojo, verde y naranja, mientras que los efectos independientes, se indican en azul y amarillo.	54

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

DMO.- Densidad Mineral Ósea

DNA.- Deoxyribonucleic acid, o en español Ácido desoxirribonucleico

PCR.- Reacción en Cadena de la Polimerasa

VIC.- Homocigoto para el alelo X

FAM.- Homocigoto para el alelo Y

SNP.- Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de una base)

IMC.- Índice de Masa Corporal

ESR α .- Receptor de Estrógenos Alfa

ESR β .- Receptor de Estrógenos Beta

OMS.- Organización Mundial de la Salud

DXA.- Absorciometría de rayos X de energía dual

ENSANUT.- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

INEGI.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía

EII.- Enfermedad Intestinal Inflamatoria

LES.- Lupus Eritematoso Sistémico

INR. - Instituto Nacional de Rehabilitación

RANKL.- Ligando de RANK

OPGL.- Ligando de Osteoprotegerina

DM.- Diabetes mellitus

OP.- Osteoporosis

FC.- Fractura de cadera

EHW.- Equilibrio de Hardy-Weingber

1. ANTECEDENTES

La osteoporosis (OP) es un desorden esquelético caracterizado por la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura del hueso que ocurre por un desacoplamiento entre los dos procesos de la remodelación ósea: la formación de hueso y la resorción del mismo. Durante el envejecimiento, el proceso de remodelación ósea puede alterarse, de manera que se pierde el equilibrio entre formación y resorción, lo cual puede conducir a la disminución de la masa y la densidad ósea y, eventualmente causar osteoporosis y fracturas, siendo las fracturas de cadera las más frecuentes y de mayor complejidad (1-3).

1.1. Epidemiología de la osteoporosis

La densidad mineral ósea se encuentra disminuida en edades avanzadas y afecta principalmente a las mujeres, se conoce que en Estados Unidos la osteoporosis tiene una prevalencia de 25 millones de víctimas, y 34 millones se encuentran en riesgo de desarrollarla, siendo un 80% del sexo femenino. En España reporta 3 millones de personas diagnosticados, para América Latina se sabe poco a cerca de estadísticas recientes, dado que existen pocos estudios sobre el tema (4,5).

En México para el año 2005 se publicaron datos que nos menciona la situación del país, donde el 17% de las mujeres de 50 años o más presentaron osteoporosis en columna lumbar y 16% osteoporosis. La osteoporosis está relacionada con el aumento de la edad, conforme pasan los años, la probabilidad de padecer osteoporosis aumenta. Si consideramos que la esperanza de vida de los mexicanos en promedio es por encima de los 75 años y que el porcentaje de adultos mayores aumenta, entonces podríamos extrapolar que en la actualidad más del 17% de la población tiene osteoporosis o presenta una disminución de la densidad mineral ósea detectada, sin mencionar el gran porcentaje de la población que lo desconoce (6).

1.2 Diagnóstico y clasificación de osteoporosis

Para la evaluación de la densidad mineral ósea y el diagnóstico de osteoporosis se pueden utilizar diferentes técnicas como Rayos X, ultrasonido, tomografía cuantitativa, entre otros, sin embargo, el estándar es la densitometría ósea (DXA), ya que no solo medirá la densidad mineral ósea de columna y cuello femoral, si no también se puede medir el riesgo de fractura. Para el diagnóstico a través de densitometría ósea la OMS (Organización Mundial de la Salud) clasifica la Densidad Mineral Ósea (**Tabla 1**) en:

Tabla 1.- Clasificación de la Densidad Mineral Ósea.

Estadio	Valor de T-Score
Normal	>-1.0
Osteopenia	-1.0 a -2.5
Osteoporosis	<-2.5
Osteoporosis grave	<-2.5 más fractura por fragilidad

Tomado de la OMS, 2016 (7,8).

La osteoporosis se clasifica en:

Primaria

- Juvenil: aparece a los 8 o 14 años de edad y remite en un lapso de 4 a 5 años.
- Idiopática del adulto joven: Aparece en hombres jóvenes y mujeres antes de la menopausia.
- Posmenopáusica o tipo I: Como lo menciona su nombre aparece varios años después de la menopausia.
- Dependiente de la edad o tipo II: frecuentemente en adultos mayores de 75 años.

Secundaria

Esta se debe a diversas causas entre las que podemos encontrar:

- Digestivas: Síndrome de malabsorción (EII, Celiaquía, Pancreatitis crónica, Gastrectomía, etc.)

- Endocrinas: Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo, Alteraciones de la Hormona de Crecimiento, Hipogonadismo, Síndrome de Cushing, Defectos Hormonales (hipofunción ovárica, testicular).
- Genéticas: Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Marfan, etc.
- Tumorales
- Farmacológicas: Corticoides, Heparina, Fósforo, Inmunosupresores, etc.

Enfermedades Inflammatorias Crónicas: Artritis Reumatoide, LES, Espondilitis Anquilosante (9-11).

1.3 Factores de riesgo

En el desarrollo de la osteoporosis intervienen diversos factores que se pueden clasificar en no modificables y modificables; dentro de los primeros encontramos sexo, edad, factores hormonales, etnia, herencia genética, la cual tiene una carga hasta de un 80% y dentro de los segundos tenemos: estilo de vida, factores nutricionales (consumo de calcio en la dieta, consumo de café), exposición solar, tabaquismo, actividad física.

Diversos estudios científicos han corroborado numerosos factores de riesgo; todos coinciden en que existe una mayor incidencia de osteoporosis en mujeres que en hombres; la causa principal aparente es el descenso de niveles de estrógenos con la llegada de la menopausia, dado que el proceso de resorción ósea se ve modificado y acelerado; se estima que la densidad mineral ósea disminuye en un 2% a 5% al año, en los primeros 5 a 10 años subsiguientes a la detención definitiva de la menstruación (12,13).

La edad es un factor transcendental, en la mujer se relaciona con la llegada de la menopausia, sin embargo en conjunto con personas del sexo opuesto se ha calculado que tener más de 75 años es un factor de riesgo para ambos, ya que no solo significa procesos fisiológicos enlentecidos (movilidad y absorción intestinal,

remodelación ósea), sino también la falta de actividad física que en muchos casos se relaciona con limitaciones físicas, el promedio de edad (mujeres más longevas), pérdida del equilibrio (aumenta riesgo de caídas y fracturas hasta en un 40%), asociación con enfermedades concomitantes; presencia de sarcopenia y aumento de masa grasa que producen cambios en el IMC (12,14).

La alimentación y los nutrientes que ingerimos a través de la dieta cumplen con un rol primordial a lo largo de nuestra vida. Las vitaminas y minerales como el calcio y la vitamina D, son fundamentales para una adecuada mineralización del hueso. Las necesidades que la dieta debe proporcionar de Calcio (principal mineral en la formación de hueso) en adultos van desde los 1000-1300 mg/día, incrementándose sus necesidades conforme la edad avanza. En cambio, para la vitamina D se puede obtener hasta en un 90% por exposición solar y el 10% restante a través de los alimentos. Quizá esto explique el por qué las poblaciones de etnia caucásica tienen hasta un 75% de riesgo de fracturas y son más propensas a tener menor densidad mineral ósea, ya que su periodo de exposición solar es deficiente en algunas épocas del año. Esta vitamina es esencial para la absorción de calcio, además se ve involucrada en la contracción muscular, lo que representa en caso de deficiencia un mayor riesgo de caídas (15,16).

Tanto la menopausia como las etapas previas y posteriores a ésta traen consigo una serie de cambios que se han relacionado como factor de riesgo para una DMO baja. Para ello debemos entender que elementos la componen.

En el climaterio se engloba el periodo comprendido de premenopausia, menopausia y posmenopausia, que puede durar de 2 a 8 años antes de la menopausia y de 2 a 6 años posterior a ésta. La Organización Mundial de la Salud define la menopausia como el “cese permanente de la menstruación, tras un periodo de doce meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa aparente patológica ni psicológica” Torres Jiménez 2018. La presencia de la menopausia en las mujeres mexicanas va desde los 45 a 55 años, con una media de 48 años. Perimenopausia se refiere al

periodo de la última menstruación y doce meses posteriores, mientras que la posmenopausia se refiere a los años posteriores a la última menstruación (17-19).

Un estudio realizado en la ciudad de Guadalajara en el año 2013, encontró una prevalencia de una por cada cuatro mujeres posmenopáusicas incluidas en el trabajo tenían osteoporosis, que es similar a las reportadas en estudios del centro del país (20).

Otros factores como el tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas, paridad, lactancia materna mayor a 6 meses, IMC $<19\text{kg}/\text{m}^2$, inicio y fin de la menstruación, entre otros siguen siendo objeto de estudio, algunos con menor relación y especificidad con la osteoporosis (21).

La relación de osteoporosis, embarazo y lactancia es algo contradictorio, en algunos estudios se menciona como un factor de riesgo, ya que en esta etapa existe una movilización de calcio de la madre para el desarrollo del feto, además si se decide aportar lactancia por más de seis meses, la pérdida de masa ósea puede ser de 1-6% (22). Sin embargo, se menciona que se recupera al cabo de algún tiempo (2-6 meses) posteriores al embarazo y lactancia. También existe la teoría de que el embarazo actúa como un factor protector, dado que los niveles séricos de varias sustancias circulantes aumentan, entre ellas podemos encontrar las hormonas (estrógenos), vitamina D y también los depósitos de grasa, los cuales en conjunto evitarían un descenso excesivo de los niveles de DMO (23). En un estudio realizado en San Luis Potosí participaron 243 mujeres con más de un año de menopausia, se analizaron edad, edad de menarca, lactancia, número de hijos, encontrando que el número de hijos y lactancia no se encontraban relacionados con la osteoporosis, pero las mujeres de mayor edad si se encontraban relacionadas con una densidad mineral menor, así como la edad de menarca (≥ 13 años) (24).

1.4 Índice de Masa Corporal

El Índice de Masa Corporal se utiliza como uno de los indicadores del estado nutricional, se calcula dividiendo el peso en Kilogramos entre la estatura en metros cuadrados del sujeto. Este nos sirve como indicador general de la relación peso-altura y se puede catalogar al adulto de acuerdo con la clasificación de la OMS en (25,26):

Bajo peso: $<18.4 \text{ kg/m}^2$

Peso normal: $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$

Sobrepeso: $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$

Obesidad: $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$

Entre los cofactores asociados con la osteoporosis, están el sobrepeso y la obesidad. Existe mucha discrepancia entre los resultados publicados, ya que algunas investigaciones concluyeron que la obesidad es un factor protector tanto para osteoporosis como para fracturas por fragilidad. Algunos autores reportaron que las fuerzas mecánicas a las que es sometido el esqueleto de una persona obesa estimulan el proceso de osteogénesis (formación ósea) y que, por tanto, estas personas tienen menor riesgo de padecer osteoporosis. Sin embargo, otras investigaciones concluyeron que es un factor que incrementa el riesgo de padecer osteoporosis (27).

En un estudio realizado por Yuan y cols. 2018 para comprobar el efecto que induce la obesidad en las anomalías metabólicas de la densidad mineral ósea, se dividieron los 6776 sujetos participantes en dos categorías de cuatro grupos, la primera categoría era IMC dividiéndose en bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad; la segunda categoría era porcentaje de grasa corporal que se dividió en cuartiles (Q1-Q4) de menor a mayor porcentaje respectivamente. Dentro de los resultados de este estudio se encontró que existe una asociación entre bajo peso y normo peso con una DMO menor, así como con un porcentaje de grasa categorizado en el Q1 (27).

Sin embargo, existen otros estudios que indican que un alto IMC $>25\text{kg/m}^2$ es un factor de riesgo para osteoporosis. Kumar y cols. 2016 expusieron en sus resultados que un IMC alto (sobrepeso y obesidad) y edad avanzada estaban asociados con un mayor porcentaje de sujetos con osteopenia y osteoporosis, en una población de 273 individuos. Aunque mencionan que no se asoció el IMC con riesgo de fractura (28).

Existen otros factores que junto con el IMC aumentan el riesgo de osteoporosis, como el perímetro de cintura que se asocia con una obesidad central o adiposidad visceral. Existen diversas teorías del mecanismo por el cual ésta disminuye la DMO, siendo la más mencionada la intervención de diversas moléculas como IL-6, IL-1 TNF- α que causan un estado de inflamación general y afectan el metabolismo óseo. Sujetos con mayor peso, presentan una mayor producción de leptina (producida por tejido adiposo blanco), que en conjunto con los estrógenos se asocia como un factor protector, por la formación de hueso que se induce. La explicación de por qué en ocasiones es factor de riesgo y en otras de protección podría encontrarse en que algunos autores mencionan que la grasa subcutánea del cuerpo tiene efecto protector y la visceral es riesgo para osteoporosis (29-31).

Las interrelaciones entre células grasas y óseas se han explorado intensamente, sin embargo, el mecanismo implicado aún no está totalmente dilucidado, debido a que la relación entre grasa y hueso es compleja e incluye relaciones tanto sistémicas como locales (32,33).

En México, los reportes de la ENSANUT 2016 mencionan que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad (IMC $>25\text{ kg/m}^2$) es mayor en mujeres (75.6%) en comparación con los hombres (64.9%) y la prevalencia de obesidad (IMC $\geq 30\text{ kg/m}^2$) es mayor en mujeres (38.6%) que en hombres (27.7%). Queda claro entonces, que tanto el género, como el IMC son factores importantes en la población mexicana. A estos factores se suma el riesgo inherente a la edad, el cual cobra aún más importancia debido a que año con año aumenta la población de adultos mayores (34,35).

1.5 Fracturas

El aumento de la edad se relaciona con diferentes situaciones fisiológicas no favorables, la disminución de la densidad mineral ósea es una de ellas. La osteoporosis y su principal consecuencia, las fracturas, son un problema de salud pública en el mundo debido al número de personas que afectan y a la discapacidad causada, lo cual implica altos gastos de atención, tratamiento y rehabilitación para el sector de salud de la población afectada. Se estima que una de cada 12 mujeres mexicanas de más de 50 años, sufrirá una fractura de cadera. En el año 2010 las fracturas por fragilidad implicaron costos de atención médica mayores a 250 millones de dólares; en ese mismo año se invirtieron 154.9 millones de dólares en la atención de pacientes con osteoporosis y osteopenia (disminución de la DMO, condición previa a la osteoporosis). Se estima que en 2015 los gastos serán 19.2% más altos que en 2010 y para el 2020 se incrementarán 41.7% (36,37).

Las fracturas por fragilidad son producidas por un bajo impacto, debido a que la persona padece osteoporosis u osteopenia incrementa el riesgo de fractura. Además de una baja densidad mineral ósea, la edad es un factor asociado a las fracturas por fragilidad, la menopausia precoz, tabaquismo, la nuliparidad, antecedentes familiares, artritis reumatoide, entre otros. Los sitios más comunes para sufrir una fractura por fragilidad son: muñeca, humero, columna vertebral y cadera, siendo estas dos últimas más limitantes. Una fractura de cadera aumenta la mortalidad un 15 y 25% en personas mayores de 70 años, además de incrementar un 50% la posibilidad de padecer otra fractura (38-40).

1.6 Genes implicados en la osteoporosis

Un gran número de genes cuyos productos están involucrados en el metabolismo del hueso se han asociado con diferentes niveles de participación en la determinación del fenotipo óseo y todos ellos juegan un papel determinante en el desarrollo y mantenimiento del hueso. Entre los más estudiados se encuentran la

aromatasa (*CYP19*), el receptor de vitamina D (*VDR*), interleucinas 6 (*IL6*) e *IL1*, así como sus receptores (*IL6R* e *IL1R*), el gen de calcitonina (*CT*), colágena 1 alfa 1 (*Col1A1*), la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad 5 (*LRP5*), el gen del receptor de paratohormona tipo 1 (*PTH1R*), los genes del receptor activador del factor nuclear kappa B y su ligando (*RANK* y *RANK-L*) y el de osteoprotegerina (*OPG*), los genes de receptores de estrógenos alfa y beta (*ESRα* y *ESRβ*), entre otros (41).

Un gran número de receptores nucleares funcionan como factores de transcripción de genes que regulan importantes procesos fisiológicos, entre ellos, la osteoporosis. Dentro de los genes relacionados en esta enfermedad están los Receptores de estrógenos (RE) debido a que juegan un papel importante en la determinación de la masa ósea inhibiendo la actividad osteoclástica y estimulando la actividad osteoblástica mediante la unión de su ligando, los estrógenos. Los RE son importantes mediadores de los efectos de los estrógenos sobre el hueso, tanto en el desarrollo y crecimiento como en la vida adulta para mantener el equilibrio entre resorción y formación ósea. Estos receptores se expresan en osteoblastos y osteoclastos y en varios tipos celulares de médula ósea, además de otros tejidos (42-46). El nivel bajo de estrógenos es uno de los principales factores que desencadenan la disminución de la DMO y osteoporosis en las mujeres después de la menopausia. Un equivalente de la menopausia femenina ocurre en hombres por mutaciones inactivantes en el gen del receptor de estrógenos, produciéndose osteoporosis severa. De aquí la importancia de hacer estudios de asociación con estos genes (47).

El papel de los estrógenos en el cuerpo es muy importante, se encuentran en muchos órganos (hígado, cerebro, órganos reproductores, riñón, etc.) y tienen diferentes funciones dependiendo de la localización. En la mujer son las principales hormonas sexuales hasta la menopausia, donde existe un descenso en los niveles de éstos. En el hueso los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos poseen elementos de respuesta a estrógenos, al unirse con elementos coactivadores y ejercer su

función en el DNA, codifican para diferentes genes participantes en la remodelación ósea que tienen actividad antiapoptótica de los osteoblastos y proapoptótica en los osteoclastos a través de la inhibición o inactivación de diferentes cascadas de respuesta tales como RANKK/RANKL/OPG, IL-6, etc (48).

1.6.1. Polimorfismos génicos y osteoporosis

Debido a que la osteoporosis es una enfermedad multigénica y multifactorial, los estudios de asociación de polimorfismos con la DMO son una forma de conocer la susceptibilidad genética de nuestra población. Algunos cambios en la secuencia de los genes involucrados en el metabolismo óseo pueden tener efectos importantes en el fenotipo, ya sea que se localicen en regiones codificantes o no; otros pueden provocar variaciones sutiles, sin embargo, los cambios polimórficos en muchos casos no ejercen un efecto directo sobre la DMO y el riesgo de fractura, sino que el polimorfismo se hereda junto con el o los verdaderos agentes causales y por eso pueden ser utilizados como marcadores de alto riesgo o de protección (49).

Un polimorfismo es una variación en un lugar específico en la secuencia del DNA, los más comunes son los polimorfismos de una sola base o SNP's por sus siglas en inglés. Para que podamos considerarlo como tal, es necesario que la frecuencia del alelo variante en la población sea al menos, de 1% (50).

Muchos polimorfismos se han asociado con variaciones en la DMO, con osteoporosis y con fractura. Se han realizado estudios de polimorfismos en diversos genes de diferentes poblaciones encontrando asociaciones con DMO, osteoporosis o fracturas. Sin embargo, un mismo polimorfismo que se reporta con asociación en una población, puede no encontrarse asociado en otra (51).

Específicamente en la población mexicana se han reportado varios polimorfismos asociados con diferentes condiciones óseas como osteoporosis y fractura en diferentes regiones anatómicas. Un microsatélite (CA)_n en el gen de la calcitonina (CT), se asoció con osteoporosis y baja DMO en columna; el microsatélite (TA)_n en el gen del receptor de estrógenos 1 (*ESRα*) no presentó ninguna asociación y el

SNP G2014A en el mismo gen, se asoció con osteoporosis en columna. En el caso del gen de *IL6*, el polimorfismo de *IL6 G572C*, se asoció con fractura de cadera, pero otros polimorfismos en el mismo gen y el de su receptor no se encontraron asociados ni con fractura ni con osteoporosis. El polimorfismo Sp1 en el gen *Col1A1* se asoció con osteoporosis en columna. En el gen *CYP19*, un microsatélite en combinación con un polimorfismo in/del, se encontró asociado con alto riesgo de fractura de cadera (52-55).

Polimorfismos en *ESRα*, como los rs2234693 y rs2228480, se han asociado con baja DMO (<1.00 g/cm²), con osteoporosis y fractura en poblaciones diversas. En *ESRβ* se han reportado polimorfismos asociados con la DMO; entre los más estudiados están el rs4986938 y el rs1256031, pero hay varios recientemente descritos cuya asociación con osteoporosis se ha demostrado (45,51,55).

Diferentes SNP's o polimorfismos de un solo nucleótido en los receptores de estrógenos alfa (RE α) se han asociado con riesgo de fractura y osteoporosis. En un estudio realizado con 1301 mujeres pre y perimenopáusicas de cuatro etnias diferentes (afroamericanos, caucásicos, chinos y japoneses) que oscilaban en edades de 42 a 52 años se analizaron 6 polimorfismos; entre ellos el rs9340799 que tiene un cambio de A/G, el cual no se encontró asociado con DMO en columna ni cadera, en estas poblaciones (55). Aunque el polimorfismo de un solo polimorfismo no se encuentre asociado a riesgo de fractura u osteoporosis, podría ser que formando haplotipo con otros polimorfismos, si se asocia (45).

El polimorfismo rs1801132 del gen *ESRα* se ha asociado en una población de hombres europeos con DMO en talón solamente en su presentación heterocigoto (CG), mientras que en una población mixta de sujetos mayores de 50 años el haplotipo GCA conformado por los polimorfismos rs1801132, rs3030314 y rs1884051 del *ESRα* se marcó como factor protector para fractura de cadera (58,59).

El polimorfismo rs1999805 del gen *ESR α* en una muestra de 1753 mujeres postmenopáusicas Chinas seleccionadas al azar se asoció con mayor riesgo de fracturas vertebrales (60).

Dentro del *ESR α* también podemos encontrar el polimorfismo rs3020331 que presenta un cambio de C/T, un estudio realizado por Hidalgo Bravo y cols. en una población de 423 mujeres postmenopáusicas mexicanas encontraron que este polimorfismo se asocia con fractura de cadera (61).

Shang y cols. en el año 2016 exploraron diferentes polimorfismos entre ellos el polimorfismo rs2234693 con un cambio de C/T, en el estudio realizado con 474 mujeres con menopausia y mujeres sanas de origen kazajo y chinas, encontraron que está asociada con DMO disminuida y osteoporosis (62).

Farías Cisneros y cols. 2019 encontraron el polimorfismo rs3020404 con un cambio de A/G asociado a fracturas de radio distal en 383 mujeres mexicanas postmenopáusicas (63).

Dentro del receptor de estrógenos beta (*ESR β*) el polimorfismo rs4986938 se ha estudiado en 641 italianas premenopáusicas en un rango de edades de 20 a 50 años, encontrándose asociado con riesgo de fractura de cadera con los genotipos AA y AG (45).

El haplotipo CC formado por los polimorfismos rs1256031 en conjunto con rs4986938 en una población mixta de 7983 holandeses, se encontró asociado con alto riesgo de fractura vertebral, mientras que en un estudio igualmente en una población mixta, pero de estadounidenses, se encontró asociado con baja DMO de cadera formando el con otros polimorfismos (64,65). Estos estudios se pueden observar en la **Tabla 2**. Por estas razones es importante analizar los diferentes polimorfismos en las poblaciones, incluso dentro de un mismo país podemos

encontrar variabilidad genética, ya sea dada por una abundante o escasa afluencia poblacional, factores demográficos o algunos otros factores asociados.

La presencia de un polimorfismo en el DNA puede significar una modificación en los niveles de la proteína. En el caso de los polimorfismos a estudiar (**Tabla 3**) se encontró que un estudio en personas con Alzheimer reportó que el polimorfismo rs9340799 causa un aumento en la transcripción del gen, sin embargo, no se han reportado efectos específicos en el metabolismo óseo (66).

El polimorfismo rs1801132, produce un cambio sinónimo, es decir, no afecta al aminoácido, sin embargo, se propuso que el cambio podría afectar la síntesis de RNAm sin lograr obtener resultados definitivos (67).

Se planteó que el polimorfismo rs4986938 podría causar una alteración en la estabilidad de RNAm y en los niveles de proteína, pero de igual forma no se comprobó (68).

Para los polimorfismos rs1999805 y rs1256031 hasta la fecha no se han reportado efectos sobre la síntesis o procesamiento del RNAm.

Tabla 2. Estudios de asociación con polimorfismos del RE alfa y beta en alteraciones óseas.

GEN	rs	CAMBIO	REFERENCIA	TIPO DE ASOCIACIÓN	n	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	NACIONALIDAD
Receptor de estrógenos α	rs9340799	A/G	Greendale y cols., 2006.	No asociado con DMO en columna ni cadera.	295 693 151 162	♀ Afroamericanas ♀ Caucásicas ♀ Chinas ♀ Japonesas 42 a 52 años	Estadounidenses
			Massart y cols., 2009.	Mujeres con el genotipo GG de éste, combinado con CC del 2234693 (haplotipo CCGG), con extremidades de mayor tamaño.	641	♀ premenopáusicas de 20 a 50 años	Italianas
	rs1801132	C/G	Limer y cols., 2009. Velasco y cols., 2010.	CG Baja DMO en talón El haplotipo GCA (rs1801132, rs3020314 y rs1884051), es protector (OR=0.17) de Fx de cadera.	2982 258 529 159 794	♂ 40-79 años ♂ \geq 50 años ♀ \geq 50 años	Europeos Españoles
	rs1999805	A/G	Luo y cols., 2014.	Con mayor riesgo de fracturas (OR=1.63).	1753	♀ Postmenopáusicas	Chinas
Receptor de estrógenos β	rs4986938	C/T	Massart y cols., 2009.	Asociado con Fx cadera (OR=2.38).	641	♀ Premenopáusicas de 20 a 50 años	Italianas
	rs1256031	A/G	Rivadeneira y cols., 2006. Shearman y cols., 2004.	Alto riesgo de fx (OR=1.8) vertebral con haplotipo (CC) formado rs4986938. Los portadores de este haplotipo tienen 40% mayor riesgo de fx de por fragilidad en comparación con no portadores y heterocigotos. Baja DMO en cadera de mujeres en forma de haplotipo (C-23CA-T).	7983 723 795	♂ y ♀ Menores de 55 años ♂ No relacionados ♀ No relacionadas	Holandeses Estadounidenses

Tabla 3. Papel de los polimorfismos del ER α y ER β en el metabolismo óseo.

GEN (rs)	Genotipo	Efecto funcional	Referencia
<i>ERα</i> (rs9340799)	A-G	Leve aumento en la transcripción del gen (Alzheimer).	Maruyama y cols., 2000.
<i>ERα</i> (rs1801132)	C-G	Cambio prolina por prolina. Se propuso que el cambio podría afectar la síntesis de RNAm y/o su estructura secundaria, y en consecuencia la disponibilidad de la proteína. No se demostró (Osteoporosis).	Jurada y cols., 2001.
<i>ERα</i> (rs1999805)	G-A	Hasta el momento no se ha reportado que el cambio afecte la síntesis del RNAm o su procesamiento.	
<i>ERβ</i> (rs4986938)	C-T	Podría alterar estabilidad de RNAm y niveles de proteína. Síntesis reducida de ER β (Osteoporosis).	Curròa y cols., 2011.
<i>ERβ</i> (rs1256031)	G-A	No existen reportes hasta la fecha de que el cambio tenga algún efecto sobre la síntesis o el procesamiento del RNAm.	

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a las consecuencias físicas y socioeconómicas que ocasiona la osteoporosis, el estudio de este padecimiento se debe abordar desde diversos aspectos tanto médicos, epidemiológicos y moleculares con miras hacia la obtención de sistemas de detección temprana y prevención, así como la estimación de riesgo por factores clínicos, ambientales y genéticos.

El análisis de polimorfismos genéticos en búsqueda de asociaciones con fenotipos óseos permite establecer diferencias entre etnias y determinar marcadores genéticos de riesgo específicos para diferentes poblaciones. Es necesario seguir ahondando en la identificación de nuevos marcadores de riesgo y una vez que se cuente con un análisis más amplio en lo que respecta a marcadores de riesgo, se podrá considerar establecer una batería de marcadores que puedan explorarse en población abierta y nos den un panorama de la susceptibilidad genética de toda la población mexicana.

Una de las variables mayormente asociada con Densidad mineral ósea es el Índice de masa corporal. La malnutrición y el IMC (alto o bajo) casi siempre van de la mano y en las últimas décadas, la incidencia y prevalencia del sobrepeso y la obesidad han aumentado en forma importante. Es por esto que el análisis de esta variable como un factor predisponente o como protector, en conjunto con los estrógenos y sus polimorfismos nos pueden marcar pautas para el abordaje no solo genético, si no también nutricional del estudio de la osteoporosis y de las fracturas de cadera.

El análisis de polimorfismos en los genes *ESR α* y *β* , el IMC y su posible asociación con osteoporosis y/o con fractura de cadera, se integrará al resto de resultados de la línea de trabajo del laboratorio de la que forma parte este proyecto, lo cual, permitirá a largo plazo obtener perfiles de riesgo que predispongan a la presencia de osteoporosis y a la ocurrencia de fracturas en mujeres mexicanas peri y postmenopáusicas.

3. HIPÓTESIS

El índice de masa corporal y los polimorfismos en genes de receptores de estrógenos ($ESR\alpha$, $ESR\beta$) se encontrarán directamente relacionados con el riesgo de padecer osteoporosis y fractura de cadera en mujeres mexicanas.

4. OBJETIVO GENERAL

Analizar polimorfismos en genes de receptores de estrógenos ($ESR\alpha$, $ESR\beta$), para determinar las posibles asociaciones con osteoporosis y fractura de cadera, en una muestra de mujeres mexicanas con diferentes IMC.

5. Objetivos particulares

- Determinar la distribución de frecuencias alélicas y genotípicas de cada polimorfismo analizado en mujeres con osteoporosis, mujeres con fractura de cadera y en mujeres sin ninguna de las dos patologías antes mencionadas.
- Comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de casos y controles.
- Determinar si existen diferencias en el riesgo de padecer osteoporosis o fractura de cadera entre las mujeres dependiendo del índice de masa corporal.
- Determinar si hay asociación entre alguno de los genotipos encontrados con el IMC y el riesgo para desarrollar osteoporosis y fractura de cadera.

6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

6.1 Diseño de estudio

Estudio observacional, transversal, casos y controles.

6.2 Universo de trabajo y muestras biológicas

Las pacientes, fueron casos consecutivos que asistieron al servicio de densitometría o bien al servicio de traumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII). El presente estudio está en concordancia con los acuerdos de Helsinki, fue evaluado y aprobado por el comité ética del INR-LGII con número de registro: 14/16 (anexo 1). Todas las participantes firmaron una carta de consentimiento informado para participar en el estudio. La información clínica necesaria y los factores de riesgo importantes en osteoporosis se obtuvieron por aplicación de un cuestionario. Posteriormente se tomó una muestra de sangre periférica en 1 tubo de 4ml con EDTA como anticoagulante (vacutainer).

Para la determinación del IMC, talla y peso se tomaron con la báscula y estadímetro que se encuentra en el área de consulta o en el área de densitometría, solo en los casos que no fue posible (mujeres con fractura), se procedió al autoreporte de peso y talla.

6.3 Tamaño de muestra

Se determinó tamaño de muestra (**Tabla 4**) para estudios de casos (fractura de cadera y osteoporosis) y controles (sin ninguna de las dos condiciones anteriormente mencionadas) con una proporción de 1:1, el cual fue obtenido con la frecuencia del alelo reportado de riesgo para cada SNP en población mexicana y la prevalencia de exposición en el grupo control, la prueba se realizó con un poder de 80% y un nivel de confianza del 95% que se expresa en la siguiente fórmula (69):

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

p_1 : probabilidad de exposición entre casos.

p_2 : probabilidad de exposición entre los controles

$z_{1-\alpha/2}$: 1.96 (valor de z a nivel de confianza del 95%)

$z_{1-\beta}$: 0.84 (valor de z de poder de confianza del 80%)

Tabla 4.- Frecuencia de polimorfismos de riesgo para osteoporosis y muestra requerida para un estudio de casos y controles.

Gen (rs)	Frecuencia genotípica, n (%)					Frecuencia alélica		Ref.	Tamaño de muestra requerida estudio de casos y controles ^d	
	Alelo mutante	n	Homocigoto Wild-type	Heterocigoto	Homocigoto mutante	p ^b	q ^c		Casos	Control
<i>ESRα</i> (9340799)	G	491	288 (58.66)	159 (32.38)	44 (8.96)	0.74	0.26	70	16	16
<i>ESRα</i> (1999805)	A	491	133 (27.09)	236 (48.06)	122 (24.85)	0.51	0.49	63	9810	9810
<i>ESRα</i> (1801132)	G	491	241 (49.08)	188 (38.29)	62 (12.63)	0.72	0.28	58	19	19
<i>ESRβ</i> (4986938)	T	491	361 (73.52)	111 (22.61)	19 (3.87)	0.80	0.20	45	10	10
<i>ESRβ</i> (1256031)	A	491	209 (42.57)	219 (44.60)	63 (12.83)	0.60	0.40	65	97	97

p^b alelo wild-type. q^c alelo mutante. ^d Poder de 80% y un intervalo de confianza de 95%.

6.4 Criterios de inclusión

- Se estudiaron mujeres mestizas mexicanas (entendiendo mestizo como la mezcla entre indígenas, españoles y africanos, principalmente) no relacionadas (sanguíneamente) entre sí, con al menos 3 generaciones de ancestros mexicanos, con apellidos de origen español, que aceptaran participar voluntariamente en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.
- Mujeres provenientes de estados del centro, sur y sureste de México y cuyos ancestros informados provengan del mismo estado o de estados vecinos. Esto debido a que en estudios anteriores hemos observado que cuando se incluyen sujetos de estados del norte del país, hay mayor variabilidad.
- Mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas ≥ 48 años.
- Mujeres con osteoporosis, que se clasificarán de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (con un valor de T-score por debajo de -2.5).
- Mujeres con fractura de cadera que lleguen a la sala de traumatología del INR.
- Como controles, se captaron mujeres sin osteoporosis, (valor de T score mayor de -1) y mujeres sin fractura de cadera actualmente o que la haya sufrido antes.

6.5 Criterios de exclusión

- Familiares en cualquier grado de sujetos (se determinará por la relación de apellidos en las encuestas) que estuvieran participando en el estudio.
- Mujeres que presenten enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo (las enfermedades se registran en el historial de los pacientes).
- Mujeres que hayan estado o estuvieran en tratamiento con fármacos que afecten el metabolismo óseo.

6.6 Criterios de eliminación

- Mujeres en las que no se pudiera obtener muestra de DNA para estudio molecular.
- Muestras de DNA que no tuvieran la cantidad y calidad necesarias para realizar alguno de los procedimientos necesarios para la investigación.
- Pacientes que no aceptaran participar en el estudio y no firmaran el consentimiento informado.

6.7 Densidad Mineral Ósea

Se realizó análisis densitométrico de columna y cadera por absorciometría dual de rayos X (Hologic Discovery) para clasificar a las pacientes en osteoporóticas y no osteoporóticas de acuerdo con los criterios de la OMS basados en el valor T score (Osteoporosis: T-score por debajo de -2.5; no osteoporosis: T score mayor de -1) (71,72).

6.8 Obtención de ácidos nucleicos

A partir de los leucocitos se obtuvo el DNA genómico con kit Puregene (Quiagen). El DNA se cuantificó espectrofotométricamente (A_{260}) y se almacenó a -20°C , previa preparación de una dilución de trabajo que se almacenó también a -20°C .

6.9 Genotipificación

La genotipificación se realizó por PCR en tiempo real con ensayos TaqMan específicos para cada SNP. Las sondas se marcaron con VIC y FAM (uno para cada alelo) (Life Technologies). La PCR se efectuó en el equipo StepOne (Applied

Biosystems) en placas de 48 pozos. La reacción se llevó a cabo en 10 microlitros, conteniendo Master mix (1X), la sonda (100 nM), primers (900 nM de cada uno) y DNA (12.5 a 25 ng). El programa de amplificación consistió en un ciclo inicial de 10 min a 95°C y 40 ciclos de 15 seg a 92°C y 1 min a 60°C.

La obtención de ácidos nucleicos y la genotificación se realizó en la clínica de osteoporosis del Instituto Nacional de Rehabilitación, en el laboratorio de genética de la Dra. Leonora Casas.

Tabla 5. Descripción de los polimorfismos estudiados.

GEN	Producto	Localización cromosoma	rs	Exón/ Intrón	Cambio	Secuencia 5'-3'
ER α	Receptor de estrógenos 1	6	9340799	Intrón1	A/G	TTCCAGAGACCTGAGTGTGGTCT[A/G]GAGTTGGGATGAGCATTGGTCTCTA
			1999805	Intrón2	G/A	CGTACCCAGAAAGCTCTTAGATTGT[A/G]AATGCTGAGGGAACACTGGGAGATT
			1801132	Exón 4	C/G	GTGCCTTGGTGGATGCTGAGCCCC[C/G]ATACTCTATTCCGAGTATGATCCTA
ER β	Receptor de estrógenos 2	14	4986938	Intrón 8 UTR-3'	C/T	GACACACTGGAGTTCACGCTTCAGC[C/T]TGTGACCTCTGTGGGCCAGTTCACC
			1256031	Intrón 2	G/A	TCTAAACACAGCCCAGAAAACAAGG[A/G]GATTGTGAACTGAGACCCTCCTAGC

ER α : Receptor de estrógenos alfa. ER β : Receptor de estrógenos beta.

6.10 Diseño de análisis estadístico

Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg para cada polimorfismo en cada uno de los grupos analizados. La prueba de t de student se utilizó para comparar entre grupo control y casos las siguientes variables: edad, IMC, inicio de menarca, última menstruación, años de menopausia y número de hijos, considerando como un valor estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar ($X \pm DE$).

La comparación de las variables de estilo de vida y comorbilidades de los diferentes grupos se obtuvieron por la prueba de Ji cuadrada (X^2). También se utilizó la prueba de X^2 para comparar las frecuencias y se realizaron análisis uni y multivariado para estimar la probabilidad de padecer osteoporosis o fractura de cadera comparando los genotipos como efecto principal. Se obtuvo la OR (Odds Ratio) para determinar

el riesgo asociado con los genotipos y alelos de cada polimorfismo. Se determinaron los modelos de regresión logística y la interacción de covariables. Se utilizó el modelo MDR (Multifactor dimensionality reduction, por sus siglas en inglés) para detectar interacciones gen-gen, es un modelo no paramétrico que no supone ningún modelo de herencia y analiza genotipo de diferentes genes. Para el análisis de los datos se utilizaron los programas SPSS versión 21., GraphPad Prism versión 8.0.1. y Multifactor Dimensionality Reduction versión 3.0.2.

7. RESULTADOS

Se analizaron 5 polimorfismos en los genes de los *ESR α* y *ESR β* en 491 muestras que se distribuyeron en tres grupos: controles (n=184), fractura de cadera (n=142) y osteoporosis (n=165). Se determinó el Equilibrio de Hardy-Weingber (EHW) para todos los polimorfismos en cada grupo, en el grupo control el polimorfismo rs4986938 no se encontró en EHW y para grupo fractura de cadera el polimorfismo rs1801132 tampoco se encontró en EHW.

La descripción de las características demográficas se puede observar en la **Tabla 6**. Se obtuvieron diferencias significativas para las variables edad ($p < 0.001$), IMC ($p < 0.001$), años de menopausia ($p < 0.001$) y número de hijos ($p < 0.001$) tanto para el grupo fractura de cadera como para osteoporosis; mientras que las variables edad de menarca ($p = 0.004$) y edad de la última menstruación ($p = 0.035$), tuvieron diferencias significativas solamente para el grupo osteoporosis.

En la **Tabla 7** observamos que las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas comparando a las mujeres del grupo control contra las del grupo fractura de cadera fueron: consumo de café ($p < 0.0001$; OR 0.10 [0.06-0.17]), hipertensión ($p < 0.0001$; OR 4.00 [2.44-6.39]) y diabetes ($p < 0.0001$; OR 4.40 [2.49-7.81]). Mientras que, en la comparación del grupo control contra el grupo osteoporosis, las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron: consumo de café ($p = 0.009$; 0.52 [0.31-0.87]), artritis ($p = 0.039$; OR 2.27 [1.05-4.84]), hipertensión ($p = 0.036$; OR 2.50 [1.54-3.96]) y diabetes ($p = 0.038$; OR 1.88 [1.03-3.51]).

Tabla 6.- Características demográficas de los grupos control, fractura de cadera y osteoporosis.

Variable	Controles (n=184)	Fractura (n=142)	p	Osteoporosis (n=165)	p
Edad (años)	58.24±8.12	70.80± 8.04	<0.001	69.96±9.44	<0.001
IMC (kg/m ²)	28.63±4.09	25.87±4.49	<0.001	25.05±3.91	<0.001
≤24.9 kg/m ²	33 (17.93%)	62 (43.66%)		87 (52.73%)	
≥25 kg/m ²	151 (82.07%)	80 (56.34%)		78 (47.27%)	
Edad de Menarca (años)	12.86±1.50	13.11±1.67	0.161	13.32±1.52	0.004
Edad de última menstruación (años)	47.16±5.66	46.74±5.84	0.528	45.75±6.38	0.035
Años de menopausia	11.83±9.14	24.18±9.54	<0.001	23.98±11.04	<0.001
Número de hijos	2.57±1.72	4.15±3.40	<0.001	4.15±3.85	<0.001

Media ± desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$) o como n y porcentajes (%). gl: grados de libertad. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo ($p < 0.05$). IMC: Índice de Masa Corporal (clasificado por los puntos de cortes de la OMS). Se utilizó la prueba de t de student.

Tabla 7. Variables de estilo de vida y comorbilidades de los grupos control, fractura de cadera y osteoporosis.

Variable	Controles (n=184)	Fractura (n=142)	OR (IC 95%)	p	Osteoporosis (n=165)	OR (IC 95%)	p
Consumo de Café	Si 150 No 34	Si 37 No 86	0.10 (0.06-0.17)	<0.0001	Si 115 No 50	0.52 (0.31-0.87)	0.009
Tabaquismo Activo	Si 29 No 155	Si 18 No 124	0.78 (0.42-1.42)	0.432	Si 20 No 145	0.74 (0.39-1.37)	0.328
Artritis	Si 10 No 173	Si 9 No 133	1.17 (0.49-3.01)	0.739	Si 19 No 145	2.27 (1.05-4.84)	0.039
Hipertensión	Si 40 No 143	Si 75 No 67	4.00 (2.44-6.39)	<0.0001	Si 67 No 97	2.50 (1.54-3.96)	0.001
Diabetes	Si 20 No 162	Si 50 No 92	4.40 (2.49-7.81)	<0.0001	Si 31 No 133	1.88 (1.03-3.51)	0.038

Negritas: Valor de p estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Se utilizó la prueba de X^2 .

Las frecuencias genotípicas, alélicas y la asociación de los polimorfismos en los genes *ESRα* y *ESRβ* con fractura de cadera y con osteoporosis, se describen en la **Tabla 8**. El genotipo TT del polimorfismo rs4986938 se asoció con riesgo elevado de osteoporosis ($p=0.03$; OR 5.46 [1.34-24.81]).

En la **Tabla 9** se muestra la asociación de los polimorfismos con fractura o con osteoporosis, en mujeres con un IMC igual o menor a 24.9 kg/m^2 , en donde encontramos que en el grupo fractura de cadera el genotipo AG del polimorfismo rs9340799 se encontró asociado con un aumento del riesgo 6.3 veces mayor ($p=0.0002$) en comparación con el grupo control. Mientras que, para el grupo osteoporosis este mismo genotipo se asoció con un aumento del riesgo de 3.96 veces ($p=0.002$). Las demás comparaciones no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

También se analizó la asociación de los polimorfismos en mujeres, con un IMC $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ (**Tabla 10**). El genotipo AG del polimorfismo rs9340799 mostró diferencias estadísticamente significativas, en este caso se asoció con disminución del riesgo, tanto de fractura ($p=0.02$; OR 0.50 [0.28-0.90]), como de osteoporosis ($p=0.03$; OR 0.53 [0.29-0.98]).

Se analizó la interacción de los genotipos con las variables: diabetes, artritis, hipertensión y con consumo de café, para lo cual se subdividieron los grupos en sujetos con y sin la presencia de la comorbilidad. No se obtuvieron diferencias significativas con ninguno de los padecimientos de riesgo (datos no mostrados). Sin embargo, con la covariable consumo de café, se encontró que el genotipo AA del polimorfismo rs1256031 presentó un riesgo elevado de fractura de cadera ($p=0.02$; OR 7.50 [1.44-36.97]) (**Tabla 11**) y de osteoporosis ($p=0.02$; OR 4.8 [1.32-15.61]) en las mujeres que no consumen café (**Tabla 12**).

Tabla 8. Frecuencia alélicas y genotípicas de polimorfismos en los genes *ESRα* y *ESRβ* en mujeres de los grupos control, fractura de cadera y osteoporosis.

Polimorfismo	Genotipo/Alelo	Controles n (%)	Fractura n (%)	OR (IC 95%)	p	Osteoporosis n (%)	OR (IC 95%)	p
rs9340799	Genotipo							
	AA	109 (59.24)	83 (58.45)	1		96 (58.18)	1	
	AG	58 (31.52)	45 (31.69)	0.98 (0.60-1.61)	0.94	56 (33.94)	0.91 (0.57-1.46)	0.69
	GG	17 (9.24)	14 (9.86)	0.92 (0.43-1.90)	0.84	13 (7.88)	1.15 (0.53-2.44)	0.72
	Alelo							
rs1999805	A	276 (75)	211 (74.30)	1		248 (75.15)	1	
	G	95 (25)	73 (25.70)	0.99 (0.70-1.41)	0.98	82 (24.85)	1.04 (0.73-1.46)	0.82
	Genotipo							
	GG	53 (28.80)	37 (26.06)	1		43 (26.06)	1	
	AG	83 (45.11)	65 (45.77)	0.89 (0.53-1.54)	0.67	88 (53.33)	0.77 (0.46-1.25)	0.30
rs1801132	AA	48 (26.09)	40 (28.17)	0.84 (0.46-1.52)	0.56	34 (20.61)	1.15 (0.63-2.11)	0.66
	Alelo							
	G	189 (51.36)	139 (48.94)	1		174 (52.73)	1	
	A	179 (48.64)	145 (51.06)	0.91 (0.66-1.24)	0.54	156 (47.24)	1.06 (0.78-1.43)	0.72
	Genotipo							
rs4986938	CC	91 (49.46)	75 (52.82)	1		75 (45.45)	1	
	CG	72 (39.13)	47 (33.10)	1.26 (0.79-2.05)	0.34	69 (41.82)	0.86 (0.55-1.35)	0.51
	GG	21 (11.41)	20 (14.08)	0.87 (0.44-1.72)	0.68	21 (12.73)	0.82 (0.42-1.61)	0.58
	Alelo							
	C	254 (69.02)	197 (69.37)	1		219 (66.36)	1	
rs1256031	G	114 (30.98)	87 (30.63)	1.02 (0.73-1.43)	0.93	111 (33.64)	0.89 (0.64-1.21)	0.45
	Genotipo							
	CC	134 (72.83)	105 (73.94)	1		122 (73.94)	1	
	CT	38 (20.65)	32 (22.54)	0.93 (0.55-1.60)	0.79	41 (24.85)	0.84 (0.51-1.39)	0.51
	TT	12 (6.52)	*5 (3.52)	1.88 (0.65-4.94)	0.36	*2 (1.21)	5.46 (1.34-24.81)	0.03
rs1256031	Alelo							
	C	306 (83.15)	242 (85.21)	1		285 (86.36)	1	
	T	62 (16.85)	42 (14.79)	1.17 (0.78-1.77)	0.48	45 (13.64)	1.28 (0.84-1.95)	0.24
	Genotipo							
	GG	78 (42.39)	64 (45.07)	1		67 (40.61)	1	
rs1256031	AG	78 (42.39)	60 (42.25)	0.84 (0.41-1.63)	0.79	81 (49.09)	0.83 (0.53-1.30)	0.41
	AA	28 (15.22)	18 (12.68)	1.28 (0.63-2.58)	0.48	17 (10.30)	1.42 (0.72-2.72)	0.32
	Alelo							
	G	234 (63.59)	188 (66.20)	1		215 (65.15)	1	
	A	134 (36.41)	96 (33.80)	1.21 (0.81-1.54)	0.49	115 (34.85)	1.07 (0.78-1.47)	0.67

*Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05)

Tabla 9. Asociación de polimorfismos en los genes *ESRα* y *ESRβ* con fractura y osteoporosis, en mujeres con IMC ≤24.9 kg/m².

SNP y genotipo	Control	Fractura			Osteoporosis		
	IMC≤24.9 n (%)	IMC≤24.9 n (%)	OR (IC 95%)	p	IMC≤24.9 n (%)	OR (IC 95%)	p
rs9340799							
AA	10 (30.30)	42 (67.75)	1		55 (63.22)	1	
AG	18 (54.55)	12 (19.35)	6.30 (2.35-17.14)	0.0002	25 (28.74)	3.96 (1.59-10.28)	0.002
GG	*5 (15.15)	8 (12.90)	2.62 (0.74-9.94)	0.27	7 (8.04)	3.93 (1.08-14.68)	0.086
rs1801132							
CC	18 (54.55)	27 (43.55)	1		43 (49.43)	1	
CG	13 (39.39)	23 (37.10)	0.85 (0.35-2.19)	0.72	33 (37.93)	0.94 (0.39-2.15)	0.89
GG	*2 (6.06)	12 (19.35)	0.25 (0.05-1.10)	0.15	11 (12.64)	0.43 (0.09-1.89)	0.49
rs1999805							
GG	6 (18.18)	17 (27.42)	1		23 (26.44)	1	
AG	18 (54.55)	28 (45.16)	1.82 (0.61-5.75)	0.28	44 (50.57)	1.57 (0.56-4.57)	0.40
AA	9 (27.27)	17 (27.42)	1.50 (0.47-4.88)	0.52	20 (22.99)	1.72 (0.55-5.86)	0.37
rs4986938							
CC	27 (81.82)	47 (75.81)	1		61 (70.11)	1	
CT	*4 (12.12)	12 (19.35)	0.58 (0.19-1.88)	0.56	25 (28.74)	0.36 (0.13-1.07)	0.12
TT	*2 (6.06)	*3 (4.84)	1.16 (0.19-5.96)	0.75	*1 (1.15)	4.52 (0.50-66.34)	0.49
rs1256031							
GG	15 (45.45)	32 (51.61)	1		38 (43.68)	1	
AG	15 (45.45)	23 (37.10)	1.39 (0.58-3.23)	0.47	39 (44.83)	0.97 (0.42-2.28)	0.95
AA	*3 (9.10)	7 (11.29)	0.91 (0.23-3.94)	0.79	10 (11.49)	0.76 (0.20-2.87)	0.97

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 10. Asociación de polimorfismos en los genes *ESR α* y *ESR β* con fractura y osteoporosis, en mujeres con IMC $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$.

SNP y genotipo	Control	Fractura	OR (IC 95%)	p	Osteoporosis	OR (IC 95%)	p
	IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ n (%)	IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ n (%)			IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ n (%)		
rs9340799							
AA	99 (65.56)	41 (51.25)	1		41 (52.56)	1	
AG	40 (26.49)	33 (41.25)	0.50 (0.28-0.90)	0.02	31 (39.75)	0.53 (0.29-0.98)	0.03
GG	12 (7.95)	6 (7.50)	0.83 (0.29-2.37)	0.72	6 (7.69)	0.83 (0.29-2.37)	0.72
rs1801132							
CC	73 (48.34)	48 (60.00)	1		32 (41.03)	1	
CG	59 (39.08)	24 (30.00)	1.62 (0.90-2.90)	0.11	36 (46.15)	0.72 (0.40-1.28)	0.27
GG	19 (12.58)	8 (10.00)	1.56 (0.65-3.74)	0.33	10 (12.82)	0.83 (0.36-2.02)	0.68
rs1999805							
GG	47 (31.12)	20 (25.00)	1		20 (25.64)	1	
AG	65 (43.05)	37 (46.25)	0.75 (0.39-1.45)	0.39	44 (56.41)	0.63 (0.33-1.18)	0.16
AA	39 (25.83)	23 (28.75)	0.72 (0.35-1.46)	0.38	14 (17.95)	1.18 (0.52-2.64)	0.68
rs4986938							
CC	107 (70.86)	58 (72.50)	1		61 (78.21)	1	
CT	34 (22.52)	20 (25.00)	0.92 (0.50-1.71)	0.80	16 (20.51)	1.21 (0.62-2.30)	0.57
TT	10 (6.62)	*2 (2.50)	2.71 (0.59-12.66)	0.32	*1 (1.28)	5.70 (0.93-62.94)	0.13
rs1256031							
GG	63 (41.72)	32 (40.00)	1		29 (37.18)	1	
AG	63 (41.72)	37 (46.25)	0.86 (0.48-1.55)	0.63	42 (53.85)	0.69 (0.38-1.23)	0.22
AA	25 (16.56)	11 (13.75)	1.15 (0.50-2.53)	0.73	7 (8.97)	1.64 (0.65-4.14)	0.30

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Tabla 11. Asociación con fractura e interacción con la covariable consumo de café.

SNP y genotipo	No consume café		OR (IC 95%)	p	Si consume café		OR (IC 95%)	p
	Control (n)	Fractura (n)			Control (n)	Fractura (n)		
rs9340799								
AA	19	22	1		90	22	1	
AG	11	13	0.98 (0.38-2.64)	0.97	47	13	0.88 (0.42-1.89)	0.75
GG	*4	*2	2.32 (0.48-13.00)	0.62	13	*2	1.59 (0.35-7.48)	0.81
rs1801132								
CC	13	19	1		78	46	1	
CG	19	14	1.98 (0.74-4.96)	0.17	53	28	1.12 (0.63-2.03)	0.71
GG	*2	*4	0.73 (0.13-3.69)	0.90	19	12	0.93 (0.41-2.18)	0.87
rs1999805								
AA	10	9	1		43	24	1	
AG	15	15	0.90 (0.31-3.06)	0.86	68	38	0.99 (0.52-1.87)	0.99
GG	9	13	0.62 (0.18-2.03)	0.45	39	24	0.91 (0.43-1.89)	0.79
rs4986938								
CC	23	26	1		111	65	1	
CT	8	8	1.13 (0.39-3.23)	0.83	30	19	0.92 (0.49-1.76)	0.81
TT	*3	*3	1.13 (0.24-5.21)	0.77	9	*2	2.64 (0.66-12.42)	0.35
rs1256031								
GG	12	15	1		66	42	1	
AG	10	20	0.63 (0.21-1.77)	0.39	68	33	1.42 (0.60-3.40)	0.43
AA	12	*2	7.50 (1.44-36.97)	0.02	16	11	1.08 (0.47-2.52)	0.86

*Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 12. Asociación con osteoporosis e interacción con la covariable consumo de café.

SNP y genotipo	No consume de café		OR (IC 95%)	p	Si consume de café		OR (IC 95%)	p
	Control (n)	Osteoporosis (n)			Control (n)	Osteoporosis (n)		
rs9340799								
AA	19	30	1		90	66	1	
AG	11	15	1.16 (0.42-3.06)	0.77	47	41	0.84 (0.49-1.40)	0.52
GG	*4	*5	1.26 (0.35-5.12)	0.96	13	8	1.19 (0.50-2.99)	0.71
rs1801132								
CC	13	21	1		78	54	1	
CG	19	23	1.33 (0.56-3.33)	0.54	53	46	0.80 (0.48-1.37)	0.40
GG	*2	6	0.54 (0.10-2.82)	0.77	19	15	0.88 (0.41-1.89)	0.74
rs1999805								
GG	10	8	1		43	35	1	
AG	15	29	0.41 (0.15-1.29)	0.12	68	59	0.94 (0.54-1.68)	0.83
AA	9	13	0.55 (0.15-6.72)	0.36	39	21	1.51 (0.77-3.09)	0.24
rs4986938								
CC	23	41	1		111	81	1	
CT	8	9	1.59 (0.50-4.74)	0.40	30	32	0.68 (0.39-1.20)	0.19
TT	3	0	-	-	9	*2	3.28 (0.82-15.42)	0.21
rs1256031								
GG	12	24	1		66	43	1	
AG	10	21	0.95 (0.35-2.48)	0.93	68	60	0.74 (0.43-1.24)	0.25
AA	12	*5	4.80 (1.32-15.61)	0.02	16	12	0.87 (0.38-1.96)	0.74

*Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Para determinar la asociación de los genotipos con el IMC y su interacción con las comorbilidades, las mujeres dentro de cada grupo se clasificaron como controles, las que tenían un IMC $\leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ y como casos, aquellas con un IMC $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$. Se decidió clasificarlo de esta forma debido a que en la literatura existe discrepancia entre si el sobrepeso (IMC $> 25.0 \text{ kg/m}^2$) se considera un factor protector o de riesgo (27). La **Tabla 13** muestra que las mujeres con fractura de cadera, portadoras del genotipo AG del rs9340799 y sin diabetes, tienen menos riesgo de tener sobrepeso y obesidad ($p=0.009$; OR 0.26 [0.09-0.71]). Mientras que el genotipo GG del SNP rs1801132 se asoció con un riesgo 4.95 veces ($p=0.03$) mayor de tener sobrepeso u obesidad, en sujetos no diabéticos, y el genotipo heterocigoto del SNP rs1256031 se asoció con protección en sujetos diabéticos ($p=0.02$; OR 0.23 [0.07-0.82]).

En la **Tabla 14** observamos la interacción con la covariable artritis, en mujeres con fractura de cadera; en las mujeres sin artritis, el genotipo heterocigoto del polimorfismo rs9340799 se asoció con un riesgo bajo de sobrepeso y obesidad ($p=0.02$; OR 0.39 [0.17-0.84]) en el genotipo GG del polimorfismo rs1801132 aumenta el riesgo de sobrepeso y obesidad 2.71 veces ($p=0.04$). En el grupo sin artritis, no se encontró ninguna asociación, seguramente por el número de pacientes con artritis que fue bajo, por lo que estos datos no se muestran.

En lo que respecta a la interacción con hipertensión, encontramos que el genotipo AG del polimorfismo rs9340799 protege a las mujeres con fractura e hipertensas de presentar sobrepeso y obesidad ($p=0.04$; OR 0.25 [0.08-0.81]) (**Tabla 15**).

En la **Tabla 16** se observa que las portadoras del genotipo AG del polimorfismo rs9340799, con fractura de cadera y que consumen café, tienen menos riesgo de tener un IMC indicativo de sobrepeso y obesidad ($p=0.04$; OR 0.34 [0.11-0.971]). Los demás polimorfismos no presentaron diferencias significativas.

Tabla 13. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad diabetes en mujeres con fractura de cadera.

SNP y genotipo	Sin Diabetes		OR (IC 95%)	p	Con Diabetes		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ² (n)	IMC ≥25 kg/m ² (n)			IMC ≤24.9kg/m ² (n)	IMC ≥25Kg/m ² (n)		
rs9340799								
AA	26	27	1		15	14	1	
AG	6	24	0.26 (0.09-0.71)	0.009	6	9	0.81 (0.23-2.93)	0.46
GG	*5	*3	1.73 (0.39-7.00)	0.74	*2	*3	0.62 (0.10-3.47)	>0.99
rs1801132								
CC	15	33	1		11	15	1	
CG	13	17	1.68 (0.65-4.33)	0.28	9	7	1.75 (0.52-6.62)	0.38
GG	9	*4	4.95 (1.42-15.92)	0.03	*3	*4	1.02 (0.22-4.50)	0.69
rs1999805								
GG	10	14	1		7	6	1	
AG	19	24	1.11 (0.39-2.93)	0.84	7	13	0.46 (0.11-1.77)	0.28
AA	8	16	0.70 (0.23-2.46)	0.55	9	7	1.10 (0.26-4.62)	0.90
rs4986938								
CC	29	46	1		17	12	1	
CT	6	7	1.36 (0.39-4.22)	0.61	*5	13	0.27 (0.08-1.03)	0.07
TT	*2	*1	3.17 (0.35-46.82)	0.71	*1	*1	0.71 (0.04-14.44)	0.62
rs1256031								
GG	18	26	1		13	6	1	
AG	14	21	0.96 (0.40-2.28)	0.93	8	16	0.23 (0.07-0.82)	0.02
AA	*5	7	1.03 (0.30-3.84)	0.78	*2	*4	0.23 (0.04-1.45)	0.29

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 14. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad artritis, en mujeres con fractura de cadera.

SNP y genotipo	Sin Artritis		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²		
rs9340799				
AA	40	40	1	
AG	12	31	0.39 (0.17-0.84)	0.02
GG	7	6	1.17 (0.38-4.02)	0.80
rs1801132				
CC	26	47	1	
CG	21	22	1.73 (0.80-3.76)	0.16
GG	12	8	2.71 (0.95-7.76)	0.04
rs1999805				
GG	17	19	1	
AG	25	35	0.80 (0.35-1.81)	0.60
AA	17	23	0.83 (0.35-1.95)	0.68
rs4986938				
CC	45	55	1	
CT	11	20	0.67 (0.30-1.60)	0.35
TT	*3	*2	1.83 (0.36-10.62)	0.84
rs1256031				
GG	30	31	1	
AG	22	36	0.63 (0.31-1.34)	0.22
AA	7	10	0.23 (0.26-2.10)	0.56

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 15. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad hipertensión, en mujeres con fractura de cadera.

SNP y genotipo	Sin Hipertensión		OR (IC 95%)	p	Con Hipertensión		OR (IC 95%)	P
	IMC $\leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ (n=30)	IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (n=36)			IMC $\leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ (n=30)	IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (n=44)		
rs9340799								
AA	20	19	1		21	22	1	
AG	8	16	0.48 (0.17-1.43)	0.16	*4	17	0.25 (0.08-0.81)	0.04
GG	*2	*1	1.90 (0.20-28.81)	0.93	*5	*5	1.05 (0.28-3.98)	0.78
rs1801132								
CC	13	22	1		13	26	1	
CG	12	12	1.69 (0.62-4.79)	0.33	10	12	1.67 (0.57-4.83)	0.35
GG	*5	*2	4.23 (0.68-22.83)	0.21	7	6	2.33 (0.63-7.53)	0.19
rs1999805								
GG	8	10	1		9	10	1	
AG	17	17	1.25 (0.38-3.64)	0.70	9	20	0.50 (0.16-1.53)	0.25
AA	*5	9	0.69 (0.16-2.64)	0.89	12	14	0.95 (0.32-3.16)	0.94
rs4986938								
CC	22	27	1		24	31	1	
CT	5	8	0.77 (0.24-2.50)	0.92	6	12	0.65 (0.20-1.87)	0.44
TT	*3	*1	3.68 (0.51-49.32)	0.52	0	1	-	-
rs1256031								
GG	14	17	1		17	15	1	
AG	11	15	1.21 (0.42-3.13)	0.71	11	22	0.44 (0.17-1.22)	0.11
AA	*5	*4	1.52 (0.34-5.66)	0.86	*2	7	0.25 (0.05-1.20)	0.21

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Tabla 16. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la covariable consumo de café, en mujeres con fractura de cadera.

SNP y genotipo	No consume café		OR (IC 95%)	p	Si consume café		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²			IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 Kg/m ²		
rs9340799								
AA	14	7	1		24	27	1	
AG	*5	8	0.31 (0.07-1.45)	0.21	6	20	0.34 (0.11-0.97)	0.04
GG	1	0	-	-	*5	*4	1.41 (0.35-4.98)	0.91
rs1801132								
CC	7	11	1		18	28	1	
CG	10	3	5.24 (1.09-21.44)	0.08	11	17	1.01 (0.36-2.61)	0.99
GG	*3	*1	4.71 (0.56-65.84)	0.45	6	6	1.56 (0.45-5.18)	0.50
rs1999805								
GG	*5	*4	1		12	12	1	
AG	8	5	1.28 (0.26-6.10)	0.87	13	25	0.52 (0.19-1.40)	0.22
AA	7	6	0.93 (0.19-4.41)	0.72	10	14	0.71 (0.24-2.32)	0.56
rs4986938								
CC	16	9	1		26	39	1	
CT	*2	*5	0.23 (0.04-1.57)	0.22	8	11	1.09 (0.37-2.87)	0.87
TT	*2	*1	1.13 (0.12-17.94)	0.58	*1	*1	1.50 (0.07-29.14)	0.65
rs1256031								
GG	10	*3	1		19	23	1	
AG	10	8	0.38 (0.09-1.64)	0.40	11	22	0.61 (0.22-1.49)	0.30
AA	0	*2	-	-	*5	6	1.01 (0.28-3.46)	0.74

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Se realizaron los mismos análisis para las mujeres con osteoporosis, sin embargo, como lo muestran las **Tablas 17, 18 y 19** no existieron diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las variables en este grupo. Con respecto a la covariable consumo de café, en la **Tabla 20** se muestra que el genotipo AG del polimorfismo rs1256031 se asocia con un menor riesgo de tener un IMC alto ($p=0.01$; OR 0.22 [0.07-0.86]) en mujeres con osteoporosis que no consumen café.

Tabla 17. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad diabetes, en mujeres con osteoporosis.

SNP y genotipo	Sin Diabetes		OR (IC 95%)	p	Con Diabetes		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²			IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²		
rs9340799								
AA	41	35	1		12	6	1	
AG	21	25	0.72 (0.35-1.47)	0.37	*4	6	0.33 (0.08-1.65)	0.33
GG	*6	*4	1.28 (0.36-4.27)	0.98	*1	*2	0.25 (0.02-2.66)	0.65
rs1801132								
CC	32	27	1		11	*5	1	
CG	27	30	0.76 (0.38-1.62)	0.46	6	6	0.45 (0.11-2.11)	0.54
GG	9	7	1.09 (0.35-3.09)	0.89	0	3	-	-
rs1999805								
AA	16	19	1		6	*1	1	
AG	37	34	1.29 (0.60-2.86)	0.54	6	10	0.10 (0.01-0.86)	0.09
GG	15	11	1.62 (0.55-4.36)	0.35	*5	*3	0.28 (0.02-2.60)	0.67
rs4986938								
CC	48	48	1		11	13	1	
CT	19	15	1.27 (0.57-2.69)	0.56	6	*1	7.09 (0.78-86.64)	0.15
TT	*1	*1	1.00 (0.05-19.36)	0.48	0	0	-	-
rs1256031								
AA	29	20	1		8	9	1	
AG	30	37	0.66 (0.26-1.16)	0.13	8	5	1.80 (0.47-8.56)	0.68
GG	9	7	0.89 (0.27-2.65)	0.84	1	0	-	-

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 18. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad artritis, en mujeres con osteoporosis.

SNP y genotipo	Sin Artritis		OR (IC 95%)	p	Con Artritis		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²			IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²		
rs9340799								
AA	48	36	1		*5	*5	1	
AG	23	28	0.62 (0.30-1.24)	0.17	*2	*3	0.67 (0.09-4.63)	0.85
GG	*5	*4	0.94 (0.25-3.23)	0.79	*2	*2	1.00 (0.12-8.41)	0.55
rs1801132								
CC	38	28	1		*5	*4	1	
CG	29	31	0.69 (0.34-1.39)	0.30	*4	*5	0.64 (0.09-3.74)	>0.99
GG	9	9	0.74 (0.26-2.08)	0.57	0	1	-	-
rs1999805								
AA	18	17	1		*4	*3	1	
AG	40	39	0.97 (0.46-2.11)	0.94	*3	*5	0.45 (0.07-3.96)	0.81
GG	18	12	1.42 (0.52-3.60)	0.49	*2	*2	0.75 (0.08-7.24)	0.69
rs4986938								
CC	51	54	1		8	7	1	
CT	24	14	1.82 (0.88-3.76)	0.12	*1	*2	0.44 (0.03-4.60)	>0.99
TT	1	0	-	-	0	1	-	-
rs1256031								
AA	31	25	1		6	*4	1	
AG	35	38	0.74 (0.36-1.49)	0.40	*3	*4	0.50 (0.09-3.58)	0.84
GG	10	*5	1.61 (0.48-4.79)	0.62	0	*2	-	-

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 19. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la comorbilidad hipertensión, en mujeres con osteoporosis.

SNP y genotipo	Sin Hipertensión		OR (IC 95%)	p	Con Hipertensión		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²			IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²		
rs9340799								
AA	37	25	1		16	16	1	
AG	15	13	0.78 (0.34-1.85)	0.59	10	18	0.56 (0.20-1.66)	0.27
GG	*4	*2	1.35 (0.29-7.49)	0.92	*3	*4	0.75 (0.17-3.19)	0.94
rs1801132								
CC	26	19	1		17	13	1	
CG	23	16	1.05 (0.43-2.60)	0.91	10	20	0.38 (0.13-1.14)	0.07
GG	8	*5	1.17 (0.35-3.84)	0.94	*2	*5	0.31 (0.05-1.96)	0.36
rs1999805								
GG	12	11	1		10	9	1	
AG	32	23	1.26 (0.45-3.56)	0.63	11	21	0.47 (0.16-1.60)	0.20
AA	12	6	1.83 (0.54-5.88)	0.35	8	8	0.90 (0.21-3.70)	0.88
rs4986938								
CC	37	33	1		22	28	1	
CT	18	7	2.29 (0.90-5.79)	0.10	7	9	0.99 (0.33-3.24)	0.99
TT	1	0	-	-	0	1	-	-
rs1256031								
GG	26	18	1		11	11	1	
AG	22	20	0.76 (0.32-1.78)	0.53	16	22	0.73 (0.26-2.02)	0.55
AA	8	*2	2.77 (0.52-13.93)	0.38	*2	*5	0.40 (0.07-2.35)	0.58

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Tabla 20. Asociación con Índice de Masa Corporal e interacción con la covariable consumo café, en mujeres con osteoporosis.

SNP y genotipo	No consume café		OR (IC 95%)	p	Consumo café		OR (IC 95%)	p
	IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²			IMC ≤24.9kg/m ²	IMC ≥25 kg/m ²		
rs9340799								
AA	16	13	1		38	28	1	
AG	8	7	0.93 (0.27-3.37)	0.91	17	24	0.52 (0.25-1.16)	0.11
GG	*2	*3	0.54 (0.09-3.03)	0.89	*5	*3	1.23 (0.28-4.93)	0.91
rs1801132								
CC	11	10	1		32	22	1	
CG	11	12	0.83 (0.27-2.53)	0.76	22	24	0.63 (0.30-1.42)	0.25
GG	*4	*1	3.64 (0.42-48.32)	0.54	6	9	0.46 (0.13-1.56)	0.18
rs1999805								
AA	*4	*4	1		19	19	1	
AG	14	13	1.08 (0.27-4.32)	0.76	29	30	0.97 (0.44-2.12)	0.94
GG	8	*5	1.60 (0.30-9.12)	0.95	12	9	1.33 (0.47-4.06)	0.60
rs4986938								
CC	22	18	1		38	43	1	
CT	*4	*5	0.65 (0.18-2.76)	0.84	21	11	2.16 (0.96-4.91)	0.07
TT	0	0	-	-	*1	*1	1.13 (0.06-21.95)	0.53
rs1256031								
AA	17	7	1		21	22	1	
AG	7	13	0.22 (0.07-0.86)	0.01	31	29	1.12 (0.50-2.52)	0.78
GG	*2	*3	0.27 (0.04-1.66)	0.42	8	*4	2.09 (0.57-6.92)	0.44

IMC: Índice de Masa Corporal. *Corrección de Yates. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Se determinaron las interacciones gen-gen, tanto en el grupo de fractura, como en el de osteoporosis. En la **Tabla 21** podemos observar las diferentes estimaciones realizadas para cada modelo. Cuando tenemos dos polimorfismos con homocigoto para el alelo variante, el riesgo de padecer fractura de cadera aumenta casi el doble ($p=0.0042$; OR 1.988 [1.24-3.19]), al ser un modelo aditivo, el riesgo de padecer fractura de cadera aumentará con cada polimorfismo agregado, si es que se asocia; cuando se asoció la presencia de homocigotos variantes de los 5 polimorfismos explorados observamos que el riesgo es 6 veces mayor ($p<0.0001$).

Tabla 21. Estimación multivariable-OR de interacción genética de en fractura.

No. de genes de riesgo	Modelos	CVC	OR-MDR	IC 95%	p
2	rs9340799 + rs1999805	10/10	1.9883	(1.24-3.19)	0.0042
3	rs9340799+rs1999805+ rs1801132	10/10	2.1869	(1.74-4.54)	<0.0001
4	rs9340799+rs1999805 + rs1801132 +rs1256031	9/10	4.7287	(2.87-7.78)	<0.0001
5	rs9340799+rs1999805 + rs1801132 +rs4986938 +rs1256031	10/10	6.3625	(3.81-10.61)	<0.0001

Abreviaciones: CVC (Consistencia de validación cruzada), OR-MDR (odds ratio- reducción de dimensionalidad multifactorial), IC 95% (intervalo de confianza) riesgo estimado basado en la combinación y dicotomización de la distribución de factores genéticos de acuerdo con el software MDR. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo ($p<0.05$).

Tabla 22. Estimación multivariable-OR de interacción genética en osteoporosis.

No. de genes de riesgo	Modelos	CVC	OR-MDR	IC 95%	p
2	rs1999805 +rs1801132	7/10	2.1598	(1.35-3.43)	0.0011
3	rs9340799 + rs1999805 + rs1801132	7/10	2.8868	(1.80-4.61)	<0.0001
4	rs9340799 + rs1999805 + rs1801132 + rs1256031	6/10	4.0953	(2.54-6.57)	<0.0001
5	rs9340799 + rs1999805 + rs1801132 + rs4986938 +rs1256031	10/10	7.0163	(4.25-11.56)	<0.0001

Abreviaciones: CVC (Consistencia de validación cruzada), OR-MDR (odds ratio- reducción de dimensionalidad multifactorial), IC 95% (intervalo de confianza) riesgo estimado basado en la combinación y dicotomización de la distribución de factores genéticos de acuerdo con el software MDR. **Negritas:** Valor de p estadísticamente significativo ($p<0.05$).

De igual forma que en la tabla anterior, la **Tabla 22** muestra las interacciones genéticas de los homocigotos variantes ahora del grupo osteoporosis, donde se aprecia que, el tener solamente dos polimorfismos aumenta el riesgo poco más de 2 veces ($p=0.0011$; OR 2.15 [1.35-3.43]) y que, en las portadoras del genotipo homocigoto para la variante de los 5 polimorfismos, el riesgo aumenta hasta 7 veces más ($p<0.0001$).

Las figuras 1 y 2 nos muestran el modelo de interacción gen-gen, o en este caso, la interacción de los 5 polimorfismos en los grupos fractura y osteoporosis. Los colores de las líneas, indican la interacción o independencia, dependiendo de los valores indicados en ellas, así como del signo (positivo o negativo) los valores altos y positivos significan que las 2 variables producen un aumento del riesgo para la enfermedad, es decir, que se potencian mutuamente; mientras que los valores muy bajos o negativos, indican efectos independientes de las variables sobre el riesgo de la patología. Dentro de los recuadros, se muestra el porcentaje de entropía de cada variable, lo que indica el porcentaje de distribución de cada variable al desarrollo de la patología. Entre mayor sea ese valor, más impacto ejerce la variable sobre la patología (73,74). El grosor de las líneas que conectan las variables muestran la interacción entre éstos, cuanto más gruesa es la línea entre las variables, más fuerte es la interacción entre las dos ellas (75).

En la **figura 1**, se observa que hay una interacción sinérgica de los 3 polimorfismos del gen *ESR α* (rs1801132, rs1999805 y rs9340799). El rs1801132, es el que mayor contribución tiene en fractura de cadera (entropía 0.32%), la cual se eleva un 0.40% por su interacción con el rs9340799 y un 0.46% al interaccionar con el rs1999805. Aunque la contribución de los polimorfismos rs1999805 y rs9340799 es pequeña (entropía de 0.08% y 0.01%, respectivamente), debido a la interacción de ambos, ésta se eleva 1.99%. Por otra parte, los polimorfismos del gen *ESR β* (rs4986938 y rs1256031), no muestran sinergia entre ellos (-0.13%), ni con los polimorfismos del gen *ESR α* . De los 5 polimorfismos analizados, el rs4986938 es el que tiene mayor contribución, en forma independiente, sobre las fracturas de cadera (0.35%).

Las interacciones de los polimorfismos en el grupo con osteoporosis se muestran en la **figura 2**. Igual que ocurre en fractura, el rs4986938 es el que tiene una mayor contribución al desarrollo de la osteoporosis (entropía 1.56%), seguido por el rs1256031 y el rs1999805 (0.53% en ambos casos). Los 3 polimorfismos del gen *ESRα* tienen interacción sinérgica. Entre el rs1801132 y el rs1999805, hay un aumento en la contribución de 1.36% debido a la interacción sinérgica y de 0.48% debido a la sinergia del rs1999805 y el rs9340799. A su vez, debido a la interacción sinérgica del rs1801132 y el rs9340799, la contribución aumenta 0.69%, aunque ambos por separado tienen realmente baja contribución (0.12% y 0.07%, respectivamente). Los 2 polimorfismos de *ESRβ*, contribuyen en forma independiente uno del otro. Al contrario de lo que se obtuvo en fractura, en osteoporosis los genes *ESRα* y *ESRβ* muestran interacción sinérgica, como puede apreciarse por la línea naranja que une al rs1801132 con el rs1256031, en donde hay un aumento de la contribución de 0.78% y por la línea verde que une al rs1999805 con el rs4986938, también con un aumento a la contribución debido a la sinergia de 0.78%.

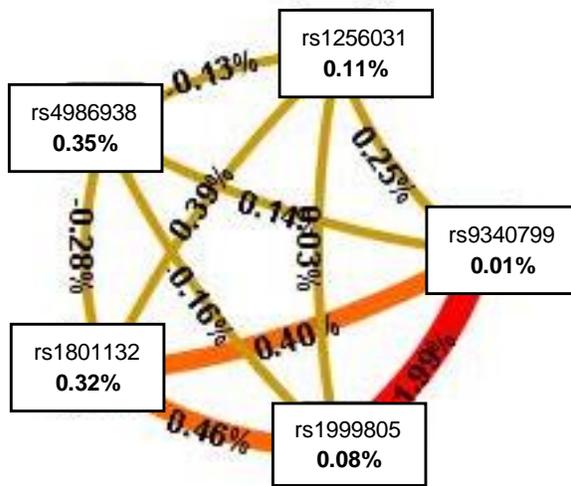


Figura 1. Interacción en el grupo fractura de cadera, usando modelo MDR. La interacción sinérgica está marcada en rojo y naranja, mientras que los efectos independientes, se indican en amarillo.

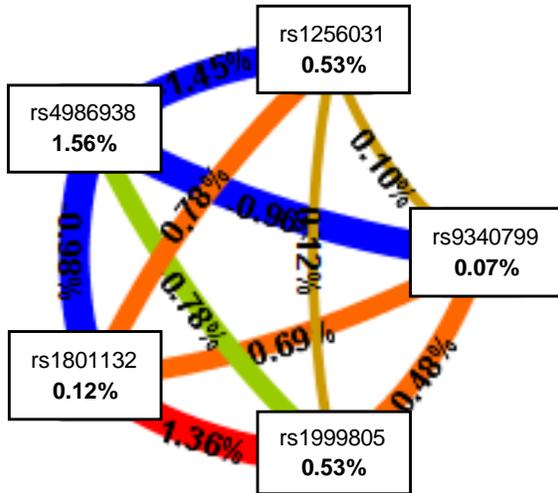


Figura 2. Interacción de entropía en el grupo osteoporosis, usando modelo MDR. La interacción sinérgica está marcada en rojo, verde y naranja, mientras que los efectos independientes, se indican en azul y amarillo.

8. DISCUSIÓN

En este estudio se analizó la asociación polimorfismos en los genes *ESRα* y *ESRβ* y del IMC, con el riesgo de osteoporosis y fractura de cadera en una muestra de mujeres mexicanas. Además, se analizó la participación de diversas variables y comorbilidades, en el riesgo de padecer osteoporosis y fractura de cadera.

Se encontró asociación de un polimorfismo del gen *ESRβ* con osteoporosis. Además, en este estudio, se encontró asociación de varios polimorfismos, relacionados con IMC, en interacción con algunas comorbilidades y covariables. Por otra parte, también se determinó que los polimorfismos se asocian directamente con el IMC, tanto en mujeres con fractura, como en mujeres con osteoporosis, al interaccionar con algunas covariables y comorbilidades.

Diferentes estudios han demostrado que la edad es un factor clave para una densidad mineral ósea baja, en el caso de las mujeres, es un factor de riesgo ser mayor de 60 años (76). En este estudio encontramos diferencias significativas en la variable edad, ya que las mujeres con fractura ($\bar{x}=70.80$ años) y osteoporosis ($\bar{x}=69.96$ años) son mayores que los controles ($\bar{x}=58.21$ años). Este dato apoya la relación que existe entre edad y el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad, como se ha reportado extensamente.

En cuanto al IMC existe mucha discrepancia respecto a si un exceso de peso en las mujeres actúa como un factor protector o de riesgo para osteoporosis y fracturas. Algunos autores mencionan que debido a que un exceso de peso produce una mayor demanda mecánica para el esqueleto, esto induce un aumento de la osteogénesis, por lo cual la DMO en mujeres con $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ es mayor que en aquellas con $IMC < 25 \text{kg/m}^2$ (77). En los resultados mostrados en la **Tabla 6**, podemos observar que las mujeres con IMC más alto se encuentran en el grupo control, en las que predominan el sobrepeso y la obesidad, a diferencia de lo que

ocurre en los grupos con fractura y osteoporosis, donde predominan mujeres con IMC $<25\text{kg/m}^2$.

La edad de menarca presentó diferencias significativas en el grupo osteoporosis, (\bar{X} 13.32 años \pm 1.52 años). Algunos estudios mencionan que la edad tardía de inicio de menarca es un factor de riesgo, en promedio se considera que el inicio de la menstruación a partir de 13 años aumenta el riesgo de padecer osteoporosis. De forma similar la edad temprana de la última menstruación es un factor de riesgo si se considera la función de los estrógenos y el cese de éstos, entonces las mujeres que tengan una vida fértil más corta tendrán un factor de riesgo mayor en comparación con las que su vida fértil fue más prolongada (24). En este trabajo, las mujeres con fractura y aquéllas con osteoporosis, presentaron la menopausia a edad más temprana que el grupo control, sin embargo, sólo el grupo con osteoporosis fue significativamente diferente (\bar{X} 45.75 \pm 6.38 años; $p=0.035$), por lo que se considera un grupo de riesgo.

Los años siguientes a la menopausia son claves en el desarrollo de la osteoporosis, se estima que a partir de los 5-10 años posteriores al inicio de la menopausia la DMO decrece en forma acelerada, lo que aumenta considerablemente el riesgo de osteoporosis y de fractura por fragilidad, en gran parte por el cese abrupto de producción de estrógenos y las consecuencias que esto conlleva (78). En nuestro estudio encontramos que los grupos con fractura de cadera y con osteoporosis tuvieron diferencias significativas ($p<0.001$ y \bar{X} de 24.18 \pm 9.54 y 23.98 \pm 11.04 años respectivamente), mostrando diferencia significativa en los años de menopausia incluso mayor a la reportada en otros estudios.

Diferentes autores mencionan que la nuliparidad es un factor de riesgo, mientras que otros autores aseguran que la multiparidad y una lactancia prolongada son factores que elevan el riesgo de padecer osteoporosis y fracturas (79). Nuestros datos apoyan que mayor número de hijos es un factor de riesgo para nuestra población, ya que las mujeres del grupo control (2 hijos en promedio) tuvieron un

número de hijos menor que los casos con fractura y osteoporosis (4 hijos en promedio).

El consumo de café se ha relacionado con pérdida de calcio y por ende una baja densidad mineral ósea. Un estudio realizado por Padierna Luna en el año 2008, encontró que el alto consumo (≥ 4 tazas/día) de café se asociaba con una DMO menor (76). Mientras que en nuestro estudio encontramos que un gran número de mujeres del grupo control consumían café ($n=150$), y una menor cantidad de mujeres con fractura de cadera y con osteoporosis lo consumían. Tanto el grupo fractura como el grupo osteoporosis, fueron estadísticamente diferentes al grupo control ($p < 0.0001$ y $p = 0.009$, respectivamente). Sin embargo, lo que fue diferente a otros estudios, fue que existe una tendencia de protección ($OR = 0.10$ y $OR = 0.52$) en aquellas mujeres que consumen café vs las que no lo consumen.

Quizá la diferencia consiste en que en nuestro estudio no medimos la cantidad de tazas de café consumidas. El estudio realizado por Huan Chen y cols. 2017 sugiere que el consumo de café en cantidades moderadas podría aportar un efecto protector en mujeres premenopáusicas (80); mientras que Lee Li y Wrobel Koenig 2016 refieren que el consumo de leche puede compensar la pérdida de calcio urinario y recomiendan no exceder los 300 mg de cafeína al día (81). Por lo que debe considerarse que en futuros estudios se relacione el consumo de café y la ingesta de calcio a través de la dieta, así como el número de tazas al día.

En nuestro estudio la artritis se encontró asociada con un riesgo 2 veces mayor de padecer osteoporosis ($p = 0.039$; $OR 2.27 [1.05-4.84]$). Nuestros datos coinciden con lo anteriormente reportado acerca de que las personas que padecen artritis reumatoide tienen un aumento en el riesgo de padecer osteoporosis, debido, principalmente, al consumo prolongado de glucocorticoides, a la inflamación crónica que la artritis conlleva (aumento de citoquinas inflamatorias), actividad física reducida a causa del dolor, edad, bajo peso, entre otros (82,83).

También relacionado con la artritis, se ha discutido el aumento de riesgo de caídas, que aunado a la fragilidad que presentan estas personas, aumenta el riesgo de

fracturas (84); sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociada con fractura de cadera ($p=0.739$).

Los datos que obtuvimos en este estudio, muestran que la variable hipertensión se encontró asociada con un riesgo 4 veces mayor de padecer fractura de cadera ($p<0.0001$); mientras que se asoció con un riesgo 2.5 veces mayor de padecer osteoporosis ($p=0.001$). Esta asociación con alto riesgo de osteoporosis y fractura, se explica por la acción de la angiotensina II sobre los osteoblastos, que expresan receptores para este vasoconstrictor. La angiotensina II, a través de su receptor AT2 presente en los osteoblastos, induce la expresión de RANKL, estimulando así la formación de osteoclastos y la resorción ósea con la consecuente disminución de la DMO (85,86). Por otra parte, si hay un aumento del volumen sanguíneo, aumenta la excreción urinaria de calcio y activa la PTH (hormona paratiroidea), lo que resulta también en un aumento en la resorción ósea (87,88).

La Diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que se ha asociado con disminución de la DMO. El riesgo de fracturas de cadera se eleva considerablemente en individuos con DM. Por otra parte, en las mujeres postmenopáusicas con DM el riesgo es de 7 a 12 veces mayor que en las no diabéticas. También es un hecho que quienes padecen DM tipo I desde edades muy tempranas alcanzan picos de masa ósea más bajos, lo cual redundará en la calidad ósea en la edad adulta. Algunas de las complicaciones de este padecimiento, como hipoglucemias o glaucoma podrían aumentar el riesgo de caídas y en consecuencia la susceptibilidad a las fracturas (89,90). En apoyo a lo anterior, en nuestro estudio, la diabetes se asoció con un riesgo 4.4 veces mayor de padecer fractura de cadera ($p<0.0001$) y casi 2 veces mayor riesgo de osteoporosis ($p=0.038$; OR 1.88 [1.03-3.51]).

Se han realizado pocos estudios de los polimorfismos seleccionados para este trabajo en relación con osteoporosis y fractura de cadera con población mexicana. Rojano Mejía y cols. 2014, estudiaron en una población de mujeres

postmenopáusicas mexicanas originarias del centro del país, la asociación de tres polimorfismos (uno de receptor de vitamina D y dos en receptor de estrógenos); entre ellos se encontraba el polimorfismo rs9340799. El genotipo GG de este, se encontró asociado con una mayor cantidad de DMO en la cabeza del fémur, también se encontró que aquellas mujeres con el haplotipo C-G formado por los polimorfismos rs2234693 y rs9340799 respectivamente, tenían una mayor DMO en la cabeza de fémur (91).

Por el contrario, Canto Cetina y cols. 2016, analizaron dos polimorfismos del receptor de estrógenos en un grupo de mujeres menopaúsicas, que acudieron a la Unidad de Inserción Social de la Universidad Autónoma de Yucatán. El polimorfismo rs9340799 se analizó para determinar su relación de DMO en columna, cadera y fémur; sin embargo, ninguno mostró diferencias significativas (92).

En nuestro estudio, este polimorfismo no mostró diferencias significativas, tanto el grupo fractura de cadera, como en el grupo osteoporosis y el genotipo GG (genotipo variante) se encontró en una proporción similar en todos los grupos.

Como se menciona en la justificación de este estudio; es importante el análisis de diferentes polimorfismos para evaluar si en la población mexicana se encuentran asociados con fractura de cadera u osteoporosis, dado que estos mismos se han encontrado relacionados en algunas otras poblaciones, mientras que no han tenido asociación en otras, como es el caso del polimorfismo rs1999805. El estudio realizado por Luo y cols. 2014 en mujeres postmenopáusicas de Pekín, encontraron que se asoció con riesgo de fractura. Las frecuencias de los alelos fueron de: 32.3% para el alelo A y 67.7% para alelo G, que tienen una gran cercanía con los reportados en el estudio de 1000 Genomas para población del este de Asia (G= 75.69%, A=24.31) (59). Para población americana los porcentajes presentados son 50.6% para el alelo G y 49.4% alelo A, no existen reportes específicos para población mexicana en el estudio de los 1000 Genomas (93).

Nuestros datos mostraron que los alelos del polimorfismo rs1999805, tanto el alelo silvestre (G), como el alelo de menor frecuencia (A) se encuentran en proporciones

similares: 51.36% y 48.64% respectivamente en grupo fractura y 52.73% y 47.24% en grupo osteoporosis. Por otra parte, PAGE study (Population Architecture using Genomics and Epidemiology) reporta una frecuencia de 50.07% para el alelo G y 49.93% para alelo A en población mexicana (93), nuestra población difiere en cuanto a estos por un pequeño porcentaje, pero como podemos observar en la **Tabla 3**, el tamaño de muestra requerido es de 9810 individuos, este hecho, puede ser una razón por la que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio.

Tranah y cols. 2008 analizaron diferentes variaciones genéticas como candidatos para osteoporosis, DMO y riesgo de fractura en una población de mujeres estadounidenses. Tres de los polimorfismos analizados eran del *ESR α* y entre ellos se encontraba el rs1801132. Las mujeres con el genotipo GG de este polimorfismo tenían una tasa de fractura vertebral 64% mayor que las mujeres del genotipo CC, pero no reportan un riesgo para fractura de cadera (70). Zhao y cols. 2004, reportaron que este polimorfismo no tuvo asociación en espina lumbar, ni cuello femoral, pero cuando se analizó en conjunto con otros dos polimorfismos, en forma de haplotipo resultó asociado con mayor DMO en cuello femoral ($p=0.01$) (94). En nuestro estudio no encontramos asociación entre los genotipos de este polimorfismo y riesgo de fractura o de osteoporosis. Sin embargo, cuando se analiza la interacción de este polimorfismo en conjunto con los otros cuatro polimorfismos estudiados en esta tesis (**Figuras 1 y 2**), observamos que se relacionan con un aumento en el riesgo de padecer osteoporosis o fractura de cadera, por lo que probablemente no tenga una influencia significativa individualmente, pero sí conjuntamente con otros polimorfismos.

El polimorfismo rs4986938 del *ESR β* , fue el que se asoció con mayor riesgo de los polimorfismos estudiados en este trabajo. El genotipo TT de este polimorfismo se asoció con un aumento 5.46 veces mayor de riesgo de osteoporosis, sin embargo, no mostró asociación con fractura de cadera. Nuestros datos apoyan lo obtenido en una revisión sistemática realizada por Zhu y cols. 2018, en la que este polimorfismo

se asoció significativamente con riesgo de desarrollar osteoporosis postmenopáusia en mujeres asiáticas ($p=0.012$; OR 1.31 [1.06-1.62]), aunque no resultó asociado en caucásicas (95), el riesgo que encontramos en nuestra muestra de mujeres mexicanas, es mucho más alto que el de las asiáticas. No se encontró asociación con osteoporosis ni fractura de cadera al analizar este polimorfismo en conjunto con comorbilidades y covariables, la causa principal de esto podría ser que la cantidad de individuos con el alelo variante disminuyó considerablemente al agregar las variables.

El polimorfismo rs1256031 no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos estudiados en esta tesis. Considerando que el porcentaje de los alelos en el grupo control y los grupos de estudio son similares, podríamos inferir que esta podría ser una explicación o sencillamente no tiene una influencia significativa el polimorfismo por sí solo como sucedió en el trabajo realizado por Shearman y cols. 2004. Este trabajo desarrollado en descendientes del estudio de Framingham analizó cuatro polimorfismos y un microsatélite del gen *ESR β* en una población mixta, en la que 745 eran mujeres. Uno de los polimorfismos estudiados era el rs1256031, el cual no tuvo asociación con DMO en población femenina analizado de manera individual, no obstante, al momento de estudiarlo en forma de haplotipo, se encontró asociado con DMO de cadera ($p<0.05$) (65). En nuestro estudio este polimorfismo en conjunto con los homocigotos variantes de los otros polimorfismos estudiados tuvo una contribución fuerte para el riesgo de osteoporosis, pero no tuvo una sinergia importante en el caso de fractura de cadera.

Por lo que se refiere a la asociación de los polimorfismos estudiados con fractura de cadera y osteoporosis en mujeres clasificadas según su IMC (≤ 24.9 kg/m² o ≥ 25.0 kg/m², **Tablas 9 y 10**); diferentes estudios han descrito como un factor clave el IMC encontrándolo asociado con la DMO y el riesgo de fractura u osteoporosis. Tal es el caso del estudio de Hong y cols. 2005 en el cual podemos ver la asociación entre polimorfismos en el gen *VDR* y DMO en cadera, así como la intervención del

IMC, sus resultados reflejan que incluso la DMO del genotipo de riesgo (AA) se ve modificada por los valores del IMC (25% de la variación de la DMO bruta) (96).

De Laet y cols. 2005, exponen en su meta análisis la relación de IMC con riesgo de fractura en una población mixta; sus resultados muestran que un IMC $<25\text{kg/m}^2$ se encuentra relacionado con un aumento en el riesgo relativo (RR) de fractura de cadera (RR 1.42 [1.23-1.65]), mientras que un IMC $25\text{-}30\text{kg/m}^2$ está relacionado con disminución de riesgo y existe una tendencia de un ligero aumento en el riesgo de fractura cuando el IMC $>30\text{kg/m}^2$ (RR 1.18 [0.78-1.80]) (97).

Akhlaque y cols. analizaron la asociación del IMC con la DMO en una muestra mixta de Pakistanis, encontrando que el bajo peso (IMC $<18.5\text{ kg/m}^2$) se asocia con una mayor probabilidad de padecer osteopenia u osteoporosis, tanto en hombres como en mujeres ($p<0.001$) (98). Fistarol y cols. 2019 analizaron si la deficiencia de estrógenos (menopausia), aunada con edad, tiempo de menopausia e IMC se asociaban con riesgo de osteoporosis; encontrando todas las variables asociadas. En cuanto a IMC se observó que un IMC de $>25\text{ kg/m}^2$ se relacionaba con disminución del riesgo de osteoporosis ($p<0.001$; OR 0.36 [0.23-0.55]) (99).

Como observamos el aumento en el riesgo de fractura de cadera u osteoporosis se encuentra mayormente relacionado con un IMC $<25\text{ kg/m}^2$ en la mayoría de los estudios, incluido el presente; esto puede deberse a diversas causas, por ejemplo, aquellas mujeres con un menor IMC, en su juventud pudieran no haber obtenido el pico máximo de DMO a causa de una mala alimentación y por lo tanto a un déficit de minerales o vitaminas. Otra de las posibles explicaciones es que aquellas mujeres con un IMC $>25\text{kg/m}^2$ tienen por lo regular una mayor adiposidad, por lo que, al llegar a la menopausia, esta reserva extra de grasa ayuda a la conversión de andrógenos a estrógenos y por ende a una menor deprivación estrógena y menor impacto en la DMO. Es importante mencionar que el hecho de que un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ se relacione con salud ósea, no quiere decir que el sobrepeso u obesidad sean saludables o aconsejables, sino que, un IMC debajo de lo saludable está más relacionado con el riesgo de fractura u osteoporosis.

De igual forma que lo anterior, la interacción de los polimorfismos estudiados y la covariable consumo de café y las comorbilidades diabetes, hipertensión y artritis clasificadas por IMC, no se han encontrado publicaciones que las analicen en conjunto. Esto podría ser una de las principales fortalezas de nuestro trabajo, ya que se analizaron en conjunto y determinó la influencia que tienen al interaccionar con los polimorfismos en las condiciones estudiadas (osteoporosis y fractura de cadera). Por otra parte, el IMC y su efecto en las comorbilidades osteoporosis, diabetes e hipertensión se analizaron por Lee y cols. 2019 en una población Coreana, donde un IMC $<18.5\text{kg/m}^2$ predominó en la población con osteoporosis ($p<0.001$), mientras que un IMC $>25\text{kg/m}^2$ fue el dominante en sujetos con diabetes e hipertensión ($p<0.001$) (100). Otro estudio analizó la influencia del IMC en sujetos con fractura y la presencia de diabetes, mostrando diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fractura de cadera ($p<0.05$; HR 2.13 [1.48–3.06]) aquellos sujetos con un IMC $18.5\text{--}24\text{kg/m}^2$ (101). En nuestro estudio, comprobamos que los polimorfismos en los genes *ESR α* y *ESR β* , están asociados con el IMC y que existe una interacción importante entre éstos y diferentes comorbilidades (diabetes, artritis e hipertensión), así como con variables como el consumo de café (**Tablas 13, 14 y 15**), lo cual, aunado a los análisis de interacción entre los polimorfismos, es un reflejo de la complejidad de una patología como la osteoporosis, que se define como un padecimiento multigénico y multifactorial, en el que necesariamente hay interacciones entre algunos, si no es que entre todos los factores participantes, tanto genéticos como ambientales y de estilo de vida.

En cuanto a la interacción genética de los polimorfismos del *RE α* y *RE β* observamos que la presencia de dos o más homocigotos variantes aumenta gradualmente el riesgo de fractura de cadera y de osteoporosis. Anteriormente las interacciones gen-gen y gen-ambiente se han descrito como factores clave en el desarrollo de la OP. Ji y cols. 2019 analizaron diferentes SNP's del gen IL-6, y su interacción con la obesidad en el riesgo de OP. Los resultados sugirieron que el modelo de interacción

compuesto por rs1800796 y obesidad, era el mejor modelo con significancia estadística ($p=0.012$) para explicar el proceso (102).

Xiong y cols. 2006, a través del modelo MDR analizaron un total de 20 genes (entre ellos *ESR β*) que fueron agrupados en 5 grupos para su análisis. Los resultados expusieron que dentro de las mejores tres combinaciones se encontraba la interacción entre *GCR9* y *ESR2_4* y al momento de examinar los 137 SNP en forma de haplotipo, dos de ellos se asociaron con riesgo de OP (AA, $p=0.0026$ y CA, $p=0.050$), los cuales pertenecían a los dos genes antes mencionados (103).

Aunque no se ha mencionado la interacción gen-gen en los *RE α* y *β* , nuestros datos podrían ser un parteaguas para futuras asociaciones con un mayor número de polimorfismos, ya que cuando se analiza la interacción de los 5 polimorfismos se muestra el mejor resultado: CVC 10/10 y $p<0.001$ en ambas patologías, con un aumento en el riesgo de fractura (OR 6.36) y osteoporosis (OR 7.01).

9. CONCLUSIONES

En este trabajo se determinó la asociación de los polimorfismos en los genes *ESR α* y *ESR β* y la influencia del IMC en el riesgo de padecer fractura de cadera y osteoporosis en mujeres mexicanas.

Variables como edad, IMC, edad de menarca, años de menopausia, número de hijos, consumo de café, así como las comorbilidades: diabetes, hipertensión y artritis, son un conjunto de variables que se encontraron asociadas con fractura de cadera y/o con osteoporosis. En cuanto a los polimorfismos estudiados se observó que de manera individual solo el rs4986938 tuvo una asociación con riesgo de osteoporosis, sin embargo, de manera conjunta todos los polimorfismos agregaron aumento en el riesgo tanto de osteoporosis como de fractura de cadera.

El aumento en el riesgo de fractura de cadera u osteoporosis está relacionado con un IMC $<25 \text{ Kg/m}^2$, como se vio con el polimorfismo rs9340799. Sin embargo, es importante que en futuros estudios se mida la adiposidad, para determinar si esta tiene alguna influencia en las enfermedades estudiadas.

El consumo de café se asoció como un factor protector, sin embargo, es necesario que en estudios posteriores se midan los gramos consumidos y se explore su relación con fractura de cadera u osteoporosis.

En cuanto a los polimorfismos presentados, de manera individual el genotipo TT del polimorfismo rs4986938 se encontró asociado con un aumento en el riesgo tanto de fractura de cadera como de osteoporosis. Al añadir variables observamos la asociación de otros polimorfismos, sin embargo, al considerar que la mayoría de los polimorfismos mostraron una frecuencia genotípica similar, podríamos considerar el aumentar el tamaño de muestra.

En cuanto a la interacción gen-susceptibilidad, concluimos que la integración de los 5 polimorfismos aumenta considerablemente y en forma aditiva, el riesgo de fractura de cadera u osteoporosis en nuestra muestra de mujeres mexicanas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Boudin E, Fijalkowski I, Hendrickx G, Van Hul W. Genetic control of bone mass. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 432: 3-13.
2. Alonso N, Ralston SH. Unveiling the mysteries of the genetics of osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37(10):925-934.
3. Zhu K, Prince RL. Lifestyle and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(1):52-59.
4. Jarrosay LF, Jarrosay Speck CM, Sánchez Fernandez G, Simón Duvergel N, Hernández Martínez R. Osteoporosis. Problema social actual. *Rev Inf Cient*. 2016; 95(6): 1052-1066.
5. González LA, Vásquez GM, Molina JF. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol*. 2009; 16(1): 61-75.
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Población [Internet]. México: INEGI, 2015 [consultado 15/04/2019]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>.
7. González Pinto G, González Pieri M, Rodríguez M. Diagnóstico de osteoporosis por medio de densitometría ósea y valoración de riesgo de fractura. *Rev Cient Esc Univ Cienc Salud*. 2016; 3(2): 5-10.
8. Morote J, Planas J. Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica. *Act Urol Españ*. 2011; 35 (4): 232-239.

9. Torrijos Eslava A. Osteopatías metabólicas. En: Pallardo Sánchez LF, Lucas Morante T, Marazuela Azpiroz M, Rovira Loscos A. Endocrinología clínica. 2ª edición. Madrid, España: DIAS DE SANTOS, S.A. 2010. 97-102.
10. Castelo Branco C. Osteoporosis y menopausia [Internet]. Madrid, España: Panamericana; 2009 [consultado 07/06/2019]. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=j0sPJ0u81P8C&printsec=frontcover&dq=clasificaci%C3%B3n+de+la+osteoporosis&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwi9kdnJldviAhUGOa0KHT5YD5YQ6AEIKTAA#v=onepage&q=clasificaci%C3%B3n%20de%20la%20osteoporosis&f=false>.
11. Gracia Ruiz ML. Metabolismo fosfocálcico [Internet]. Madrid, España: DIAZ DE SANTOS; 2012. [Consultado 05/06/2019]. Disponible en: https://books.google.com.mx/books?id=gjr1bh3n7_4C&pg=PA342&dq=clasificaci%C3%B3n+de+la+osteoporosis&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwibweOtlvtviAhUDUKwKHUGoBqUQ6AEINzAC#v=onepage&q=clasificaci%C3%B3n%20de%20la%20osteoporosis&f=false.
12. González Ruiz GE, Álvarez Miño L, Borré Ortiz YM, Rivas Oduber E, Serrano Angarita NS, Tavera Galeano N. Prevalencia y factores asociados a osteoporosis en pacientes de Santa Marta (Colombia). *Enf Global*. 2016; 41: 153-163.
13. Muso Pilchisa CY, Moreno Alvarado ID, Sánchez Haz NN, Jaens Choez PM. Osteoporosis: Enfermedad Silenciosa. *Recimundo*. 2018; 2(3): 705-721.
14. Leirós Rodríguez R, Romo Pérez V, Soto Rodríguez A, García Soidán JL. Prevalencia de las limitaciones funcionales durante el envejecimiento en la población española y su relación con el índice de masa corporal. *Retos*. 2018; 34: 200-204.

15. Martín Jiménez JA, Consuegra Moya B, Martín Jiménez MT. Factores nutricionales en la prevención de la osteoporosis. *Nutr Hosp.* 2015; 32(1):49-55.
16. Betancourt Ortiz SL. Densidad mineral ósea, calcio dietético y factores presuntivos de riesgo de osteoporosis en mujeres ecuatorianas de la tercera edad. *Nutr Hosp.* 2014; 30(2):372-384.
17. Torres Jiménez AP, Torres Rincón JM. Climaterio y menopausia. *Rev Fac Med UNAM.* 2018; 61 (2): 51-58.
18. Capote Bueno MI, Segredo Pérez AM, Gómez Zayas O. Climaterio y menopausia. *Rev Cub Med Gen.* 2011; 27(4): 543-557.
19. Monsalve C, Reyes V, Parra J, Chea R. Manejo terapéutico de la sintomatología climatérica. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018; 64(1): 43-50.
20. González Mercado A, Sánchez López Y, Ibarra B. Factores de riesgo para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de Guadalajara, Jalisco. *Salud Pub Mex.* 2013. 55(6): 627-630.
21. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. *Clínica y diagnóstico diferencial. An Sist Sanit Navar.* 2003; 26(3): 29-52.
22. Jiménez Arreola J, Aguilera Barreiro MA. Lactancia materna como factor preventivo para la osteoporosis en mujeres adultas. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2600-2605.
23. Cancelo Hidalgo MJ. Osteoporosis en el embarazo y la lactancia. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012; 4(2):53-54.

24. Mendoza Romo MA, Ramírez Arriola MC, Velasco Chávez JF, Rivera Martínez JG, Valdez Jiménez LA. Paridad y menarquia como factores de riesgo para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:75-82.
25. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. OMS, 2018; [consultado 25/05/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
26. Conroy Ferreccio G. Sesgos en la medición del índice de masa corporal en adultos mayores. *Nutr Hosp*. 2017; 34(1): 251.
27. Yuan-Yuei C, Wen-Hui F, Chung-Ching W, Tung-Wei K, Yaw-Wen C, Chen-Jung W, Yi-Chao Z, Yu-Shan S, Wei-Liang C. Body fat has stronger associations with bone mass density than body mass index in metabolically healthy obesity. *PLoS ONE*. 2018; 13(11): 1-11.
28. Kumar Mishra A, Gajjar K, Patel K. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density among healthy women in India. *Int J Med Res Health Sci*. 2016; 5(4):156-160.
29. Serdar Gürlek Y, Kalaycıoğlu A, Gürlek B. The effect of body mass index on bone mineral density in postmenopausal women. *Int J Res Med Sci*. 2018; 6(11):3482-3487.
30. Navarro Despaigne D, Díaz Socorro C, Soria Mejías O, Prado Martínez C, Díaz Curiel M. Índice de masa corporal y masa ósea en mujeres postmenopáusicas: dilema en la práctica clínica. *Rev haban cienc méd*. 2017; 16(4): 527-539.

31. Mazoccoa L, Chagas P. Associação entre o índice de massa corporal e osteoporose em mulheres da região noroeste do Rio Grande do Sul. *Rev Bras Reumatol.* 2017; 57(4):299-305.
32. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 503:20-27.
33. Zeni SN. Conexiones entre tejido óseo y tejido graso: efecto de la obesidad sobre la salud ósea. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016; 50(3):375-85.
34. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados [Internet]. México: Instituto Nacional de Salud Pública y Secretaria de Salud; 2016 [consultado 20/05/2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
35. Cui R, Zhou L, Li Z, Li Q, Qi Z., Zhang J. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density. *Clin Interv Aging.* 2016; 11:887-895.
36. Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab Óseo y Min.* 2010; 8(5):152-161.
37. Carlos F, Clark P, Galindo Suárez RM, Chico-Barba LG. Health care costs of osteopenia, osteoporosis, and fragility fractures in Mexico. *Arch Osteoporos* 2013; 8(125):1-9.
38. Tebe C, Del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di Gregorio S, Espallargues M. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas *Gac Sanit.* 2011;25(6):507–512.
39. Åkesson K, Mitchell P. Capture the fracture Campaña global para romper el ciclo de las fracturas por fragilidad [Internet]. *International Osteoporosis*

Foundation. 2012. [Consultado 22/11/2019]. Disponible en: <https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/WOD12-Report-ES.pdf>.

40. Medina A, Rivera A, Bautista K, Alvarado A. Características clínicas de los pacientes con fracturas por fragilidad. *REPERT MED CIR*. 2018; 27(1):30-35.
41. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(12):3689-3698.
42. Shi C, Wu J, Yan Q, Wang R, Miao D. Bone marrow ablation demonstrates that estrogen plays an important role in osteogenesis and bone turnover via an antioxidative mechanism. *Bone*. 2015; 31(79):94-104.
43. Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A, Elosua R, García Giralt N, Pérez Edo L, Cáceres E, Carreras R, Mellibovsky L, Balcells S, Díez Pérez A, Grinberg D. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2007; 18:235-243.
44. Valero C, Pérez Castrillón JL, Zarrabeitia MT, Hernández JL, Alonso MA, J Del Pino Montes J, Olmos JM, González Macías J, Riancho JA. Association of aromatase and estrogen receptor gene polymorphisms with hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008; 19(6):787-92.
45. Massart F, Marini F, Bianchi G, Minisola S, Luisetto G, Pirazzoli A, Salvi S, Micheli D, Masi L, Brandi ML. Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; (7):32.

46. Currò M, Marini H, Alibrandi A, Ferlazzo N, Condello S, Polito F, Adamo EB, Atteritano M, D'Anna R, Altavilla D, Bitto A, Squadrito F, Lentile R, Caccamo D. The ESR2 AluI gene polymorphism is associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(3-5):413-417.
47. Shoukry A, Shalaby SM, Etewa RL, Ahmed HS, Abdelrahman HM. Association of estrogen receptor β and estrogen-related receptor α gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Mol Cell Biochem.* 2015;405(1-2):23-31.
48. Rincón Sierra O, Díaz Yamal I, Pérez Agudelo LE. Patogénesis de la osteoporosis: papel de los estrógenos. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007; 58(2): 141-148.
49. Kung AWC, Lai BMh, Ng MYm, Chan V, Sham PC. T-1213C polymorphism of estrogen receptor beta is associated with low bone mineral density and osteoporotic fractures. *Bone.* 2006;39(5):1097-1106.
50. Collins FS. Single Nucleotide Polymorphisms [Internet]. E.U.: National Human Genome Research Institute, [consultado 09/10/20]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>.
51. Gómez R, Magaña JJ, Cisneros B, Pérez Salazar E, Faugeron S, Véliz D, Castro C, Rubio L, Casas L, Valdés Flores M. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with osteoporosis in the Mexican population. *Clin Genet.* 2007; 72(6):574-581.

52. Magaña JJ, Gómez R, Cisneros B, Casas L, Valdés Flores M. Association of Interleukin-6 Gene Polymorphism with bone mineral density in Mexican women. *Archiv of Med Res.* 2008; 39(6): 618-624.
53. Falcón-Ramírez E, Casas-Avila L, Miranda A, Diez P, Castro C, Rubio J, Gómez R, Valdés-Flores M. Sp1 polymorphism in collagen I α 1 gene is associated with osteoporosis in lumbar spine of Mexican women. *Mol Biol Rep.* 2011; 38(5):2987-92.
54. Casas Avila L, Valdés Flores M, Miranda Duarte A, Ponce de León Suárez V, Castro Hernández C, Rubio Lightbourn J, Hidalgo Bravo A. Association of a (TTTA)_n microsatellite and a TCT del/ins polymorphisms in the aromatase gene (CYP19) with hip fracture risk in Mexican postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(12):987-991.
55. Ponce de León Suárez V, Valdés Flores M, Miranda Duarte A, Ramírez Pérez E, Pérez Ríos A, Barredo Prieto B, Hidalgo Bravo A, Casas Avila L. Association of the IL6 rs1800796, but not of the IL6 rs1800795, IL6R rs4845617 and rs2228145 polymorphisms with hip fracture in elderly Mexican women. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30(4):407-410.
56. Valero C, Pérez Castrillón JL, Zarrabeitia MT, Hernández JL, Alonso MA, del Pino Montes J, Olmos JM, González Macías J, Riancho JA. Association of aromatase and estrogen receptor gene polymorphisms with hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008; 19(6):787-92.
57. Greendale GA, Chu J, Ferrell R, Randolph JF Jr, Johnston JM, Sowers MR. The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. *Am J Med.* 2006;119(9):79-86
58. Velasco J, Hernández JL, Pérez-Castrillón JL, Zarrabeitia MT, Alonso MA, González-Macías J, Riancho JA. Haplotypes of intron 4 of the estrogen

receptor alpha gene and hip fractures: a replication study in Caucasians. *BMC Med Genet.* 2010.11(16): 1-7.

59. Limer K, Pye SR, Thomson W, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Adams JE, Ward KA, Platt H, Payne D, John SL, Bartfai G, Casanueva F, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Wu FC, O'Neill TW, EMAS Study Group. Genetic variation in sex hormone genes influences heel ultrasound parameters in middle-aged and elderly men: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Bone Miner Res.* 2009; 24(2):314-23.
60. Luo L, Xia W, Nie M, Sun Y, Jiang Y, Zhao J, He S, Xu L. Association of ESR1 and C6orf97 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(5):3235-43.
61. Hidalgo Bravo A, Parra Torres AY, Casas Avila L, Jimenez Ortega RF, Ramírez Salazar EG, Patiño N, Rivera Paredes B, Salmerón J, Valdés Flores M, Velázquez Cruz R. Association of RMND1/CCDC170–ESR1 single nucleotide polymorphisms with hip fracture and osteoporosis in postmenopausal women. *CLIMACTERIC.* 2019; 22(1):97–104.
62. Shang DP, Lian HY, Fu DP, Wu J, Hou SS, Lu JM. Relationship between estrogen receptor 1 gene polymorphisms and postmenopausal osteoporosis of the spine in Chinese women. *GENET MOL RES.* 2016;15(2):1-6.
63. Farias Cisneros E, Hidalgo Bravo A, Miranda Duarte A, Casas Ávila L, Rozental TD, Velázquez Cruz R, Valdés Flores M. COL1A1, CCDC170, and ESR1 single nucleotide polymorphisms associated with distal radius fracture in postmenopausal Mexican women. *CLIMATERIC* [Internet], 2019 [consultado 29/11/2019] Disponible en:https://www.researchgate.net/publication/334080913_COL1A1_CCDC17

0_and_ESR1_single_nucleotide_polymorphisms_associated_with_distal_radii_fracture_in_postmenopausal_Mexican_women.

64. Rivadeneira F, van Meurs JB, Kant J, Zillikens MC, Stolk L, Beck TJ, Arp P, Schuit SC, Hofman A, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM, van Leeuwen JP, Pols HA, Uitterlinden AG. Estrogen receptor beta (ESR2) polymorphisms in interaction with estrogen receptor alpha (ESR1) and insulin-like growth factor I (IGF1) variants influence the risk of fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(9):1443-56.
65. Shearman AM, Karasik D, Gruenthal KM, Demissie S, Cupples LA, Housman DE, Kiel DP. Estrogen receptor beta polymorphisms are associated with bone mass in women and men: the Framingham Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(5):773-81.
66. Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki A, Izumi Y, Ohuma T, Arai H, Yasuda M, Tanaka C, Emson PC, Nakamura S, Kawakami H. Lack of an association of estrogen receptor α gene polymorphisms and transcriptional activity with alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2000; 57(2):236-240.
67. Jurada S, Marc J, Prezelj J, Kocijancic A, Komel R. Codon 325 sequence polymorphism of the estrogen receptor α gene and bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001; 78:15-20.
68. Currò M, Marini H, Alibrandi A, Ferlazzo N, Condello S, Polito F, Adamo EB, Atteritano M, D'Anna R, Altavilla D, Bitto A, Squadrito F, Ientile R, Caccamo D. The ESR2 AluI gene polymorphism is associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 127:413-417.
69. Pértegas Díaz S., Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria.* 2002; 9:148-150.

70. Tranah GJ., Taylor BC., Lui L-Y., Zmuda JM., Cauley JA., Ensrud KE., Hillier TA., Hochber MC., Li J., Rhee BK., Erlich HA., Sternlicht MD., Peltz G., Cummings SR. Genetic Variation in Candidate Osteoporosis Genes, Bone Mineral Density, and Fracture Risk: The Study of Osteoporotic Fractures. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83(3):155–166.
71. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group (meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992) [Internet]. World Health Organization. 1994 [consultado el 14/09/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>.
72. Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. *Bone.* 2017; 104: 39–43.
73. Singh SA, Ghosh SK. Polymorphisms of XRCC1 and XRCCV DNA repair genes and interaction with environmental factors influence the risk of nasopharyngeal carcinoma in Northeast India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(6): 2811-2819.
74. Sheremet MI, Sydoruk LP, Shidlovskiy VO, Bedenyuk AD, Sydoruk RI, Shidlovskiy OV, Batig VM, Maksymyuk VV, Bezruk VV, Bezruk TO, Chympoi KA, Gresko MD. Combined effect of gene-gene interaction on the development of nodular goiter with autoimmune thyroiditis and thyroid adenoma in the inhabitants of Northern Bukovyna. *REV ARGENT ENDOCRINOL METAB.* 2018; 55(1): 28-32.
75. Thathapudi S, Jayashankar E, Putcha UK, Venkata SM, Challa S. Multifactor dimensionality reduction analysis for detecting SNP-SNP, SNP-environment interactions associated with polycystic ovarian syndrome among South Indian women. *Int J Mol Biol Open Access.* 2019; 4(2): 59-65.

76. Padierna Luna JL. Factores de riesgo y prevalencia de osteoporosis. Estudio por ultrasonometría de calcáneo. *Med Int Mex* 2008;24(4):278-83.
77. Saarelainen J., Kiviniemi V., Kröger H., Tuppurainen M., Niskanen L. Jurvelin J., Honkanen R. Body mass index and bone loss among postmenopausal women: the 10-year follow-up of the OSTPRE cohort. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30:208–216.
78. Xie D., Zhou Y., Zhang Y., Fu S., Fu S., Wu X., Ma Y., Sheng Z. Osteoporosis screening based on body mass index, years since menopause and age among postmenopausal women in South Central China. *Int J Clin Exp Med.* 2018; 11(3):2543-2550.
79. Jiménez Arreola J., Aguilera Barreiro MdlA. Lactancia materna como factor preventivo para la osteoporosis en mujeres adultas. *Nutr Hosp.* 2015;32(6): 2600-2605.
80. Huan Chen C, Chuan Fa H, Yi Chin L, Disline Manli T, Ya Yu K, Mei Chi L, Yi Ching L, Yung Po L. Coffee consumption might reduce the risk of osteopenia/osteoporosis in premenopausal Taiwanese women. *J Food Nutr Res.* 2017; 5(10):789-793.
81. Lee Li C, Wrobel Koenig A. Revisión sobre el consumo de café y la pérdida de calcio. *Científica* 13. 2016; (1): 75-81.
82. Armas Rodríguez WE, Alarcón Medina GA, Ocampo Dávila FD, Arteaga CM, Arteaga Paredes PA. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev Cub Reumatol.* 2019; 21(3):1-9.
83. Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos int.* 2017; 28:2801-2812.

84. Vizcaíno Cortés ZG, Enríquez Luna A, Esparza Guerrero Y, Farías Cuevas KP, Reyes Reyes HA, Ramírez Villafaña M, Castro Jiménez A, Morales Lira RI, Sánchez Flores SE, Díaz Pérez SA, González López LC, Saldaña Cruz AM. Artritis reumatoide y riesgo de fracturas osteoporóticas. *El Residente*. 2018; 13(1):4-11.
85. Asaba Y, Ito M, Fumoto T, Watanabe K, Fukuhara R, Takeshita S, Nimura Y, Ishida J, Fukamizu A, Ikeda K. Activation of Renin-Angiotensin System Induces Osteoporosis Independently of Hypertension. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(3):241-250.
86. Ponce Gutiérrez Y, Ponce Gutiérrez A. El sistema renina-angiotensina desde la circulación hasta la célula: implicaciones más allá de la hipertensión. *CorSalud*. 2012; 4(4):287-293.
87. Ilić K, Obradović N, Vujanović Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: A narrative review. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92:217–227.
88. Li C, Zeng Y, Tao L, Liu S, Ni Z, Huang Q, Wang Q. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. *Osteoporos Int*. 2017; 28:2309–2318.
89. Lozano D., Fernández de Castro L., Esbrit P., Álvarez Arroyo MV. Diabetes mellitus y pérdida de masa ósea. *REEMO*. 2007;16(2):29-33.
90. NIH Osteoporosis and related bone diseases national resource center. Lo que las personas con diabetes deben saber sobre la osteoporosis [internet]. Estados Unidos. 2018 [consultado 21/11/2019]. Disponible en: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/espanol/osteoporosis/diabetes-osteoporosis-espanol>.

91. Rojano Mejía D, Coral Vázquez RM, Coronel A, Cortés Espinosa L, Aguirre García MC, Valencia Villalvazo EY, Canto P. Relación de los polimorfismos del receptor de estrógeno y del receptor de vitamina D con densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas mexicano-mestizos. *Gene*. 2014; 537(1):10-14.
92. Canto Cetina T, Polanco Reyes L, Ballote Zapata M, Ordóñez Luna M, Cetina Manzanilla JA. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres menopáusicas de origen étnico mestizo-maya. *Rev Esp Méd Quir*. 2016; 21(1)15-23.
93. National Library of Medicine (NHL), National Center for Biotechnology Information. DbSNP Short Genetic rs1999805 [Internet]. Bethesda, Maryland, EE.UU. National Center for Biotechnology Information; 21/04/2020 [consultado 18/09/2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1999805#frequency_tab.
94. Zhao LJ, Liu PY, Long JR, Lu Y, Xu FH, Zhang YY, Shen H, Xiao P, Elze L, Recker RR, Deng HW. Test of linkage and/or association between the estrogen receptor a gene with bone mineral density in Caucasian nuclear families. *Bone*. 2004; 35: 395–402.
95. Zhu H, Jiang J, Wang Q, Zong J, Zhang L, Ma T, Xu Y, Zhang L. Associations between ER α/β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2018; 18(11): 1-16.
96. Hong X, Dong-Hai X, Hu-Hua X, Yuan-Yuan Z, Shu-Feng L, Hong-Wen D. Association between VDR Apal Polymorphism and hip bone mineral density can be modified by body mass index: a study on postmenopausal chinese women. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2005; 37(1): 61-67.

97. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellström D, Melton 3rd LJ, Meunier PJ, Pols HAP, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16:1330–1338.
98. Akhlaque U, Bin Ayaz S, Akhtar N, Ahmad N. Association of bone mineral density and body mass index in a cohort of Pakistanis: Relation to gender, menopause and ethnicity. *Egypt Rheumatol.* 2017; 39:39-43.
99. Fistarol M., Rezende CR, Figueiredo Campos AL, Kakehasi AM, Geber S. Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. *Climacteric.* 2019; 1:1–4.
100. Lee JH, Kim JH, Hong AR, Kim SW, Shin CS. Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med.* 2019; 1:1-12.
101. Huang HL, Pan CC, Hsia YF, Chen MC, Kung CY, Kung PT, Tsai WC. Associations of body mass index and diabetes with hip fracture risk: a nationwide cohort study. *BMC Public Health.* 2018; 18(1325):1-12.
102. Ji YF, Jiang X, Li W, Ge X. Impact of interleukin-6 gene polymorphisms and its interaction with obesity on osteoporosis risk in Chinese postmenopausal women. *ENVIRON HEALTH PREV.* 2019; 24(48):1-6.
103. Xiong DH, Zhao LJ, Xiao P, Yang TL, Guo Y, Wang W, Guo YF, Liu YJ, Recker RR, Deng HW. Robust and comprehensive analysis of 20 osteoporosis candidate genes by very high-density single-nucleotide

polymorphism screen among 405 white nuclear families identified significant association and gene-gene interaction. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(11): 1678-1695.

11. ANEXOS

11.1 Carta de consentimiento informado



Número de Registro: _____
Día _____ Mes _____ Año _____ Sexo F M
Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____ Nombre (s) _____

Carta de consentimiento informado para la participación voluntaria en las investigaciones sobre el análisis de la susceptibilidad genética relacionada con osteoporosis en la población mexicana, que se realiza en el Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, en los siguientes proyectos:

1. Polimorfismos génicos relacionados con osteoporosis de columna vertebral en mujeres mexicanas. (SALUD- 2003-C01-30) Responsable: Dra. Margarita Valdés Flores.
2. Polimorfismos génicos relacionados con fractura de cadera en mujeres mexicanas. (56/13). Responsable: Dra. Margarita Valdés Flores.
- 3.- Variaciones genéticas relacionadas con fracturas de antebrazo distal en mujeres mexicanas con y sin osteoporosis. Dra. Margarita Valdés Flores y Dr. Alberto Hidalgo.
4. Variaciones en genes de receptores nucleares en mujeres mexicanas con osteoporosis y fractura de cadera (14/16). Responsable Dra. Leonora Casas Avila.

A través de la presente expreso que acepto de forma libre y voluntaria participar en los proyectos de investigación arriba mencionados que se realizan en el Servicio de Genética, piso 3 de la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII. del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

Se me ha explicado en forma clara y satisfactoria que se trata de una investigación médica cuya importancia radica en el hecho de que en nuestro país el 17% de las mujeres mayores de 50 años tienen osteoporosis y 1 de cada 12 mujeres podrá tener fractura de cadera. El objetivo es conocer si existen diferencias en los genes asociadas con osteoporosis y fracturas, y los resultados obtenidos aumentarán el conocimiento de la enfermedad lo que permitirá, a largo plazo, que se pueda diagnosticar a tiempo o prevenir, además de saber el riesgo hereditario que tiene la población mexicana de padecer osteoporosis. Para tal efecto se me practicará una densitometría ósea, la cual es considerada un método diagnóstico confiable, indoloro y no invasivo para evaluar la densidad mineral ósea por rayos X que se hace con el sujeto acostado sobre una mesa, y puede hacerse de cadera y/o columna vertebral y/o antebrazo, según las capacidades físicas y el estado general del sujeto. También se me tomará una muestra de sangre (2 tubos) por medio de punción venosa con jeringa estéril, o bien un cepillado de mucosa oral, que consiste en raspar con un cepillito suave la parte interna de su mejilla para obtener células. Por otra parte, acepto voluntariamente proporcionar la información personal del cuestionario adjunto, misma que será confidencial. Estos procedimientos se me harán una sola ocasión, sin costo, en una cita única y tomarán aproximadamente 20 minutos. Posteriormente, de las muestras tomadas de la mejilla o de sangre, se obtendrá el material genético (DNA) y se buscarán diferencias genéticas (llamados marcadores genéticos) que sean indicadores de osteoporosis o fractura, por métodos de laboratorio (llamado genotipificación).

Comprendo que el cepillado de mucosa oral no tiene absolutamente ningún riesgo o posible complicación y que la venopunción tiene un riesgo mínimo el cual consiste en la formación de moretón en la zona de la toma y/o la necesidad de una segunda punción, lo cual no requiere de tratamiento médico, ni amerita alguna indemnización. Sin embargo, en caso de ser necesario, el INRLGII se

1

11.2 Cuestionario de trabajo

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**Instituto Nacional
de Rehabilitación**
Luis Guillermo Ibarra Ibarra

CUESTIONARIO

ETAPA 1

Formato de recolección de datos para factores de riesgo

Nombre _____

Institución _____

Número de expediente _____

Dirección actual _____
Calle No. Ext. No. Int. Colonia

Delegación _____ CP _____

Estado Civil: Soltero _____ Casado _____ Viudo _____ Divorciado /Separado _____

Escolaridad : Analfabeta _____ Sabe leer y escribir _____ Primaria _____ Secundaria _____
Preparatoria _____ Licenciatura _____ Posgrado _____ Otro _____

Confirmaron las fracturas mediante Rx: _____

Se hospitaliza _____ Servicio _____ Cama _____

Acude a consulta _____ Motivo _____ Servicio _____

Fecha próxima consulta: _____

1.- Edad

Edad actual _____
(multiplicar por 3 el primer número) **Anotar resultado** _____

Fecha de nacimiento _____ Años _____ Meses _____
dd mm aa

2.- Raza o grupo étnico al cual pertenece (marque una)

Afroamericana / Negra Americana _____ **Anote 0** _____
Caucásica _____ Hispánica _____ Asiática _____ **Anote 5** _____

3.- En alguna ocasión le han diagnosticado o ha recibido tratamiento para artritis

Si _____ No _____ **Si contestó sí anote 5** _____

4.- A partir de los 45 años. Ha sufrido alguna fractura en algunos de los siguientes sitios:

Cadera Si _____ No _____
Costilla Si _____ No _____ **Anote 4** _____
Muñeca Si _____ No _____ **Anote 4** _____

responsabiliza del tratamiento médico cuando los daños lo ameriten, por las complicaciones que pudieran presentarse durante el desarrollo de la investigación, únicamente si son causadas directamente por la participación del sujeto en la investigación. En caso de existir gastos adicionales debidos a las posibles complicaciones, serán absorbidos por el INRLGII.

Se me informó claramente y acepto que los diferentes resultados podrán ser publicados en revistas de difusión científica, manteniendo la confidencialidad de mi información, y que de momento no tienen utilidad en la asistencia médica. Entiendo que **no se requerirá más de mi participación y que no recibiré beneficio económico ni de ningún otro tipo**, ni tampoco se me informará sobre los resultados del estudio, ni se me entregarán resultados por escrito. También me informaron que el declinar la invitación de participación o retirar mi consentimiento en cualquier momento y dejar de participar, no afectará la calidad de atención que recibo en el Instituto.

Comprendo y acepto que mi muestra formará parte de un banco de DNA que se resguardará en el Servicio de Genética de este Instituto por tiempo indefinido, bajo la responsabilidad de las Dras. Valdés Flores y Casas Avila, responsables de los proyectos, a quienes puedo contactar al 5999 1000, extensiones 19401 y 19404 respectivamente, en el laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII. Por lo cual, autorizo que mi muestra de DNA sea utilizada para realizar estudios moleculares para esta investigación y las que de ella se deriven, relacionadas con el estudio de características genéticas asociados con enfermedades complejas como la osteoporosis, obesidad, artritis, hipertensión, diabetes, cáncer, etc. que son comunes en la población mexicana. En caso de que mi muestra de DNA no sea incluida en el estudio por no cumplir con los requisitos de calidad y cantidad necesarios, será eliminada del estudio sin que yo reciba ningún aviso.

En caso de tener cualquier duda acerca de lo relacionado con mi participación en la investigación, puedo preguntar durante la entrevista y la toma de muestra o contactar a las responsables de los proyectos.

Me informaron claramente que las muestras, toda la información recabada en el cuestionario adjunto, los resultados de las investigaciones y la difusión de éstos en revistas científicas, serán estrictamente confidenciales y se utilizarán sólo para propósitos científicos y de enseñanza, y en ningún caso se identificarán con mi nombre los resultados publicados.

Nombre y firma del voluntario (o su representante legal):

Teléfono (s) _____ Correo electrónico _____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y domicilio

Nombre y domicilio

Firma y relación con el participante

Firma y relación con el participante

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra _____

Firma del (los) Responsable(s) de proyecto(s): _____

5.- En este momento o antes ha tomado estrógenos?

Si _____
No _____

Anote 0 _____
Anote 1 _____

Sume todos los puntos acumulados en todas las preguntas

Subtotal _____

6.- Peso actual en kilogramos multiplicado por 2.2 y anote

Tome los 2 primeros números y réstelo del subtotal

Puntaje final _____

Si la calificación es 6 o más, se tienen posibilidades de presentar osteopenia u osteoporosis.

Peso actual _____ Talla actual _____ I M C _____

Antecedente familiar de fractura de cadera, columna, muñeca u otros sitios. Especificar sitio de fractura y grado de parentesco.

Antecedente personal de fractura de cadera, columna, muñeca u otro sitio anatómico. Especificar mecanismo de fractura, edad de presentación de la fractura, sitio de la fractura y lugar del accidente.

Tabaquismo activo

Fecha de inicio de tabaquismo. Especificar número de cigarrillos al día.

Administración de corticoides a dosis mayores de 7.0 mg/día (prednisona o equivalente por más de tres meses).

Alcoholismo _____

Deterioro progresivo del estado físico o mental (o ambos) _____

Estado confusional crónico (demencia) _____

Disminución de la agudeza visual _____

Deterioro del estado general por enfermedades crónicas concomitantes.

Administración prolongada de fármacos como benzodiazepinas, antihipertensivos, antidepresivos, analgésicos opiáceos u otros capaces de inducir mareo o hipotensión.

Edad de primera menstruación _____ Fecha de última menstruación _____

Número de gestaciones _____ Partos _____ Abortos _____ Cesáreas _____

Menopausia natural: Si _____ No _____ Menopausia quirúrgica: Si _____ No _____

Reemplazo hormonal: No _____ Si _____ Duración: _____

Responsable de la aplicación del cuestionario: _____

ETAPA 2

Ingesta de café: Si _____ No _____ Tazas al día _____ Tiempo (años) _____

Ingesta de alcohol: No _____ Si _____ Ocasional _____ Cada semana _____

Ingesta de medicamentos: No _____ Si _____

Cuales (esteroides, anticonvulsivantes) _____

Duración (menos de un mes) _____ 1-6 meses _____ 6-12 meses _____ + 12 meses _____

Enfermedades concomitantes: (Ya diagnosticadas)

Hipertensión _____ Diabetes Mellitus _____ Artritis _____ Cáncer _____

Osteoporosis _____ Cardiopatías _____ Cataratas _____ Miopía _____

Enfermedades respiratorias _____ Tiroides: _____ Otras (cuales) _____

Algunos de sus familiares (Padre, Madre) tiene alguna de estas enfermedades: (Ya diagnosticadas)

Hipertensión _____ Diabetes Mellitus _____ Artritis _____ Cáncer _____

Osteoporosis _____ Cardiopatías _____ Cataratas _____ Miopía _____

Enfermedades respiratorias _____ Tiroides: _____ Otras (cuales) _____

Ingesta de bebidas carbonatadas: Si _____ No _____ Frecuencia: _____

ETAPA 3

Grupo étnico:

Indígena (Piel morena con escaso vello, cabello lacio, ojos pequeños) _____

Afro indígena (Piel oscura, nariz de base amplia y achatada, labios gruesos, cabello grueso) _____

Mestiza (Piel morena clara o blanca, labios regulares o delgados) _____

Caucásica (Piel blanca, nacimiento de barba cerrada y/o bigote, labios delgados, cabello delgado) _____

Otra (especificar) _____

Confirmando que al menos las tres últimas generaciones de mi familia han vivido en esta área geográfica (especificar sitio de origen y residencia actual).

Lugar de origen del donador de la muestra _____

Lugar de origen del padre: _____

Lugar de origen de la madre: _____

Lugar de origen del abuelo paterno: _____

Lugar de origen de la abuela paterna: _____

Lugar de origen del abuelo materno: _____

Lugar de origen de la abuela materna: _____

Actividad física:

Aerobics _____ Caminata _____ Otros (Especificar) _____ Frecuencia _____

DENSITOMETRIA ÓSEA:

Cadera _____

Columna _____

FRAX:

% Fractura Mayor _____

% Fractura de Cadera _____



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por María Davidnia García Rojas, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10022627, y que lleva por título **“ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA, EN UNA MUESTRA DE MUJERES MEXICANAS”**, ha sido revisado a satisfacción, me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el jurado de examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva darle a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. América Ivette Barrera Molina
SINODAL PRESIDENTE .



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

AMERICA IVETTE BARRERA MOLINA | Fecha:2020-11-19 10:46:59 | Firmante

bdoNM7orSW+sUia1WxzD4g2y/nm5SkVhnQ0euAjp2burStK8CpV15eA4bw1Tjq8CLDzxcUdFuZ2BepBH1Xrd/9faageYIRGPvtet4kPZg+3NciCIT5kZmPobS0XPvwPTPY9Bxm+z
J42sNaFQt7LS+CIUSUDLnWCdv14FyCfGcCd4O9WdUmixkaU7bezLKW7bVo+0RLX7jIR4bWumsxsRFvY0+VtHx2ilqePdUtXR7Zao05213gv32CcyedW69nB/WFrXBlq8Y/5uM3
S/chNwIEU6p0+iT9Z1gX31aCuQF++J66U8PwAv6Y6T6zV21RSAmwmljM4oavtfPcCURZdcw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



I2ZD09

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/v1t22jtv5TeV0Y1xJr75vDfcrM7xBcN>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por María Davidnia García Rojas, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10022627, y que lleva por título **“ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA, EN UNA MUESTRA DE MUJERES MEXICANAS”**, ha sido revisado a satisfacción, me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el jurado de examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva darle a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dr. Heriberto Manuel Rivera
SINODAL SECRETARIO .



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

HERIBERTO MANUEL RIVERA | Fecha:2020-11-11 10:09:25 | Firmante

St5Wu+BaW6CN+2umQdZoxpsklO1fsm5ejyr2/ELIopj163JwWc8eXRhTcCmKBF5pAlCoCorLRwbY7mgr7gUx9JhfOkKCzBjrrUg4D4tatt+/MI/qDHWYqHojxGwg6EalRqdoXN73F08t1oYMFUrTPQZ2PE8ihy1N6i6Wm/g7Wlf/tohf+9GGL9B9j2njishZTat3aPt3cLRHiaGK9weynYBZSpLLHPv0GhMjiTwa8foCo+hs0BN2xQybRDOEmymSSHwnBZXr6SbY4P7c0Nnv8+QxVK4tcJFlysmVN0JyDRGcKJSnt8XwMZ3Uay7cNVPuHV/Gz0Gp5nv+0P0WugN3w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[5hka7w](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/3SARDao6tRQctrPyTw0Klpg6q6KOxhcy>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por María Davidnia García Rojas, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10022627, y que lleva por título **“ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA, EN UNA MUESTRA DE MUJERES MEXICANAS”**, ha sido revisado a satisfacción, me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el jurado de examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva darle a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Dolores Azucena Salazar Piña
SINODAL VOCAL .



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA | Fecha:2020-10-28 14:08:04 | Firmante

wQbRSwz5LRUboSohbq7Dyxp5URpAmiAW2vX6IRHfFW21cshDPwlpBimF+6Q45Ng1rKx/sP2F2bQT4/sbPb9WO0etoCWCg5zODzQdw11SyWm2VDf8sCpB1IGTFLm5XAjnEIL
HucTbZLWn08vXbfq1vN8JBp+F+5igKyLbrQJbSZUO3O9PwR/J2yEsG3nZY2ee99eTXJIKcLRZJMWOgszm5Ktw4lbagbyV1Z1nZa8v8GzpEhfVcjtgoFupvW1PgCcPv0/mLsxs31
CVPRVd01N+sg1NI+dlyGudDdG2khJMzph14BQyGWX4KyD8ocXatk4BvvJn3sUkxPAAQgeKDg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



6zQdwF

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/zOLuOt1kGiUy31SnMupu5aF0Pk5n9b0b>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por María Davidnia García Rojas, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10022627, y que lleva por título **“ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA, EN UNA MUESTRA DE MUJERES MEXICANAS”**, ha sido revisado a satisfacción, me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el jurado de examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva darle a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez
SINODAL Suplente .



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

OLLIN CELESTE MARTINEZ RAMIREZ | Fecha:2020-11-12 14:08:33 | Firmante

nN7ssg6dyb+0VhEUtZIKJBNYYVFozRC7VxWF2XliUD0Brykn9RF2I7o+YXj7PHh9mYsYwml3rd3HvROVImSJ9MuBvXsSXnR2H+VwJuE5IjLKey+oMPBCW3724UG7KEq3rFsXw50vMZ7upVk3P74OnXS4Dhpa2Ola4kxxVASHAlgKC5Y/9Kas7j/bS3zB5TK4Q8BKasI0jSjLfOolvEiBASXZAgZuxsJD4Yoo/5DtlRySCF0v847ZHNAySZKbQo3ZtQ+Bxslw7EixWqY1EFBKp2P47wMwi6y90MmRBLQtI3geCp10K+wOjSHSC3Jhbx4nt6xJqCWpRfOMIPrNX9A==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



xE2nvW

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/BgSou8eHjh2DuLHsWLZN1JUTZ2UYZPJl>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

Voto Sinodal.

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por María Davidnia García Rojas, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10022627, y que lleva por título **“ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA, EN UNA MUESTRA DE MUJERES MEXICANAS”**, ha sido revisado a satisfacción, me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente: I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el jurado de examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva darle a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. Leonora Casas Ávila

SINODAL Suplente .



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

LEONORA CASAS ÁVILA | Fecha:2020-10-26 14:32:59 | Firmante

Vbb9tsk9GL79p733oDxA1G/koaA2Erzk3tA50vFlyrpZVvVvpz4Oq0lwrbeQQXfkXxgfoC+z0bxfS0McC5VDzLQ/DHcNo3d9OmYbULcRsS7rhlBCNOqsm7dXaVeV7zmORjI0/u2c+XwO48Kzf2Qw35XhEOkFKoeH0N304yF6CW447K2XvH4TxeCpTX20Wcd+omlXeQtoPYQeRMnGuCghu8sC5D47XgtrKnMX+tlUadJbkoZaXjrM1KKgXOO9BFHPSZcbiRmC2R CbSOM6YAgVAUyAP5MjxFI6Cg+qtKn0fSp4VkmntsZRtXywy8ikuldg8mnoB3p0czVupAu4X41C0Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



t6O4YN

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/O8VWST6reLZPA5qZTxFGV16IRxr87cj4>

