



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y  
DE LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

POLIMORFISMOS GÉNICOS RELACIONADOS CON FRACTURAS DE RADIO DISTAL EN  
MUJERES MEXICANAS

T E S I S  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS:

PRESENTA:  
EFRAÍN FARÍAS CISNEROS

TUTORA: DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES

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

MÉXICO, D. F., SEPTIEMBRE DE 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# Índice

<b>Resumen .....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>4</b>
Fracturas de radio distal .....	4
Osteoporosis .....	7
Aspectos genéticos de la osteoporosis .....	11
“La genómica quirúrgica” .....	14
<b>Justificación .....</b>	<b>17</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>18</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>18</b>
Diseño del estudio .....	18
Universo de trabajo .....	18
Muestreo y tamaño de la muestra .....	18
Grupos de estudio .....	19
Definición operacional de las variables .....	20
Consideraciones éticas .....	22
<b>Resultados .....</b>	<b>23</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>44</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>49</b>

## Resumen

Las fracturas del radio distal son las fracturas más comunes de la extremidad superior, y representan, junto con las de cadera y columna las más frecuentes en osteoporosis (OP). El 90% de estas fracturas genera secuelas, por lo que durante siglos se han descrito diversos métodos de tratamiento conservador y quirúrgico, actualmente, la tendencia a tratar de forma quirúrgica estas fracturas, está encaminada a disminuir las secuelas y complicaciones provocadas en buena parte por la debilidad estructural del hueso. Por otro lado, la OP primaria es una enfermedad común, de gran importancia epidemiológica y alto costo social, multifactorial con un gran componente genético, que afecta mayormente a las mujeres durante la perimenopausia debido en buena medida a cambios hormonales propios de la edad. Diversas investigaciones han revelado que la OP presenta un gran componente genético y son múltiples los genes relacionados con el control genético del fenotipo óseo, uno de ellos es el gen *COL1A1*. De tal forma que el objetivo de éste trabajo fue investigar si los polimorfismos tipo SNP (Del inglés: *Single Nucleotide Polymorphism*) del gen *COL1A1*, rs1107946 (G/T) y rs1800012 (G/T) se asocian a la presencia de fractura de radio distal al analizar un grupo de mujeres mexicanas mayores de 40 años con esta lesión, contrastándolas con un grupo control de características similares, excepto por el antecedente de fractura de radio distal. En ambos grupos de participantes se descartó la presencia de enfermedades óseas concomitantes, enfermedades metabólicas o ingesta de fármacos con afección al tejido óseo. Para éste fin, previo consentimiento informado de las participantes, se extrajo DNA proveniente de leucocitos de sangre periférica, posteriormente se realizó mediante PCR en tiempo real la identificación de alelos y genotipos de cada variante genética para el posterior análisis de frecuencias. Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico descriptivo, pruebas de  $\chi$  cuadrada para determinar el EHW, análisis de varianza y de covarianza. Considerando significancia estadística una  $P < 0.05$ . El estudio incluyó a 187 pacientes (90 casos y 97 controles), se analizaron las frecuencias alélicas y genotípicas en ambos grupos; encontrando relación del genotipo GT (GG vs GT+TT) en el rs1107946 ( $p=0.0177$ , OR 0.4952 (0.73-1.87) con la presencia de fractura de radio distal, así como un aumento del riesgo de fractura cuando hay familiares de primer grado con antecedente de una fractura de baja energía, sobre todo en radio distal y en cadera.

## Antecedentes

### Fracturas de radio distal

Una fractura se define como la pérdida de continuidad de tejido óseo provocada por una sobrecarga única o múltiple que vence la arquitectura ósea, generalmente, se producen además considerables lesiones de los tejidos blandos debido a la rotura ósea y a un efecto de implosión. La falta de continuidad del tejido esquelético provoca una movilidad patológica y la pérdida de la función de soporte del hueso, que producen finalmente dolor.<sup>(1)</sup> Según su mecanismo de lesión, pueden clasificarse como fracturas de baja energía, típicas en pacientes con osteoporosis (OP), y de alta energía, típica de pacientes jóvenes, las cuales suelen acompañarse de otras lesiones.

En la génesis de las fracturas, es importante la densidad mineral ósea (DMO), la cual, cuando es baja y se asocia al deterioro en la microarquitectura ósea aumenta el riesgo de que ocurran fracturas con menor cantidad de energía.<sup>(2)</sup> En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporcionó los criterios para establecer la DMO normal, baja u osteopenia y OP, estos puntos de corte se muestran en la tabla 1.<sup>(3)</sup>

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la OMS para Osteoporosis <sup>(3)</sup>	
<b>Normal</b>	DMO no mayor a una desviación estándar por debajo del pico de masa ósea, score T $\geq 1$
<b>Osteopenia</b>	DMO que se encuentra entre 1 y 2.5 desviaciones estándar por debajo del pico de masa ósea, score T de -1 a -2.5
<b>Osteoporosis</b>	DMO mayor a 2.5 desviaciones estándar por debajo del pico de masa ósea, score T $\leq -2.5$
<b>Osteoporosis grave</b>	DMO mayor a 2.5 desviaciones estándar por debajo del pico de masa ósea y la presencia de una o más fracturas por fragilidad, score T $\leq -2.5$ más fracturas por fragilidad

Sabemos bien que el riesgo de que ocurra una fractura en pacientes ancianos se debe a la disminución de la DMO, fragilidad esquelética y la propensión a caídas, en este caso, los huesos de los adultos mayores son más débiles, independientemente de la disminución de su masa ósea, existe pérdida de hueso esponjoso, así como reducción en el número y conectividad de placas trabeculares que comprometen radio distal, cadera y vértebras principalmente.<sup>(2)</sup> Como veremos más adelante, existen pruebas contundentes de herencia familiar de fragilidad ósea, con la subsecuente

susceptibilidad a fracturas sin que se presenten alteraciones de la DMO.<sup>(4)</sup>

Para clasificar, describir y tratar adecuadamente las fracturas, la Fundación AO (del alemán *Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen*, Asociación para el Estudio de la Fijación Interna) divide los huesos largos en dos regiones articulares que comprenden la metáfisis y la epífisis, definidas por el cuadrado de *Urs Heim*; y en una región diafisaria.<sup>(5)</sup> La región correspondiente al radio distal, o muñeca, se codifica como 23, el número 2 por ser antebrazo, y el 3 por ser la región metafisoepifisaria distal de radio y cúbito. Es por esto que a las fracturas de esta zona también a menudo se les conoce como fracturas de antebrazo distal en los estudios genéticos de asociación entre rasgos genotípicos y fenotípicos.

Las fracturas de radio distal (metáfisis y epífisis distales del radio) en mujeres en edad postmenopáusica corresponden a uno de los principales motivos de atención en los servicios de urgencias a nivel mundial.<sup>(6)</sup> Un estudio epidemiológico reciente de fracturas en individuos por grupos de mayores de 65 años y mayores de 80 años, realizado en el Reino Unido, destacó a las fracturas de radio distal como las segundas en mujeres en ambos grupos etarios, sólo por detrás de las fracturas de cadera.<sup>(7)</sup> Alrededor del 70% de las fracturas en mujeres entre 65 y 84 años de edad se presentan en la muñeca, como se le conoce a la región integrada por el radio distal, el cúbito distal y los huesos del carpo. Sabemos también que hasta el 70% de todas las fracturas en pacientes adultos mayores se deben a caídas y se acompañan de una disminución en la DMO, se calcula que aproximadamente 1.3 millones de fracturas al año en EE. UU., se relacionan con la presencia de OP.<sup>(6,8)</sup> En el servicio de Cirugía de la Mano y Microcirugía, del Instituto Nacional de Rehabilitación, durante el periodo comprendido entre el 21 de diciembre de 2004 al 26 de diciembre de 2010, se llevaron a cabo 986 osteosíntesis de fracturas inestables de radio y cúbito distales, con un promedio anual de 164.<sup>(9)</sup> Debe mencionarse que las fracturas estables tratadas de forma cerrada con o sin reducción, no pudieron ser contabilizadas por ser su manejo por la consulta externa. Haciendo referencia sólo a las fracturas de antebrazo, el 74.5% corresponden a fracturas de metáfisis y/o epífisis distal del radio,<sup>(10)</sup> estas últimas representan del 12 al 20% del total de todas las fracturas vistas en la sala de urgencias, de las cuales se

calcula una incidencia anual de 450,000 en los EE. UU.

Es interesante mencionar que el cirujano escocés A. Colles en su publicación más relevante y clásica<sup>(11)</sup> refiere que el 90% de estas fracturas ocasiona secuelas, por lo que durante muchos años se han escrito diversos métodos para su tratamiento conservador y quirúrgico, cabe destacar que en la actualidad, la tendencia a tratar de forma quirúrgica estas fracturas, está precisamente encaminada a disminuir las secuelas y complicaciones.<sup>(12)</sup> En un estudio epidemiológico, Falch<sup>(13)</sup> concluye que el riesgo de presentar una fractura de radio distal a lo largo de la vida es 2% en hombres y 15% en mujeres, siendo más comunes entre los 49 a 69 años, seguida en edades entre 40 y 49 años. Su incidencia alcanza una meseta en mujeres de 65 años, después de esta edad aumenta poco, ocurre una preferencia estacional de esta entidad, ya que disminuye su frecuencia durante el verano. Cabe señalar que las fracturas de radio distal suelen ser el heraldo de fracturas más graves, predominantemente cadera y columna vertebral, por lo que si el manejo es el correcto y la detección de OP es oportuna será posible prevenir fracturas más graves.<sup>(14,15)</sup>

Las fracturas de radio distal que ocurren en hueso osteoporótico se caracterizan generalmente por inestabilidad relacionada a la energía absorbida por el hueso o a la fragilidad del hueso, incluso en muchos trabajos la OP se considera un signo radiológico indicador de inestabilidad. Los criterios de inestabilidad utilizados en la actualidad para este tipo de fracturas fueron descritos por Lafontaine,<sup>(16)</sup> y son: 1) conminución dorsal extensa, 2) acortamiento radial 5 a 10 mm, 3) angulación dorsal mayor a 20°, 4) fractura intra-articular, 5) fractura cubital asociada y 6) edad mayor a 60 años, cuando se cumplen tres criterios o más el tratamiento de la fractura debe de ser quirúrgico. En estudios publicados por Nesbitt et al.<sup>(17)</sup> y MacKenney et al.<sup>(18)</sup> se ha relacionado la edad como el factor pronóstico de inestabilidad más importante, esto es de suma importancia ya que la calidad de hueso va disminuyendo con la edad, no sólo en cuanto a la DMO, sino también con relación a la microarquitectura, la relación hueso esponjoso-hueso cortical a nivel metafisario y a los procesos biológicos encargados de su regulación, todos ellos sometidos a control genético.

Existen varios sistemas de clasificación para las fracturas de radio distal, la que encontramos más útil es la descrita por Diego Fernández<sup>(19)</sup> en 1993, esta se basa en el mecanismo de lesión de las mismas, describe los patrones de inestabilidad, toma en consideración las lesiones ligamentarias asociadas y proporciona recomendaciones de tratamiento, sin embargo, al igual que el resto de las clasificaciones, no se contemplan ni la presencia de OP ni la edad y, como hemos visto, estas se encuentran íntimamente relacionadas con los cambios metabólicos y hormonales que ocurren durante la perimenopausia en la mujeres, y un poco más tarde en los varones. Por estas razones, Kettler et al.<sup>(20)</sup> han propuesto incluir a la DMO dentro de los criterios para clasificar a las fracturas de radio distal, en dicha investigación el autor menciona que una gran proporción de fracturas de radio distal se producen por fragilidad ósea, tras una fractura de radio distal el riesgo de una futura fractura aumenta de 1.5 a 9.5, la fractura de este segmento corporal es un precursor de fracturas de cadera, y se sabe que en mayores de 50 años aumenta el riesgo de fractura de cadera de 1.9 a 3.6. Como conclusión recomienda incluir de forma rutinaria la DMO, ya que es un factor principal en la ocurrencia, gravedad y recuperación de las fracturas de radio distal; se encontró además que el uso de la DMO da un importante índice pronóstico de deformidad residual, especialmente de acortamiento radial.

### **Osteoporosis**

La OP es una enfermedad caracterizada por la disminución progresiva de la masa ósea, la alteración de la microarquitectura ósea lo que favorece el riesgo de que ocurran fracturas. Por otro lado, la cantidad y calidad de masa ósea que presenta un individuo depende de varios factores, uno de ellos es el pico de masa ósea (PMO) que se refiere al máximo de masa ósea que alcanza un sujeto, esto ocurre entre los 20-30 años de edad, éste PMO resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales.<sup>(21)</sup>

Después de alcanzar el PMO, ocurre de manera natural una pérdida progresiva de la masa ósea, esta reducción depende en gran medida de la magnitud y velocidad de pérdida ósea subsecuente.<sup>(22)</sup> Se estima que el promedio anual de pérdida de masa ósea en las mujeres posmenopáusicas es de 1-2% y de 0.2-0.5% en los varones del mismo grupo de edad.<sup>(23)</sup> Por otro lado, se considera que cerca del 30% de las mujeres

en esta etapa presentan una fase rápida de pérdida ósea (5% al año aproximadamente) durante los primeros 5 años después de la menopausia, lo cual les incrementa el riesgo de presentar fracturas<sup>(24)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la OP el quinto problema de salud pública a nivel mundial, en México se estima que 2.1 millones de personas mayores de 60 años tienen OP y 1.4 millones presentan osteopenia. Es importante considerar que como consecuencia del incremento en la esperanza de vida de nuestra población así como el aumento de condiciones ambientales que predisponen a este desorden es de esperarse un incremento importante de las cifras referidas.<sup>(25)</sup> En la información generada en 1999 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se espera que el número de habitantes mayores de 65 años aumente a 15 millones para el año 2030 y a 28 millones para el año 2050, esto se traduce en un aumento considerable en el número de individuos afectados por enfermedades crónico degenerativas como la OP.<sup>(26)</sup>

Sabemos ya que existen diferencias étnicas, de género y familiares con relación a la DMO y la relación de la incidencia de fracturas osteoporóticas, generalmente, las mujeres muestran una DMO menor que los varones del mismo grupo étnico o racial, las mujeres de raza blanca caucásica muestran mayor incidencia de fracturas que las mujeres hispánicas o de raza negra. En las mujeres asiáticas se han informado valores de DMO intermedios con respecto a los grupos ya señalados. Investigaciones nacionales han reportado diferencias en la DMO de las mujeres del norte, centro y sur de nuestro país, se ha reconocido una mayor DMO en las mujeres del norte, baja DMO en mujeres del sur e intermedia en las mujeres del centro del país. Estas diferencias pueden estar dadas por condiciones ambientales y de estilo de vida y posiblemente por diferencias en la estructura genética de las poblaciones.<sup>(23, 27, 28)</sup>

Existen dos tipos de OP: *primaria* (idiopática, posmenopáusica o senil)<sup>(27)</sup> y *secundaria* (Ver Tabla 2).<sup>(28,29)</sup> Se han identificado múltiples factores de riesgo con relación a OP primaria divididos en dos categorías: 1) los factores ambientales, considerados también como “potencialmente modificables”, entre ellos se encuentran la actividad

física, los hábitos alimenticios, talla baja, índice de masa corporal bajo, consumo de café, tabaco, alcohol y los trastornos de la conducta alimenticia; y 2) los factores de riesgo “no modificables” que incluyen género, edad, raza, , historia familiar de fracturas, menopausia precoz, menarca tardía, así como la historia personal y familiar de fracturas, estos últimos son un reflejo indirecto del grado de susceptibilidad genética para esta enfermedad.<sup>(30)</sup>

**Tabla 2. Causas de Osteoporosis Secundaria**

<b>Tabla 2. Causas de Osteoporosis Secundaria</b>	
<b>Enfermedades endocrinológicas</b>	<b>Trastornos genéticos</b>
<b>A. Estados hipogonadales</b>	Hemocromatosis
<b>Insensibilidad a los andrógenos</b>	Hipofosfatasa
<b>Trastornos de la conducta alimentaria</b>	Osteogénesis imperfecta
<b>Amenorrea de las atletas</b>	Síndrome de Ehlers-Danlos
<b>Hiperprolactinemia</b>	Síndrome de Marfán
<b>Panhipopituitarismo</b>	Síndrome de Meakes
<b>Menopausia precoz</b>	Síndrome de Riley-Day
<b>Síndromes de Turner o Klinefelter</b>	Porfirias
	Enfermedades de depósito
<b>B. Patologías endócrinas</b>	<b>Trastornos hematológicos</b>
<b>Acromegalia</b>	Mieloma múltiple
<b>Insuficiencia suprarrenal</b>	Leucemias y linfomas
<b>Enfermedad de Cushing</b>	Mastocitosis sistémica
<b>Diabetes mellitus tipo I</b>	Anemia Perniciosa
<b>Hiperparatiroidismo primario y secundario<sup>(31)</sup></b>	<b>Enfermedades reumáticas</b>
<b>Secreción tumoral de PTHrp</b>	Artritis Reumatoide
<b>Hipertiroidismo</b>	Espondilitis anquilosante
<b>Déficits nutricionales (Calcio, vitamina D, Magnesio, etc.)</b>	<b>Trasplante de órganos</b>
	Trasplante de médula
	Trasplante de riñón, hígado, corazón o pulmón
<b>Enfermedades gastrointestinales</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Enfermedad celiaca</b>	Anticoagulantes: heparina y cumarínicos
<b>Gastrectomía</b>	Anticomociales
<b>Malabsorción</b>	Ciclosporina y Tacrolimus
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Drogas citotóxicas
<b>Cirrosis Biliar primaria</b>	Glucocorticoides y ACTH
<b>Enfermedad hepática grave</b>	Agonistas de la GnRH
<b>Insuficiencia pancreática exocrina</b>	Metotrexate

La OP es conocida también como la “enfermedad silenciosa”, se ha considerado incluso “la epidemia silenciosa”, esto debido a que puede permanecer latente e incluso agravarse durante muchos años sin producir sintomatología significativa, una de las manifestaciones más frecuentes es el dolor óseo crónico, sobre todo dorsal y/o lumbar, circunstancia que puede ser atribuida a la presencia de microfracturas.<sup>(32)</sup> Sin duda alguna, la complicación más frecuente y peligrosa de esta enfermedad son las

fracturas, lesiones que pueden ocurrir en la persona afectada ante traumatismos muy leves (de baja energía) e incluso de forma espontánea por fragilidad esquelética (fracturas por insuficiencia).<sup>(33)</sup> En este sentido vale la pena mencionar que a pesar de que cualquier hueso está expuesto a fracturas, los sitios en donde ocurren con mayor frecuencia son columna vertebral, cadera y muñeca, zonas con abundante hueso esponjoso. Los estimados de riesgo atribuible son mayores que los sugeridos por la relación entre la DMO y el riesgo de fractura, lo que nos hace pensar que algún componente de fragilidad ósea que conduce a fracturas es independiente a la masa ósea.<sup>(2)</sup> Se ha considerado que el 25% de los afectados por fracturas de cadera mueren a consecuencia de las complicaciones y otro 25% (incluso tratados quirúrgicamente), no recuperan su calidad de vida.<sup>(34)</sup> Por otra parte, los pacientes que han sufrido una o más fracturas (en cualquier sitio), muestran mayor predisposición a presentar nuevas fracturas, independientemente del valor de su DMO,<sup>(35)</sup> por otro lado, cuanto más temprana la edad a la que se produjo la primera fractura y a mayor el número de fracturas previas, mayor será el riesgo de nuevas fracturas.<sup>(36)</sup>

La densitometría ósea radiológica de doble energía (DXA) es el método más común para diagnosticar la OP, esta representa en la actualidad el método más rápido, completo y de mayor precisión para determinar la DMO.<sup>(37)</sup> La DXA evalúa el contenido mineral óseo (BMC) en gramos dividido entre el área del hueso (BA) en cm<sup>2</sup> lo que nos proporciona una medición de la DMO en g/cm<sup>2</sup>, en donde el T-score es el valor usado para el diagnóstico de OP (ver Tabla 1), éste se calcula sustrayendo la DMO media (de la población joven adulta) de la DMO del paciente y dividida entre la desviación estándar (DS) de la población adulta joven, mientras que el valor Z, se usa para comparar la DMO del paciente a la de sus iguales, éste se calcula restando la DMO media (de una edad, etnia y sexo similar) menos la DMO del paciente entre la DS de la población de referencia, es recomendable que las diferentes mediciones se realicen con un mismo equipo para evitar sesgos de medición. También puede utilizarse una combinación de pruebas clínicas, que incluyen fosfatasa alcalina y osteocalcina séricas totales e hidroxiprolina y calcio en orina en ayuno, las cuales tienen un fuerte poder predictivo en relación a las tasas de pérdida ósea medidas en densitometrías óseas subsecuentes.

Se ha establecido la relación causal entre una DMO disminuida y una fractura de radio distal,<sup>(38-40)</sup> por lo tanto, es más probable que un paciente con OP presente una fractura de radio distal tras una caída y, de forma opuesta, que una paciente postmenopáusica que ha presentado una fractura de radio distal de baja energía tenga una mayor probabilidad de presentar OP.<sup>(41)</sup>

### **Aspectos genéticos de la osteoporosis**

La OP primaria es considerada una enfermedad multifactorial y poligénica, y en los últimos años numerosas investigaciones han demostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en la regulación de la DMO, en las propiedades ultrasónicas del hueso, en la geometría esquelética, en el recambio óseo y en otros aspectos del metabolismo óseo, contribuyendo de manera importante en la patogénesis de la fractura por OP.<sup>(42)</sup> De acuerdo a un estudio auspiciado por la *International Osteoporosis Foundation*<sup>(4)</sup> la historia familiar de fractura representa un factor de riesgo independiente de la calidad de la DMO, el antecedente familiar en primer grado de OP se ha relacionado con disminución en el PMO.

En la mayoría de los casos la OP es causada por el efecto combinado de alteraciones en diferentes genes y su interacción con influencias del medio ambiente. Múltiples y variadas investigaciones internacionales estiman que la heredabilidad de la DMO de columna y cadera oscila entre 70-85% y en muñeca es del 50-60%. A través de los estudios de asociación se pretende asociar rasgos fenotípicos particulares como la OP con variaciones genéticas muy específicas, especialmente las variaciones de un solo nucleótido (SNPs, del inglés: *single nucleotide polymorphism*). Otros determinantes óseos, con evidente componente hereditario son la geometría y la longitud del cuello femoral, las propiedades ultrasónicas del hueso (que traduce el grado de interconectividad trabecular) y la velocidad de remodelado óseo.<sup>(43)</sup> Por otra parte la historia familiar de fracturas en cadera ha mostrado ser consistentemente un factor de riesgo, independiente a la DMO y estudios en gemelos estiman que la heredabilidad de las fracturas por sí misma oscila entre 25-35%.<sup>(44,45)</sup>(ver Tabla 3).

La cantidad de genes implicados de diferentes maneras en el fenotipo óseo es importante, algunos de los más estudiados son los genes *COL1A1*, *COL1A2*, *ESR1*, *ESR2*, *CT*, *VDR*, *IL1*, *IL4*, *IL11*, *IL6*, *LRP5*, *TGF-beta*, *APOE*, *PTH*, *CALCAR*, etc. (ver Tabla 4),<sup>(46-49)</sup> todos estos genes codifican para proteínas que de alguna u otra forma repercuten sobre el fenotipo óseo.<sup>(50,51)</sup> Diversos estudios han analizado posibles asociaciones entre variantes alélicas de cada uno de estos genes con pérdida de la DMO y como consecuencia un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas.

Fenotipo	Heredabilidad ( $h^2$ , %)
<b>DMO</b>	50-80%
<b>Geometría de cadera</b>	70-85%
<b>Recambio óseo (marcadores bioquímicos)</b>	40-70%
<b>Microarquitectura ósea</b>	50-60% <sup>a</sup>
<b>Fractura</b>	25-48% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Datos preliminares en radio distal  
<sup>b</sup> Máximo 68% encontrado en un subgrupo de masculinos jóvenes  
DMO: densidad mineral ósea

Es importante mencionar que existe una relación importante entre la DMO y la masa corporal, por lo que se considera que el peso corporal es uno de los determinantes del fenotipo óseo; las mujeres con sobrepeso, desde el punto de vista mecánico, deberán soportar un peso mayor, por lo que su DMO suele ser mejor, mientras que las mujeres delgadas suelen presentar una mala calidad ósea.<sup>(52)</sup>

Gen	Producto	Proceso metabólico relacionado
<b>VDR</b>	Receptor de vitamina D (1,25 dihidroxivitamina D3)	Genes involucrados en la vía endocrina de la vitamina D
<b>DBP</b>	Proteína de unión al sitio D del promotor de albumina (albumina D-box)	
<b>COL1A1</b>	Cadenas pro-alfa1 de colágeno tipo I, cuya triple hélice consiste en dos cadenas alfa1 y una cadena alfa2	Genes involucrados en la formación de la proteína estructural de matriz extracelular en la mayoría de los tejidos conectivos, abundante en hueso, córnea, dermis y tendón (1464 aa)
<b>COL1A2</b>	Cadenas pro-alfa2 de colágeno tipo I, cuya triple hélice consiste en dos cadenas alfa1 y una cadena alfa2	

Tabla 4. Genes involucrados en el fenotipo óseo <sup>(53)</sup>		
<b>ESR1</b>	Receptor de estrógenos alfa	Genes involucrados en la vía endócrina de los estrógenos
<b>ESR2</b>	Receptor de estrógenos beta	
<b>ESRRA</b>	Receptor alfa relacionado con estrógenos	
<b>ESRRG</b>	Receptor relacionado a estrógenos gama	
<b>CYP19A1</b>	Citocromo P450, familia 19, subfamilia A, polipéptido 1	
<b>CYP17A1</b>	Citocromo P450, familia 17, subfamilia A, polipéptido 1	
<b>UGT2B17</b>	UDP Glucuronosiltransferasa, familia 2, polipéptido B17	
<b>Vía de señalización Wnt/beta</b>		Genes involucrados en la vía de señalización Wnt/beta Catenina
<b>LRP5</b>	Proteína 5 relacionada al receptor de lipoproteínas de baja densidad	
<b>LRP6</b>	Proteína 6 relacionada al receptor de lipoproteínas de baja densidad	
<b>LRP4</b>	Proteína 4 relacionada al receptor de lipoproteínas de baja densidad	
<b>SOST</b>	Esclerostina	
<b>DKK2</b>	Dickkopf homólogo 2 ( <i>Xenopus laevis</i> )	
<b>FZD1</b>	Receptor 1 de familia rizado	
<b>SFRP1</b>	Proteína 1 secretada relacionado a rizado	
<b>SFRP4</b>	Proteína 4 secretada relacionado a rizado	
<b>WNT10B</b>	Familia del sitio de integración MMTV tipo sin alas, miembro 10B	
<b>WNT3A</b>	Familia del sitio de integración MMTV tipo sin alas, miembro 3 <sup>a</sup>	
<b>CTNNB1</b>	Catenina, beta1	
<b>APC</b>	Proteína de colon polipósico adenomatoso	
<b>FOXC2</b>	Proteína con cabeza de asa Box C2	
<b>Vía RANK/RANKL/OPG</b>		
<b>OPG</b>	<i>TNFRSF11B</i>	
<b>RANK</b>	<i>TNFRSF11A</i>	
<b>RANKL</b>	<i>TNFRSF</i>	
<b>Superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF beta)</b>		Genes de la superfamilia del Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF beta)
<b>TGFB1</b>	Factor de crecimiento transformante beta 1	
<b>BMP2</b>	Proteína morfogénica de hueso 2	
<b>BMP4</b>	Proteína morfogénica de hueso 4	
<b>BMP7</b>	Proteína morfogénica de hueso 7	
<b>BMPR1B</b>	Receptor de la proteína morfogénica de hueso 1B	
<b>SMAD6</b>	Familia SMAD miembro 6	
<b>TGFB3</b>	Receptor III del factor de crecimiento transformante beta	
<b>SPTBN1</b>	Espectrina beta, no eritrocítico 1	

Sin duda, dos de los genes con gran impacto en el fenotipo óseo son los genes *COL1A1* y *COL1A2*, los cuales codifican para las cadenas alfa 1 y 2 de la proteína colágena tipo I, por lo que mutaciones en estos genes ocasionan disminución en la producción de matriz extracelular.<sup>(9, 21)</sup> Uno de los genes más estudiados con relación a la OP, es el

gen *COL1A1*, el cual se localiza en el cromosoma 17, en la región 17q21.31-q22.15, consta de aproximadamente 18 kb y presenta 51 exones. Este gen, presenta varios polimorfismos, los cuales consisten en variaciones precisas, localizadas en posiciones génicas específicas, las cuales se han pretendido asociar a la presencia de OP. Uno de los polimorfismos más estudiados es el rs1800012 (antes Sp1), que es la sustitución de una guanina (G) por una timina (T) en la primera base del primer intrón del gen, que afecta el reconocimiento del sitio de unión del factor de transcripción Sp1 (*Splicing 1*), los individuos que presentan el alelo s (timina) tienen afinidad por la proteína Sp1, lo que se asocia a una elevada transcripción alelo-específica, provocando aumento en la producción de la cadena alfa 1 del colágeno, con las consiguientes alteraciones en la resistencia ósea. Pese a este hecho, la influencia de este cambio concreto en la regulación del gen y en la producción de la proteína no se conoce con claridad.<sup>(54,55)</sup> Otro polimorfismo importante es el rs1107946 (antes PCOL2) localizado en el promotor del gen, donde también se sustituye una G por una T, se localiza en el -1997 G/T y puede provocar alteraciones en la codificación de la proteína, ocasionando también alteraciones estructurales en la cadena alfa 1. En este sentido, parece ser que existen polimorfismos que aumentan el riesgo de fractura independientemente de la DMO.<sup>(50,51,56)</sup>

Finalmente, nuestro grupo de investigación inició hace pocos años el estudio de algunos polimorfismos génicos relacionados con OP de columna vertebral en población mexicana. Los resultados de estas investigaciones concluyeron la asociación del gen *COL1A1*<sup>(55)</sup> y sugieren asociaciones entre algunos otros polimorfismos en los genes *ESR1*, *CT* e *IL6* en mujeres con OP de columna vertebral y cadera. Por otra parte, se han analizado otros polimorfismos en los genes *VDR*, *ESR2* y *CYP19*, en mujeres con y sin OP de columna y también de cadera, sin embargo, los resultados preliminares no han sido informativos, por el momento.<sup>(57,58)</sup>

### **La “genómica quirúrgica”**

Recientemente se ha acuñado un nuevo concepto que busca explorar un campo que se encuentra en la punta de lanza de la medicina actual conocido como genómica quirúrgica o *surgicogenomics*, que surge de la intersección de la investigación genética,

la investigación de las células madre y la práctica quirúrgica. Mientras que los cirujanos de la historia clásica, antigua y moderna tuvieron que basarse únicamente en su vista, y los del siglo XX vieron a través de las lentes de la imagenología médica, los cirujanos de la presente Era Genómica colaboran con genetistas que abordan al paciente desde el nivel molecular, al examinar los genes que proporcionan un paquete completo de instrucciones para la creación y el funcionamiento corporales. Basados en esta información, los cirujanos pueden determinar de forma más exacta cuándo y cómo operar, evitar posibles complicaciones, y predecir el resultado del tratamiento. Más aún, los cirujanos de la actualidad pueden preparar su práctica a partir de increíbles éxitos recientes de estudios en animales que demuestran el uso de células madre en trasplantes terapéuticos con el propósito de tratar una amplia variedad de enfermedades genéticas especialmente difíciles, incluyendo cardiopatías, enfermedad de Parkinson y distrofia muscular. En particular el uso de células madre pluripotenciales derivadas del paciente descubiertas apenas en 2007, permitirá al cirujano realizar trasplantes terapéuticos para tratar estos padecimientos sin el riesgo de un rechazo inmunológico.<sup>(59)</sup> La genómica quirúrgica ya ha logrado sus primeras aplicaciones quirúrgicas de importancia, como en el artículo reportado por Hatoum y col.<sup>(60)</sup> de la escuela de medicina de Harvard, en el que se demostró la asociación significativa de una variante genética en el locus 15q26.1 cerca de *ST8SIA2* y *SLCO3A1* con la pérdida de peso después de una cirugía de bypass en Y-de-Roux. La cantidad de pérdida de peso conseguida después del bypass sigue una distribución amplia y normal, y la evidencia reciente indica que esta pérdida de peso se debe a mecanismos fisiológicos más que mecánicos. Para identificar factores genéticos asociados potenciales con pérdida de peso después de una cirugía en Y-de-Roux, realizaron un estudio de asociación amplio del genoma de 693 individuos que fueron sometidos a ese procedimiento y después replicaron este análisis en una población independiente de 327 pacientes que se sometieron a un bypass en Y-de-Roux. Se encontró que el locus 15q26.1 cercano a *ST8SIA2* y *SLCO3A1* estuvo significativamente asociado a pérdida de peso posterior al bypass. La expresión basal *SIA2* en grasa de omento de estos individuos estuvo significativamente asociada con pérdida de peso después del procedimiento. El análisis de expresión génica en ratones sometidos a un bypass en Y-de-Roux, pareados en peso con ratones sometidos a cirugía placebo revelaron que la

expresión de *St8sia2* y *Slco3a1* estuvo significativamente alterada en los tejidos metabólicamente activos en los ratones sometidos al bypass en Y-de-Roux al compararse con los ratones placebo. Estos hallazgos dan una fuerte evidencia para influencias genéticas específicas en la pérdida de peso tras una Y-de-Roux y subrayan la naturaleza biológica de la respuesta a la gastrectomía con bypass con Y-de-Roux. Este estudio es muy importante porque demuestra la relación que existe entre los resultados quirúrgicos y la presencia de variaciones en la expresión génica y sus derivados funcionales, abriendo una enorme brecha de investigación que podría aplicarse en prevención, diagnóstico y tratamiento en pacientes que requieren tratamientos quirúrgicos. Nuestro equipo de investigación pretenderá en investigaciones posteriores realizar la búsqueda de variaciones génicas y fenotípicas en pacientes quirúrgicos y su asociación con el resultado postoperatorio.

## **Justificación**

Se considera a la OP como un problema de salud pública internacional, que se acompaña de tasas elevadas de morbilidad generando grandes costos económicos y sociales. En México se estima que el número de individuos mayores de 65 años para el año 2050 será de aproximadamente 28 millones, por lo que se visualiza un incremento notable en la cantidad de individuos con riesgo de presentar fracturas por OP, entre ellas por supuesto las de radio distal. Por lo tanto, conocer las frecuencias alélicas y fenotípicas de la población mexicana puede ayudar a tomar medidas preventivas en la población de riesgo al identificar sujetos o grupos de alto riesgo. Conforme a la revisión bibliográfica elaborada son muy pocas las investigaciones encaminadas a conocer el componente genético de esta enfermedad en nuestra población.

## **Planteamiento del problema**

Conocer si los polimorfismos rs1107946 y rs1800012 localizados en el gen *COL1A1* se asocian a la fractura de radio distal en un grupo de mujeres mexicanas con esta lesión.

## Objetivos

### Objetivo General:

- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de las variaciones rs1107946 y rs1800012 en el gen *COL1A1* en un grupo de mujeres mexicanas con y sin fracturas de radio distal.

### Objetivos Específicos:

- Conocer si existe asociación entre los diferentes alelos y genotipos de los polimorfismos ya señalados con relación las fracturas de radio distal.
- Calcular la heterocigocidad y el equilibrio de Hardy-Weinberg de cada uno de los alelos y genotipos estudiados con relación a cada uno de los polimorfismos en cada grupo de estudio.

## Material y Métodos

### Diseño del estudio:

Casos y controles

### Universo de trabajo:

Mujeres mexicanas de 40 años o más, procedentes de la Clínica de Osteoporosis y de los Servicios de Cirugía de la Mano y Urgencias del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### Muestreo

Casos consecutivos

### Tamaño de muestra:

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el método de comparación de proporciones para grupos independientes, haciendo el cálculo con el programa *PS power and sample size calculations* versión 3.0 (2009) de Vanderbilt Univ Med Ctr.<sup>(61)</sup> El porcentaje del grupo de comparación es con una prevalencia del polimorfismo

rs1800012 en pacientes mexicanos que es del 35%.<sup>(55)</sup> Teniendo una Odds Ratio (OR) para la enfermedad en los sujetos expuestos en relación a los no expuestos de 4.35, necesitaremos estudiar 31 pacientes caso y 31 pacientes control para ser capaces de rechazar la hipótesis nula de que esta OR es igual a 1 con una probabilidad (poder estadístico) 0.8. La probabilidad de error Tipo I (alfa) es de 0.05.

## **Grupos de estudio:**

### **Casos y controles**

#### Criterios de Inclusión casos:

- 1.- Mujeres mexicanas de más de 40 años con diagnóstico de fractura de radio distal, sin importar mecanismo de lesión, ni días de evolución.
- 2.- Que acepten participar en el estudio mediante consentimiento informado
- 3.- Documentar al menos tres generaciones de ascendencia mexicana por nacimiento. (Ver ANEXOS).

#### Criterios de Inclusión controles:

- 1.- Mujeres mexicanas de más de 40 años sin antecedente de fractura de radio distal.
- 2.- Que acepten participar en el estudio mediante consentimiento informado
- 3.- Documentar al menos tres generaciones de ascendencia mexicana por nacimiento. (Ver ANEXOS).

#### Criterios de exclusión de ambos grupos:

- 1.- Mujeres con ingesta de fármacos que de alguna u otra forma repercuten sobre la DMO.
- 2.- Presencia de enfermedades óseas concomitantes.
- 3.- Desórdenes de tipo hormonal y metabólico que afectan la DMO.
- 4.- Pacientes en quienes no sea posible la realización del 100% de las prácticas moleculares, requeridas para el desarrollo de la investigación. (Al ser un estudio transversal no hay criterios de eliminación)

**Tabla 5. Definición operativa de variables**

Variable	Etiqueta	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Niveles de medición								
Dependiente	Presencia de fractura de radio distal	Pérdida de continuidad ósea en la región metafisoepifisaria de radio distal, puede ser extra articular, articular parcial o articular completa	Diagnóstico con el antecedente de traumatismo en muñeca afectada , y radiografías AP y lateral de la extremidad afectada (sólo casos)	Categórica Dicotómica	1 = SI (Casos) 2 = NO (Controles)								
	Presencia de polimorfismos (Gen COL1A1)	Variación de un solo nucleótido en la secuencia del gen en un mismo alelo, con una frecuencia igual o mayor al 1% de la población  <table border="1"> <tr> <td>Nombre del SNP</td> <td>Posición del SNP</td> <td>Rs en dbSNP</td> </tr> <tr> <td>PCOL2</td> <td>-2116G/T</td> <td>rs1107946</td> </tr> <tr> <td>Sp1</td> <td>+1126G/T</td> <td>rs1800012</td> </tr> </table>	Nombre del SNP	Posición del SNP	Rs en dbSNP	PCOL2	-2116G/T	rs1107946	Sp1	+1126G/T	rs1800012	Obtención del DNA genómico a partir de sangre periférica. Posteriormente discriminación alélica mediante PCR en tiempo real	Categórica Dicotómica
Nombre del SNP	Posición del SNP	Rs en dbSNP											
PCOL2	-2116G/T	rs1107946											
Sp1	+1126G/T	rs1800012											
Independiente	Presencia de osteoporosis	Disminución de la DMO, aumento en el riesgo de fractura y fragilidad esquelética	Diagnóstico con un Z score $\leq$ -2.0 DS en una DXA de cadera o columna	Cuantitativa Continua	Z score > -2.0 = Normal $\leq$ -2.0 = Osteoporosis								

En ambos grupos se documentarán los siguientes factores de riesgo, para ser controlados durante el análisis estratificado; DMO, edad, peso, talla, IMC, ingesta de estrógenos, ingesta de glucocorticoides, tabaquismo, consumo de café, historia familiar y personal de fracturas.

### 1. Evaluación densitométrica:

Esta se determinó sólo en los controles mediante absorciometría radiológica de doble energía empleando un equipo (HOLOGIC 2000), se obtendrán datos de DMO en  $g/cm^2$ , se realizará en columna y cadera de todas las participantes.

### 2. Identificación de factores de riesgo:

Para este fin, en cada una de las mujeres participantes (casos y controles) se documentarán factores de riesgo relacionados con esta entidad, durante la selección se empleó un formato de recolección de datos previamente diseñado (anexos), con lo que se controlarán mujeres con ingesta de fármacos que repercutan sobre la DMO, presencia de enfermedades óseas concomitantes, y desórdenes de tipo hormonal y metabólico que afecten la DMO.

### 3. Estudios moleculares para la identificación de los diferentes polimorfismos:

Una vez obtenida una muestra de DNA genómico a partir de 10 ml de sangre periférica, mediante la técnica de lisis y precipitación salina, se analizarán los siguientes polimorfismos génicos:

- Gen *COL1A1*. Se analizarán las variaciones rs1107946 (G/T) y rs1800012 (G/T) mediante PCR en tiempo real utilizando una sonda TaqMan específica.

Nombre del SNP(62)	Posición del SNP	rs en dbSNP
<b>PCOL2</b>	-2116G/T	rs1107946
<b>Sp1</b>	+1126G/T	rs1800012

#### Obtención del DNA Genómico

Previo extracción de 10 ml de sangre venosa periférica, se transfirieron 5ml de sangre periférica a un tubo cónico de 15ml y se agregó un volumen igual de amortiguador tris-tritón sacarosa (TTS) agitado por inversión. Se centrifugó a 855 x g, 6min y se decantó el sobrante. Al botón de leucocitos se le agregó 1ml de amortiguador TTS, se agitó y re suspendió el botón para después transferirlo a un microtubo de 1.5ml, el cual se agitó hasta homogenizar. Posteriormente, se centrifugó a 15.633xg, 2min (se repitió 2 a 3 veces el paso 4), al botón limpio se le agregaron 570 µL de NaCl 5mM, se agitó 2min, se colocaron 30 µL de SDS al 10% y se agitó nuevamente por 5min. Posteriormente, se agregaron 200 µL de NaCl saturado, se agitó 10min y se centrifugó a 13,603xg, 15min a 4°C, el sobrenadante se transfirió a otro microtubo limpio y se añadió un volumen de cloroformo isoamílico 24:1, para después centrifugarlo durante 1min a 13.603xg. Después, se colocó la parte superior (sin tomar la interfase) en un tubo de 13x100mm estéril, se agregaron 2ml de etanol absoluto a -20°C, para precipitar el DNA y se agitó el tubo lentamente en forma circular para después precipitarlo durante 12 horas a -20°C, posteriormente, se tomó el DNA con una varilla de vidrio y se lavó con etanol frío al 70%, se dejó evaporar el etanol en condiciones de esterilidad, posteriormente se resuspendió el DNA con agua estéril de acuerdo con el tamaño del botón. Finalmente, se colocó el tubo que contenía el DNA en baño María a 60°C durante 2 horas y posteriormente se guardó a -70°C hasta su uso.

En una segunda etapa, se llevó a cabo la detección de los polimorfismos mediante PCR tiempo real empleando un equipo *Step One Real Time PCR System* de 48 pozos (*Applied Biosystems [A&B] Foster city, CA. USA*) utilizando 25 µl del PCR mix que contenía 1XTaqMan PCR master mix, sondas Taq Man marcadas con fluorescencia con VIC o FAM de acuerdo a las condiciones de fabricante (*Applied Biosystems*) y 12.5 ng de DNA genómico. Las condiciones de ciclado fueron las siguientes: desnaturalización por 10 min a 95 °C, seguidos de 40 ciclos de 15 s a 92 °C y 1 min a 60 °C.



## Procedimiento

### Criterios de Inclusión



Universo de trabajo  
Servicio de Cirugía de mano y urgencias  
Unidad de densitometría ósea INR

Participantes

Recolección de datos que incluye factores de riesgo

Casos

Controles

- ✓ Mujeres mayores de 40 años
- ✓ Aceptación de participación
- ✓ Análisis densitométrico de cadera y columna.
- ✓ **Fractura de radio distal (sólo casos)**

Clasificación	DMO*
Osteoporosis	Menor de - 2.5 SD
Osteopenia	Entre - 1.0 y 2.5 SD
Normal	Menor de -1.0 SD



SD: Desviación estándar

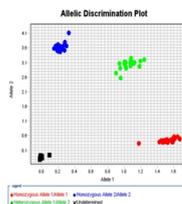
\* Desviación estándar derivada de la media del pico de masa ósea en adultos jóvenes

### Criterios de Exclusión

- ✓ Enfermedades óseas agregadas
- ✓ Desórdenes hormonales o metabólicos concomitantes
- ✓ Ingesta de fármacos con efecto en la DMO
- ✓ Estudios moleculares incompletos (Eliminación)

### PCR Tiempo Real

Gen	Polimorfismo
COL1A1	rs 1107946 rs 1800012



## Consideraciones éticas

Esta investigación representa riesgo mínimo para las participantes, y el consentimiento informado se recolectó a través de un documento diseñado para este fin (anexos).

## Resultados

El análisis incluyó estadística descriptiva para las variables nominales expresada en porcentajes, las variables numéricas se describieron por medidas de tendencia central y de dispersión.

En el grupo de casos el promedio de edad fue de 66.5 años (43-90 años, rango 47 años, moda 69 años, mediana 67 años, DS 11.2); en el de controles el promedio fue de 62.7 años (45-82 años, rango 37 años, moda 55 años, mediana 62 años, DS 8.6), en la tabla 6 se muestra la distribución etaria por rangos de edad. En la tabla 7 se concentran las características antropométricas de cada grupo de estudio.

**Tabla 6. Distribución etaria por rangos de edad.**

Rango de edad						
Décadas	Casos	Controles	Quinquenios	Casos	Controles	
40-49	9	2	40-44	1	0	
50-59	12	40	45-49	8	2	
60-69	36	35	50-54	7	12	
70-79	20	15	55-59	5	28	
80-89	12	5	60-64	17	18	
90	1	0	65-69	19	17	
<b>Total</b>	90	97	70-74	10	9	
			75-79	10	6	
			80-84	10	5	
			85-89	2	0	
			90	1	0	
			<b>Total</b>	90	97	

**Tabla 7. Variables antropométricas de ambos grupos.**

	Casos	Min-Max	DS	Controles	Min-Max	DS	p
	$\bar{x}$			$\bar{x}$			
<b>Edad (años)</b>	66.5	43-90	11.10	62.7	45-82	8.60	0.05
<b>Peso (kg)</b>	63.5	36-106	12.71	68.3	46-94	10.81	0.999
<b>Talla (m)</b>	1.51	1.25-1.65	0.06	1.54	1.39-1.68	0.06	0.999
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.7	19.5-40.3	4.52	28.6	19.3-39.8	4.32	0.955

Utilizamos la regresión logística univariada como método de ajuste una vez estimados los OR de los grupos a comparar. Las diferencias entre la distribución de los diferentes alelos y genotipos de los diferentes *loci* y entre los diferentes grupos, así como el equilibrio de Hardy-Weinberg se realizaron a través de una prueba de  $\chi^2$ . Ver tablas 9 y 10.

**Tabla 9. Análisis del riesgo del polimorfismo rs1107946 en función del modelo de herencia**

Modelo	Genotipo	Frecuencias genotípicas				OR	IC del 95%	No. Z (p)
		Controles		Casos				
		N	%	N	%			
Co	GG	45	46	27	30	1		
	GT	40	41	54	60	0.4444	0.2371-0.8331	2.529(0.0114)
	TT	12	12	9	10	0.6667	0.2502-1.7763	0.811(0.4174)
Do	GG	45		27		1		
	GT+TT	52		63		0.4952	0.2712 - 0.9043	0.0222(0.0177)
Re	GG+GT	85		81		1		
	TT	12		9		1.2706	0.5082-3.1765	0.512(0.6085)

Modelos de herencia: codominante (Co), dominante (Do), recesivo (Re). Genotipos y sus agrupaciones para un polimorfismo en un locus bialélico G>T.

**Tabla 10. Análisis del riesgo del polimorfismo rs1800012 en función del modelo de herencia.**

Modelo	Genotipo	Frecuencias genotípicas				OR	IC del 95%	No. Z (p)
		Controles		Casos				
		N	%	N	%			
Co	GG	86	88.6	82	91.1	1		
	GT	11	11.4	8	8.8	1.7289	0.6885-4.3415	1.165(0.2438)
	TT	0	0	0	0	29.117	1.0983-771.9835	2.016(0.0438)
Do	GG	86	88.6	82	91.1	1		
	GT+TT	11	11.4	8	8.8	1.3110	0.5022-3.4229	0.553(0.5802)
Re	GG+GT	90	100	97	100	1		
	TT	0	0	0	0	0.9282	0.0182-47.2723	0.037(0.9704)

Modelos de herencia: codominante (Co), dominante (Do), recesivo (Re). Genotipos y sus agrupaciones para un polimorfismo en un locus bialélico G>T.

Las frecuencias genotípicas, se estimaron directamente calculando la proporción de individuos con cada genotipo. Para estimar las frecuencias alélicas simplemente se duplicó la muestra tomando como unidad de observación el cromosoma (cada individuo contribuye con 2 cromosomas) y se calcula la proporción de cada alelo. Ver tablas 11 a 13. En las gráficas 1 y 2 se muestran también los hallazgos moleculares.

Cálculo del Equilibrio de Hardy-Weinberg: En la muestra de controles, que representa una muestra de la población general, encontramos equilibrio pues las p son >0.05. En cuanto al grupo de los casos del SNP rs1107946, encontramos una probable asociación con la fractura de radio distal con una  $\chi^2 = 5.63$ ,  $p = 0.017$ , OR (IC95%) = 0.4952 (0.2712 - 0.9043). Una vez obtenidas las frecuencias esperadas se compararon con las observadas utilizando la prueba de  $\chi^2_{HW} = \sum (O-E)^2/E$ , con 1 grado de libertad.

**Tabla 11. Frecuencias alélicas y genotípicas SNP rs1107946**  
**Frecuencias alélicas (Modelo multiplicativo)**

	Alelo G	Alelo T		GG + GT	GT + TT
Casos	108	72	OR = 0.7385	<b>0.60</b>	<b>0.40</b>
Controles	130	64	IC95% = 0.4840-1.1267 $p = 0.1596$	<b>0.67</b>	<b>0.329</b>

#### Frecuencias Genotípicas

	GG	GT	TT		GG	GT + TT	GC*GT	TT
Casos	27 (0.30)	54 (0.60)	9 (0.10)	90	27	63	81	9
Controles	45 (0.46)	40 (0.41)	12 (0.12)	97	45	52	85	12
	72	94	21	187	OR = 0.4952 IC95% = 0.2712-0.9043 $p = 0.0222$		Modelo Recesivo OR = <b>1.2706</b> IC95% = 0.5082-3.1765 $p = 0.6085$	

#### Equilibrio de Hardy-Weinberg Casos(63)

	GG	GT	TT	Total	
Casos	27	54	9	90	
Esperados	32.4	43.2	14.4		$\chi^2 = 5.63$
Grupo afectado	Hz común	Heterocigotos	Hz Raro		Frec alelo p
Hz común	81	54	9		Frec alelo q
Heterocigotos	27	31.18	9		0.75
Hz Raro	27	54	27		0.63
					0.25
					0.5

#### Distribución de la Chi-cuadrada (1 grado de libertad)

Valor de P	0.05	0.01	0.005	0.001
Chi-cuadrada	3.84	6.63	7.88	10.83

#### Equilibrio de Hardy-Weinberg Controles

	GG	GT	TT	Total	
Controles	45	40	12	97	
Esperados	43.56	42.89	10.56		$\chi^2 = 0.44$
Grupo afectado	Hz común	Heterocigotos	Hz Raro		$p = 0.507$
Hz común	33.33	40	12		Frec alelo p
Heterocigotos	45	46.48	12		Frec alelo q
Hz Raro	45	40	8.89		0.63
					0.37
					0.66
					0.34

#### Distribución de la Chi-cuadrada (1 grado de libertad)

Valor de P	0.05	0.01	0.005	0.001
Chi-cuadrada	3.84	6.63	7.88	10.83

**Tabla 12. Frecuencias alélicas y genotípicas SNP rs1800012**  
**Frecuencias alélicas (Modelo multiplicativo)**

	Alelo G	Alelo T		GG + GT	GT + TT
Casos	172	8	OR= 1.2923	<b>0.955</b>	<b>0.044</b>
Controles	183	11	IC95% = 0.5078-3.2893	<b>0.943</b>	<b>0.056</b>
			p= 0.5905		

**Frecuencias genotípicas**

	GG	GT	TT	
Casos	82 (0.91)	8 (0.08)	0 (0.0)	90
Controles	86 (0.88)	11 (0.11)	0 (0.0)	97
	168	19	0	187

	GG	GT	TT		GG	GT + TT	GC*GT	TT
Casos	82 (0.91)	8 (0.08)	0 (0.0)	90	Modelo Dominante		Modelo Recesivo	
Controles	86 (0.88)	11 (0.11)	0 (0.0)	97	82	8	90	0
	168	19	0	187	<b>OR = 1.3110</b>		OR = 0.9282	
					IC95% = 0.5022-3.4229		IC95% = 0.0182-47.2723	
					p= 0.5802		p= 0.9704	

**Equilibrio de Hardy-Weinberg Casos**

	GG	GT	TT	Total	
Casos	82	8	0	90	
Esperados	82.18	7.64	0.18		$\chi^2 = 0.19$
Grupo afectado	Hz común	Heterocigotos	Hz Raro		Frec alelo p
Hz común	∞	8	0		NaN
Heterocigotos	82	0	0	1	0
Hz Raro	82	8	0.2	0.95	0.05

**Distribución de la Chi-cuadrada (1 grado de libertad)**

Valor de P	0.05	0.01	0.005	0.001
Chi-cuadrada	3.84	6.63	7.88	10.83

NaN: Not a number; no es un número.

**Equilibrio de Hardy-Weinberg Controles**

	GG	GT	TT	Total	
Controles	86	11	0	97	
Esperados	86.31	10.38	0.31		$\chi^2 = 0.35$
Grupo afectado	Hz común	Heterocigotos	Hz Raro		Frec alelo p
Hz común	∞	11	0		NaN
Heterocigotos	86	0	0	1	0
Hz Raro	86	11	0.35	0.94	0.06

**Distribución de la Chi-cuadrada (1 grado de libertad)**

Valor de P	0.05	0.01	0.005	0.001
Chi-cuadrada	3.84	6.63	7.88	10.83

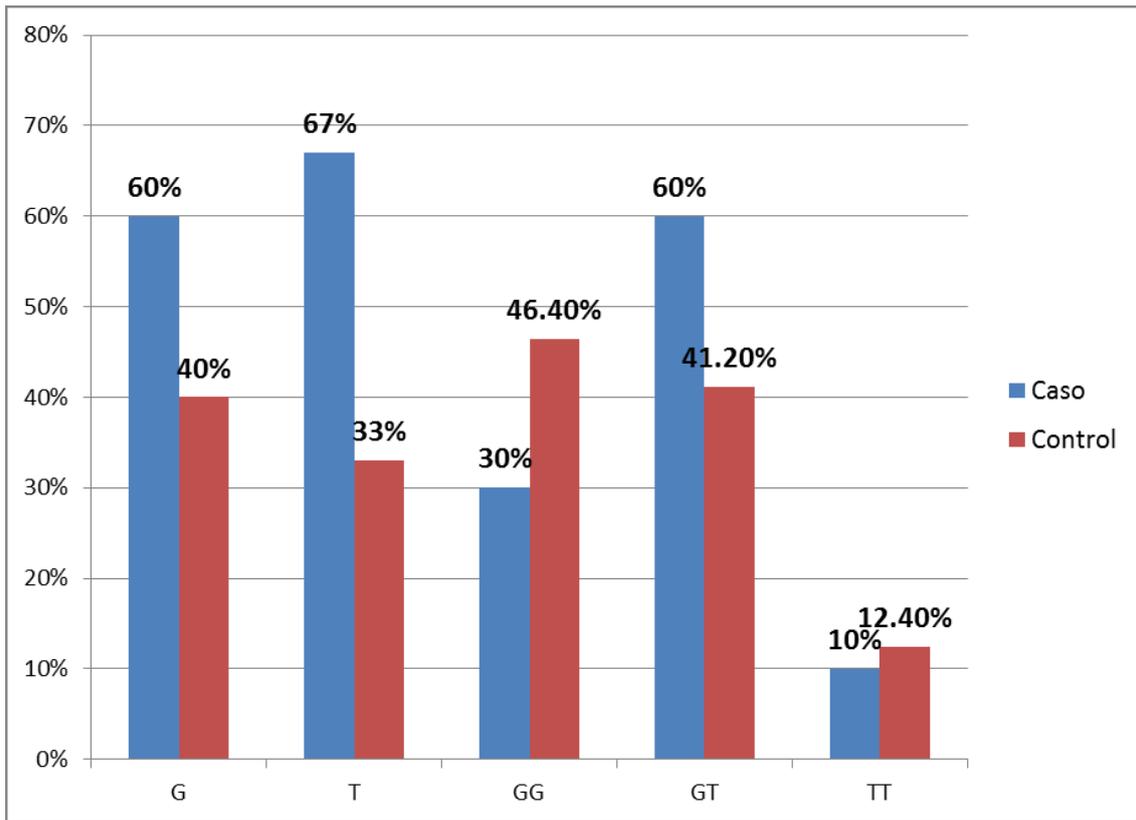
NaN: Not a number; no es un número.

**Tabla 13. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas en ambos grupos.**

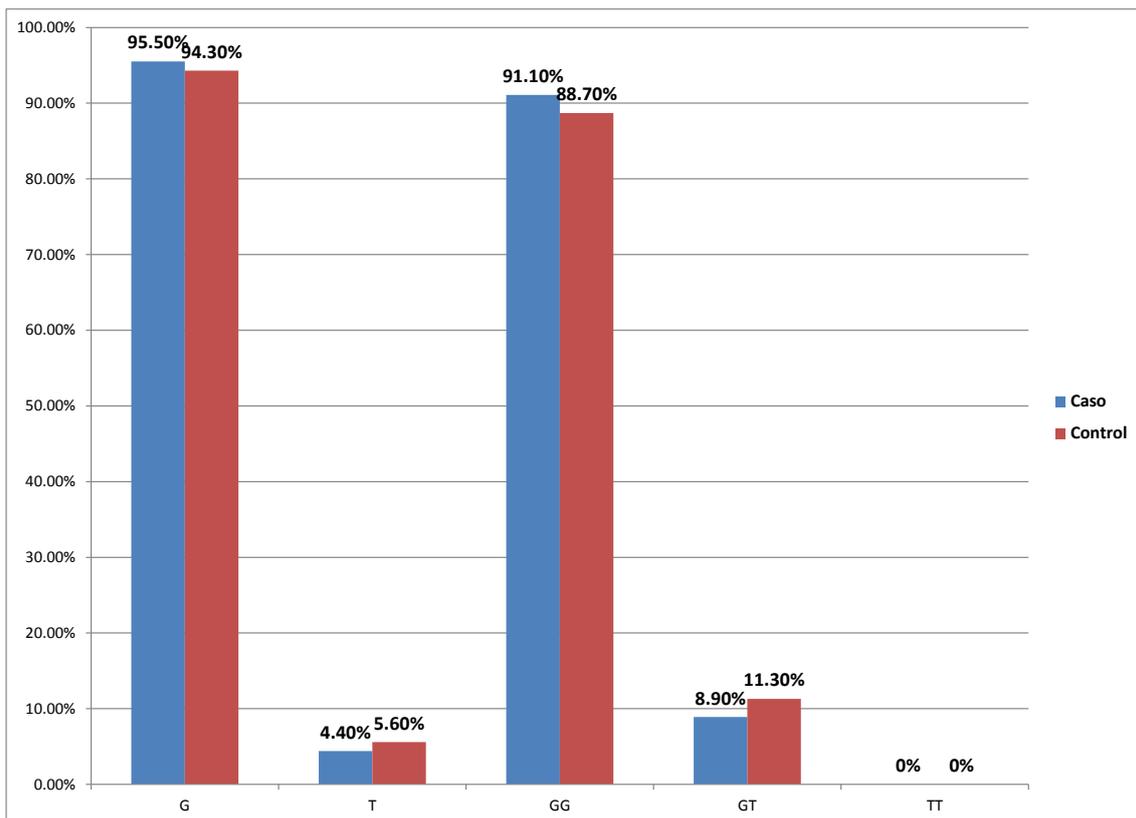
Frecuencias Alélicas			Frecuencias Genotípicas		
Casos	Controles	Comparación frecuencias casos vs controles	Casos	Controles	Comparación frecuencias casos vs controles
<b>SNP rs1107946</b>					
<b>G 60%</b> (N=108)	<b>G 67%</b> (N=130)	<b>G vs T</b>	<b>GG 30%</b> (N=27)	<b>GG 46%</b> (N=45)	<b>GG vs GT +TT</b>
<b>T 40%</b> (N=72)	<b>T 33%</b> (N=64)	$\chi^2 = 0.029$	<b>GT 60%</b> (N=54)	<b>GT 41%</b> (N=40)	$\chi^2 = 5.63$
		p= 0.1596	<b>TT 10 %</b> (N=9)	<b>TT 12%</b> (N=12)	p= <b>0.0177</b>
		OR (IC 95%) = 0.7385 (0.4840-1.1267)			OR (IC 95%) = 0.4952 (0.73-1.87)
					<b>GG +GT vs TT</b>
					$\chi^2 = 0.44$
					p= 0.507
					OR (IC 95%) = 1.2705 (0.56-2.31)
<b>SNP rs 1800012</b>					
<b>G 95.5%</b> (N=172)	<b>G 94.3%</b> (N=183)	<b>G vs T</b>	<b>GG 91%</b> (N=82)	<b>GG 88%</b> (N=86)	<b>GG vs GT +TT</b>
<b>T 4.4%</b> (N=8)	<b>T 5.6%</b> (N=11)	$\chi^2 = 0.223$	<b>GT 8%</b> (N=8)	<b>GT 11%</b> (N=11)	$\chi^2 = 0.19$
		p= 0.5905	<b>TT 0%</b> (N=0)	<b>TT 0%</b> (N=0)	p= 0.659
		OR (IC 95%) = 1.2923 (0.5078-3.2893)			OR (IC 95%)= 1.31 (0.67-2.39)
					<b>GG +GT vs TT</b>
					$\chi^2 = 0.35$
					p= 0.553
					OR (IC 95%) = NaN (0)

Las participantes se clasificaron en dos grupos: el grupo *casos* (n=90), y el grupo *controles* (n=97), de acuerdo a la presencia o ausencia de la variable independiente (fractura de radio distal), la cual se identificó mediante exploración física e historia clínica y confirmada a través de radiografías de la extremidad en dos proyecciones. Todas las fracturas fueron de baja energía y correspondieron a la clasificación de Fernández tipos I (doblamiento) y III (compresión de la superficie articular), las cuales se relacionaron con la cantidad de energía que se requirió para generar la falla en la continuidad ósea del radio distal.

**Gráfico 1. Frecuencias Alélicas y Genotípicas del SNP rs1107946.**



**Gráfico 2. Frecuencias Alélicas y Genotípicas del SNP rs1800012.**



Sabemos que existen diversos factores de riesgo modificables y no modificables relacionados que favorecen la presencia de OP y sus complicaciones, por esa razón se documentaron los más relevantes. La tabla 8 muestra los factores que se documentaron en ambos grupos de participantes.

**Tabla 8. Factores de Riesgo relacionados con OP en ambos grupos.**

Variable	Casos (n=90)			Controles (n=97)			Total (n=187)	
	N	%	Promedio/día	n	%	Promedio/día	n	%
<b>Ingesta de estrógenos</b>	18	20		28	29		46	24
<b>Ingesta de glucocorticoides</b>	4	4.4		4	4		8	4
<b>Antecedente personal de fractura</b>	29	32		17	18		46	24
<b>Antecedente Familiar de fractura</b>	35	38		30	31		65	35
- Padres	21	23		23	24		44	23
- Hermanos	16	18		11	11		27	14
- Hijos	6	6		1	1		7	3
<b>Ingesta de café</b>	Nd	nd		79	81	1.68 tazas/d	79	42
<b>Tabaquismo</b>	12	13	5.6 cigarrillos/d	10	10	6.7 cigarrillos/d	22	12
<b>Ingesta de Alcohol</b>	21	23		15	16		35	19

n: número, %: porcentaje, nd: no datos

Como se muestra en la tabla, se detectó un ligero aumento en la historia familiar [38% vs 31%;  $p=0.324$ , OR 1.2, IC 95% (0.848-1.865)] y personal [32% vs 18%;  $p<0.005$ , OR 3.5, IC 95%(2.574-4.894)] de fractura en los casos comparado con los controles.

Por otro lado, se investigó el historial personal y familiar de fracturas previas en los casos y los controles, los hallazgos se concentran en las tablas 9 y 10. En ellas se enlistan de acuerdo al sitio anatómico en el que ocurrieron. Se observó mayor historial de fracturas en los casos con relación a los controles (72 vs 52), por otro lado, se detectó una relación 4:1 en cuanto al antecedente de fracturas de muñeca entre casos y controles

**Tabla 9. Antecedente Personal de Fracturas Según la Región Anatómica**

Casos (n=90) Historia Previa de Fractura			Controles (n=97) Historia Previa de Fractura		
	Total	%	Total	%	
<b>Muñeca- Antebrazo</b>	8	<b>8.8</b>	0	<b>0</b>	
<b>Columna</b>	2	<b>2.2</b>	1	<b>2.1</b>	
<b>Cadera- Fémur</b>	5	<b>5.5</b>	0	<b>0</b>	
<b>Tobillo</b>	4	<b>4.4</b>	4	<b>4.1</b>	
<b>Otros sitios</b>	10	<b>12.2</b>	12	<b>12.4</b>	
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>32.2</b>	<b>17</b>	<b>17.5</b>	

**Tabla 10. Antecedente Familiar de Fracturas Según la Región Anatómica**

Casos (n=90) Historia Previa de Fractura			Controles (n=97) Historia Previa de Fractura		
	Total	%	Total	%	
<b>Muñeca- Antebrazo</b>	13	<b>14.4</b>	5	<b>5.1</b>	
<b>Columna</b>	1	<b>1.1</b>	2	<b>2.1</b>	
<b>Cadera- Fémur</b>	8	<b>8.8</b>	12	<b>12.4</b>	
<b>Tobillo</b>	4	<b>4.4</b>	6	<b>6.2</b>	
<b>Otros sitios</b>	11	<b>12.2</b>	9	<b>9.3</b>	
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>41.1</b>	<b>34</b>	<b>35.1</b>	

Dentro de los objetivos secundarios está realizar comparaciones del fenotipo con los valores de densidad ósea, sin embargo, no en todos los casos fue posible realizar la DMO, por la dificultad de realizarla tomando en cuenta sus condiciones generales tras la fractura, que no fue posible utilizar el densitómetro durante su estancia hospitalaria o que debutan con esa fractura. Únicamente el 72.2% de los casos (65 pacientes) cuentan con densitometría ósea. Sin embargo, el objetivo general del estudio se cumple ya que el rasgo fenotípico de interés es la fractura de radio distal y no la DMO. Aun así, en la Tabla 8 podemos observar el aumento de riesgo de la fractura con una disminución en el Z score y la DMO, con los OR respectivos.

**Tabla 8. Valores densitométricos en ambos grupos**

	Casos $\bar{X}$	Min-Max	Controles $\bar{X}$	Min-Max	OR (IC95%)	p
<b>DMO Cadera</b>	.675	.394	121.805	.74271		
<b>Z Score Cadera</b>	5.8	-4.1	-185.5	-1.145		
Osteoporosis	40	(-4.1 a -2.0)	0	0	287.1818 (17.1033-4822.065)	0.0001
Normal	27	(-1.9 a 1.0)	97	(-1.7 a 1.7)	1	
<b>DMO Lumbar</b>	.746	.546	145.489	.88175		
<b>Z Score Lumbar</b>	6.60	-4.60	-239.90	-1.5184		
Osteoporosis	58	(-4.6 a -2.0)	1	-2.0	500.9091 (63.0155-3981.715)	<0.0001
Normal	11	(-1.6 a 0.4)	95	-1.9 a 2.0	1	

Un Z-score por arriba de -2.0 es normal de acuerdo con la International Society for Clinical Densitometry (ISCD).  
Fuente: <http://nof.org/articles/743>

Por último, en este estudio de casos y controles se comparó la presencia del polimorfismo a cada factor de riesgo (DMO, edad, peso, talla, IMC, ingesta de estrógenos, ingesta de glucocorticoides, tabaquismo, consumo de café, historia familiar y personal de fracturas) de los casos con el de los controles. Con un modelo multivariado para controlar los posibles sesgos, utilizando el análisis de *covarianza* (ANCOVA), tomado un valor de P menor a 0.05 como estadísticamente significativo. Se mostrarán sólo los resultados con relevancia estadística.

Globalmente comparando sólo el genotipo GT del SNP rs1107946: 60% casos y 41.2% controles (contra GG/TT), el riesgo de GT para los casos es de 2.1 (IC95% 1.1-3.8, p = 0.01); sin embargo, nótese (tabla 11) que al dividir las por genotipos del rs1800012: en GG hasta 58.5% de los casos son portadoras GT del rs1107946 contra 44.2% GT de los controles (p = 0.06); lo cual contrasta con el genotipo GT del rs1800012 donde 75% de los casos son portadoras de GT del rs1107946 contra sólo 18.2% en los controles (p = 0.02). Comparando el riesgo del primer genotipo de 1.7 vs el del segundo de 13.5 el estadístico de Mantel-Haenszel ( $\chi^2 = 5.6$ , p = 0.017) indica claramente que la diferencia es muy significativa de lo cual se colige que las portadoras GT del 1800012 tienen mayor riesgo de ser casos, cuando son heterocigotas simultáneas (GT) del 1107946.

**Tabla 11. Análisis estratificado de casos-contróles por polimorfismos de los SNPs rs1107946 y rs1800012 involucrados.**

Genotipos rs1800012	Genotipos rs1107946	Casos	Contróles	Total	OR de GT por genotipo
<b>GG</b>	GT	48 (58.5%)	38 (44.2%)	86 (51.2%)	<b>1.7 (IC95% 0.9-3.2)</b>
	GG/TT	34 (41.5%)	48 (55.8%)	82 (48.8%)	
	Total	82	86	168	
<b>GT</b>	GT	6 (75%)	2 (18.2%)	8 (42.1%)	<b>13.5 (IC95% 1.4-123.7)</b>
	GG/TT	2 (25%)	9 (81.8%)	11 (57.9%)	
	Total	8	11	19	

**MH = 5.6 (p = 0.017)**

Además del genotipo GT del rs1107946 y de la edad, los casos difirieron de los controles en la DMO lumbar y de cadera así como en peso y talla. Los factores de riesgo asociados fueron antecedentes de fracturas en hijos, antecedentes personales de fracturas y sitio de las mismas; el consumo de alcohol y el antecedentes de fractura en hermanos tuvieron asociación importante pero sin ser significativos (Tabla 12).

**Tabla 12. Factores asociados a casos con fractura distal de radio en mujeres mayores de 40 años de edad.**

Factores	Casos	Contróles	p
<b>DMO cadera</b>	0.63 (0.10)	0.81 (0.08)	<b>0.0001 t de St</b>
<b>DMO lumbar</b>	0.72 (0.11)	0.99 (0.09)	<b>0.0001 t de St</b>
<b>Peso</b>	63.5 (12.7)	68.2 (10.8)	<b>0.007 t de St</b>
<b>Talla</b>	1.51 (0.06)	1.54 (0.06)	<b>0.0001 t de St</b>
<b>IMC</b>	27.7 (4.5)	28.6 (4.3)	0.19 t de St
<b>Estrógenos</b>	65 (78.3%)	69 (71.1%)	0.27 $\chi^2$
<b>Antecedente Familiar de Fractura</b>	35 (38.9%)	30 (30.9%)	0.25 $\chi^2$
<b>Antecedente Fractura Padres</b>	21 (23.3%)	23 (23.7%)	0.95 $\chi^2$
<b>Antecedente Fractura Hermanos</b>	12 (14.5%)	8 (8.2%)	0.18 $\chi^2$
<b>Antecedente Fractura Hijos</b>	6 (7.2%)	1 (1.0%)	<b>0.03 E. de Fisher</b>
<b>Antecedente Personal de Fractura</b>	82 (98.8%)	27 (27.8%)	<b>0.0001 <math>\chi^2</math></b>
<b>Sitio (Muñeca)</b>	82 (91.1%)	14 (14.4%)	<b>0.0001 <math>\chi^2</math></b>
<b>Tabaquismo positivo</b>	12 (13.3%)	10 (10.3%)	0.52 $\chi^2$
<b>Uso de Corticoesteroides</b>	4 (4.8%)	4 (4.1%)	0.55 $\chi^2$
<b>Consumo de Alcohol</b>	21 (25.3%)	15 (15.5%)	<b>0.10 <math>\chi^2</math></b>

**DMO: Densidad Mineral ósea**

### **Análisis intra-casos.**

Correlaciones: la edad de los casos estuvo negativamente correlacionada con todas las medidas antropométricas y de DMO: así edad con peso corporal  $r = -0.321$  ( $p = 0.003$ ), con talla  $r = -0.277$  ( $p = 0.012$ ), con IMC  $r = -0.321$  ( $p = 0.004$ ), con DMO cadera  $r = -0.402$  ( $p = 0.001$ ) y con DMO lumbar  $r = -0.247$  ( $p = 0.04$ ). Por otra parte, las medidas antropométricas correlacionaron entre sí del mismo modo que la DMO de cadera con la DMO lumbar. Cabe destacar que sólo talla no correlacionó con DMO de cadera pero si lo hizo positivamente con la DMO lumbar con  $r = 0.370$  ( $p = 0.002$ ).

Factores asociados dentro de los casos: el polimorfismo GT del rs1107946 está asociado al sitio de fractura de los hermanos ya que en aquellas con la presencia de GT el sitio de fractura de los hermanos fue muñeca/cadera en 9.3% vs sólo 2.8% de aquellas sin GT; en contraste, las que no tuvieron GT tuvieron mayor proporción de hermanos con fractura en otros sitios diferentes a muñeca/cadera (13.9%), ello vs sólo 1.9% en las que sí tienen GT ( $p = 0.04$ ). Así mismo, la presencia de GT en el rs1107946 se asoció con la falta de uso de corticoesteroides ( $p = 0.02$ ) ningún caso con GT usó corticoesteroides contra 4 casos (11.8%) que si los usaron con GG o TT.

Por otra parte, aun cuando la asociación no fue significativa ( $p = 0.08$ ), de todas maneras fue importante entre consumo de alcohol y ausencia de GT, 35.3% de aquellas sin GT consumían alcohol contra sólo 18.4% en aquellas con GT.

El genotipo GT del rs1800012 también estuvo asociado a fracturas de muñeca/cadera en hermanos, mientras que GG lo estuvo mayormente a fractura en hermanos en otros lugares del cuerpo ( $p = 0.07$ ). Un hallazgo interesante es que las portadoras TT del rs1107946 tuvieron  $1.44 \pm 0.10$  m de talla contra  $1.50 \pm 0.06$  m de las portadoras GT y  $1.53 \pm 0.04$  de aquellas con GG ( $p = 0.005$  análisis de varianza) las portadoras del genotipo TT tienen significativamente menor talla.

### **Análisis intra-controles.**

Correlaciones: en los controles la edad única y exclusivamente correlacionó negativamente con la DMO de cadera con  $r = -0.348$  ( $p = 0.0001$ ), a su vez la DMO de cadera correlacionó con la DMO lumbar  $r = 0.284$  ( $p = 0.005$ ); mientras que la DMO lumbar correlacionó con la talla  $r = 0.206$  ( $p = 0.04$ ), obviamente las medidas antropométricas correlacionaron intensamente entre sí como cabría esperar.

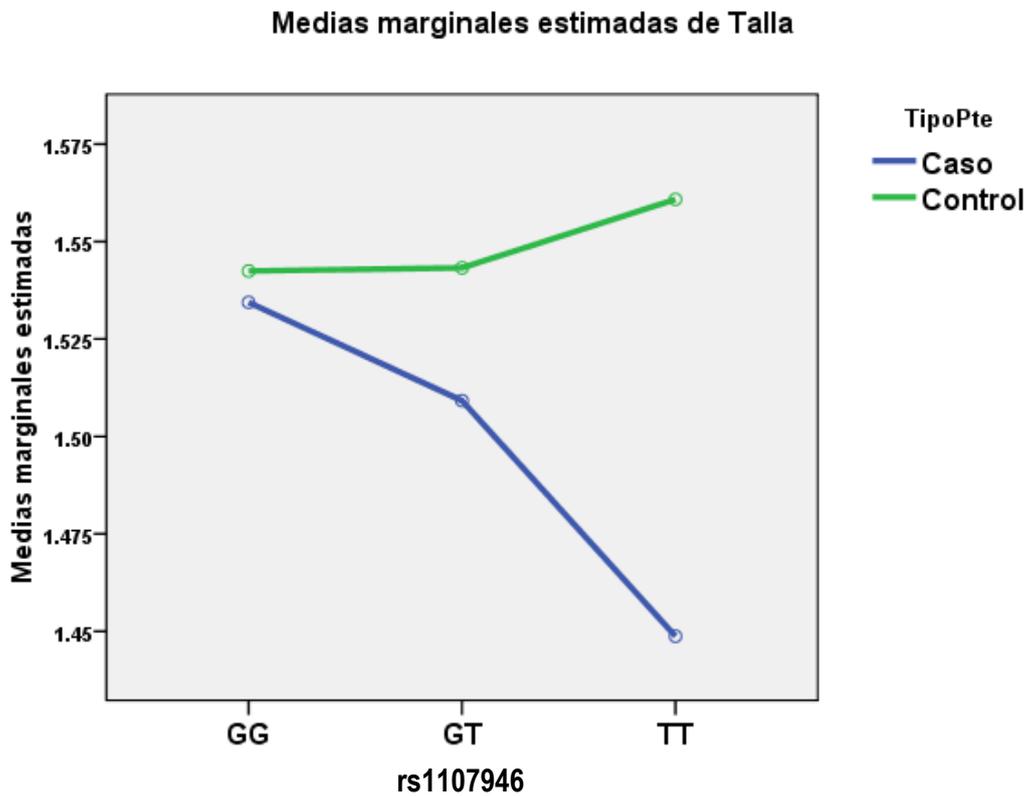
Factores asociados dentro de los controles: entre las portadoras del genotipo TT más de la mitad (58.3%) eran consumidoras de estrógenos contra 30% de aquellas con GT y 20% con GG ( $p = 0.03$ ). Otra asociación significativa dentro de los controles fueron los antecedentes personales de fractura con la presencia del genotipo GT del rs1107946, el 40% de las portadoras del genotipo GT refirieron antecedentes personales de fracturas contra sólo 19.3% de las GG o TT ( $p = 0.02$ ). No se observaron otras asociaciones significativas entre los controles.

Ahora bien al contrario del hallazgo sobre la asociación de la talla con los genotipos del rs1107946 observada en los casos, en los controles las portadoras TT del rs1107946 tuvieron la mayor talla con  $1.56 \pm 0.06$  m contra  $1.54 \pm 0.06$  m de las portadoras de GT y  $1.54 \pm 0.05$  de aquellas con GG ( $p = 0.62$  análisis de varianza): según genotipos no hay diferencia fenotípica en la talla dentro de los controles.

### **Análisis multivariado de casos contra controles.**

Al comparar talla entre casos y controles según los genotipos del rs1107946 se observa una fuerte interacción significativa, con  $p = 0.006$  (gráfico 3): si se comparan casos vs controles portadores de GG la talla promedio es casi igual con  $1.53 \pm 0.04$  m vs  $1.54 \pm 0.05$  m respectivamente ( $p = 0.53$ ); pero entre las portadoras de GT los casos sólo tuvieron  $1.50 \pm 0.06$  m de talla contra  $1.54 \pm 0.06$  m de los controles ( $p = 0.01$ ); sin embargo, entre las portadoras de TT los casos lindaron en  $1.44 \pm 0.10$  m contra  $1.56 \pm 0.06$  m de los controles ( $p = 0.009$ ). Nótese que mientras en los controles la talla se eleva al pasar de GG a GT y TT, en los casos sucede totalmente al contrario.

**Gráfico 3. Talla entre casos y controles por polimorfismos del rs1107946**



Empero, la talla puede estar confundida con los demás datos antropométricos, la edad y las DMO de cadera y lumbar al asociarse con los polimorfismos del rs1107946. Para visualizar las relaciones veamos el conjunto de los datos (tabla 13).

**Tabla 13. Promedios medidas antropométricas y DMO entre casos y controles según polimorfismos del rs1107946.**

Variable	Polimorfismo	Casos	Controles	p Entre grupos
Edad	GG	64.8 (9.9)	64.1 (9.1)	<b>0.74</b>
	GT	67.2 (11.8)	61.6 (8.3)	0.014
	TT	67.1 (10.1)	60.7 (6.5)	<b>0.09</b>
	p Intra grupo	0.67	0.29	
Talla	GG	1.53 (0.04)	1.54 (0.05)	<b>0.53</b>
	GT	1.50 (0.06)	1.54 (0.06)	0.01
	TT	1.44 (0.10)	1.56 (0.06)	0.009
	p Intra grupo	<b>0.005</b>	0.62	
Peso	GG	63.2 (11.6)	67.8 (11.1)	<b>0.10</b>
	GT	64.5 (13.3)	68.7 (11.0)	<b>0.11</b>
	TT	57.8 (11.8)	68.3 (9.9)	0.04
	p Intra grupo	0.38	0.93	
DMO lumbar	GG	0.73 (0.09)	0.98 (0.09)	0.0001
	GT	0.74 (0.12)	1.00 (0.09)	0.0001
	TT	0.66 (0.07)	0.98 (0.08)	0.0001
	p Intra grupo	0.21	0.52	

Variable	Polimorfismo	Casos	Controles	p Entre grupos
DMO cadera	GG	0.66 (0.09)	0.81 (0.08)	0.0001
	GT	0.62 (0.10)	0.81 (0.09)	0.0001
	TT	0.59 (0.06)	0.81 (0.05)	0.0001
	p Intra grupo	0.12	0.99	

Al aplicar regresión logística binaria no condicional el modelo (por método de Wald hacia atrás) excluyó edad, talla y peso por ser colineales y, dejando sólo DMO de cadera y lumbar más los genotipos del rs1107946 en el que GG se toma como 0 por ser el de menor riesgo luego TT es 1 y GT es 2 por ser el de mayor riesgo lo cual quiere decir que en la tabla de regresión las OR de los genotipos se interpretan diciendo que comparado con GG las portadoras de GT tienen 4.8 veces más riesgo de pertenecer al grupo de casos y TT comparado con GG es de protección ya que es más probable que esté presente en los controles en mayor medida que en los casos. Esta primera tabla de la regresión es tomando en cuenta los tres polimorfismos:

**Tabla 14. Variables en la ecuación**

		B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
Paso 1(a)	DMO Cadera	-10.119	4.351	.020	.000	.000	.204
	DMO Lumbar	-25.237	5.721	.000	.000	.000	.000
	GEN1107946			.102			
	TT (1)	-.757	1.705	.657	.469	.017	13.269
	GT (2)	1.587	.798	.047	4.889	1.023	23.352
	Constante	28.410	5.511	.000			

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CaderaDMO, LumbarDMO, GEN1107946BIS.

Esta segunda tabla es tomando en cuenta GT contra los otros dos como GG/TT: en esta situación los casos tienen 5.2 veces más riesgo de portar el GT; obviamente para la DMO la protección es al estar aumentada, por eso para cadera OR = 0.0-0.18 (p = 0.019).

**Tabla 15. Variables en la ecuación**

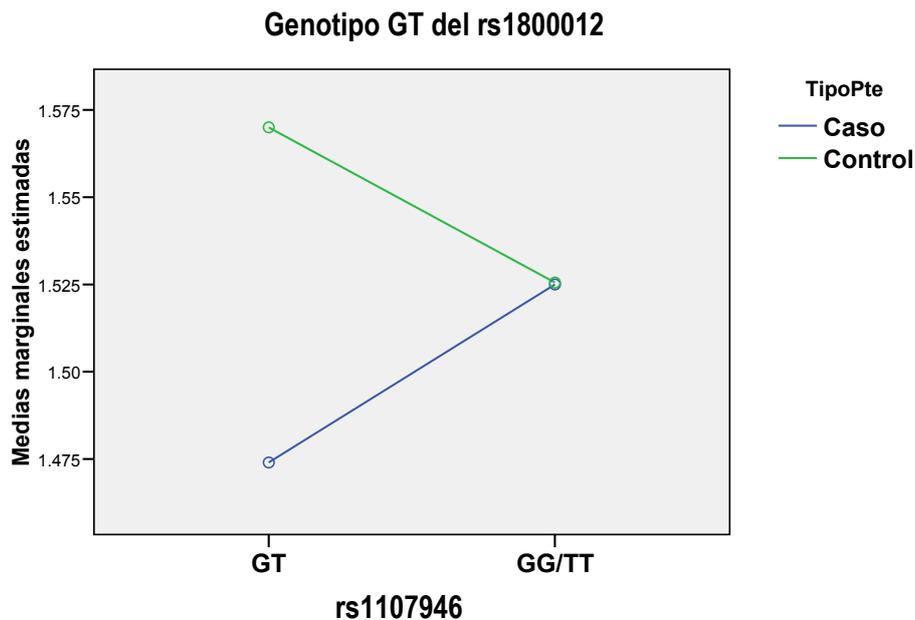
		B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
Paso 1(a)	DMO Cadera	-10.237	4.369	.019	.000	.000	.187
	DMO Lumbar	-25.174	5.706	.000	.000	.000	.000
	GT (1)	1.666	.780	.033	5.291	1.147	24.410
	Constante	28.361	5.535	.000			

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CaderaDMO, LumbarDMO, polimorf2.

En consecuencia quiere decir que, en efecto, las portadoras del genotipo GT tienen mayor riesgo y a la vez poseen menor DMO de cadera pero sobre todo menor DMO lumbar. Obviamente se debe tomar en cuenta que las variables confundidas ahí están actuando: es decir que los casos se caracterizan por tener menor talla, menor peso y menor DMO especialmente cuando son portadoras del GT; resulta que si tienen GG en el rs1800012 los casos se caracterizan por tallas significativamente más bajas que los controles tanto las que tienen GT ( $p = 0.04$ ) o GG/TT ( $p = 0.012$ ) del rs1107946.

En el gráfico 4, en el que resulta que cuando ambos polimorfismos comparten el genotipo GT al mismo tiempo, los casos son de talla muy baja y los controles no ( $p = 0.07$ ); en cambio, si tienen GT rs1800012 y GG/TT rs1107946 simultáneos, los casos tienen exactamente la misma talla que los controles ( $p = 0.99$ ), pero mientras en los casos se observa una talla mayor que sus pares con GT rs1107946, en los controles es al revés y los de GG/TT tienen menor talla que sus pares con GT rs1107946.

**Gráfico 4. Relación de la talla baja de los casos con genotipo GT, en comparación a los controles GT y a los individuos GG o TT sin importar el grupo.**



Todas las demás variables cualitativas no contribuyeron al modelo, aún con el ajuste el IMC se mostró muy poco sensible a las variaciones tan espectaculares que se observan por separado con la talla o el peso.

## Discusión

La OP primaria representa en la actualidad uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo y dado el aumento en la esperanza de vida de las poblaciones se espera un incremento en su frecuencia y por supuesto en la frecuencia de sus complicaciones ya que se trata de una entidad con una evolución crónica y degenerativa.<sup>(25)</sup>

Esta enfermedad en su forma primaria presenta un origen multifactorial y poligénico,<sup>(42)</sup> por otro lado, desde hace varias décadas, múltiples y variadas investigaciones han explorado la magnitud del componente genético de la OP, para este fin se han desarrollado estudios de concordancia en gemelos, de adopción, de factores de riesgo en poblaciones cautivas, análisis de ligamiento y más recientemente estudios de asociación genética entre rasgos genéticos específicos (polimorfismos) y el fenotipo osteoporótico. De tal forma que, el análisis integral de los resultados de las investigaciones sugieren que la heredabilidad de la DMO oscila entre el 40-70% en columna, entre 70-85% en cadera y en muñeca entre 50-60%, mientras que, estudios densitométricos en gemelos monocigotos (MC) y dicigotos (DC) han revelado que la concordancia de la DMO de columna vertebral y cuello femoral es mayor (6-8:1) en gemelos MC que en gemelos DC, en este mismo sentido, se ha estimado que la heredabilidad de las fracturas por sí misma oscila entre 25-35%. Los análisis familiares son otro tipo de investigaciones que han aportado datos interesantes, se ha reportado historia familiar de fracturas de baja energía hasta en el 40% de los pacientes con fracturas relacionadas con OP, sin olvidar que las historias personal y familiar de fracturas representa uno de los factores de riesgo mayores en esta enfermedad así como en el riesgo de ocurrencia de fracturas.<sup>(43-53)</sup>

Definitivamente, la complicación más común y costosa de la OP son las fracturas, las más frecuentes son las de columna vertebral y radio distal, sin embargo, las de cadera son más graves, dolorosas, costosas y generan una gran discapacidad por lo que la capacidad de detectar y tratar la OP tras una fractura de radio distal puede permitir prevenir las fracturas más graves y disminuir por ende su incidencia.<sup>(2,6,33)</sup>

Indudablemente, el fenotipo óseo se encuentra bajo una gran influencia de los factores genéticos, de hecho, la cantidad de genes implicados en el control genético de la DMO es considerable, entre ellos tenemos aquellos que codifican para proteínas estructurales, factores de crecimiento importantes para el hueso, sus receptores, hormonas y sus receptores, genes específicos de osteoblastogénesis y osteoclastogénesis, incluso genes relacionados con cáncer, entre otros (Tabla 14).<sup>(4,42)</sup>

Es bien conocido que la diversidad étnica de las poblaciones latinas plantea desafíos para los estudios genéticos de asociación como el nuestro. En México se conocen más de 60 grupo amerindios y una historia compleja de mestizaje, ambos factores intervienen en la heterogeneidad entre y al interior de los mestizos mexicanos de diferentes regiones del país. Esto puede afectar los resultados dando falsos positivos si no se excluyen los individuos con diferencias de ancestría desde el diseño del estudio, lo cual hemos intentado minimizar con el cuestionario aplicado durante el proceso de selección; sin embargo esto mismo es una limitante ya que una gran exclusión puede hacer poco práctico el estudio haciéndolo poco representativo de la población mexicana, pues los mestizos presentan notables diferencias individuales en constituciones ancestrales.<sup>(64)</sup> Nuestro estudio ayuda a mejorar el análisis de marcadores genéticos conocidos en población mexicana, buscando bases genéticas de una enfermedad compleja muy común y con gran repercusión clínica.

Uno de los genes más estudiados con relación a la OP es el gen *COL1A1*,<sup>(62,65-67)</sup> ya que se trata del gen que codifica para la proteína estructural más abundante del hueso, por lo que, precisamente ésta investigación comprendió el estudio de 187 mujeres mexicanas mayores de 40 años, 90 con fractura de radio distal y el resto sin antecedente de ésta lesión.

Como se puede observar en los resultados el promedio de edad en ambos grupos es muy similar, 66 años en los casos contra 62 de los controles, lo que revela que si bien la OP se considera una enfermedad crónico-degenerativa, las fracturas de radio distal son más comunes en mujeres más jóvenes si las comparamos con las mujeres que presentan fracturas de cadera, las cuales suelen ser de mayor edad. Es muy

importante reconocer que una de las dificultades de los estudios de casos y controles radica en la disponibilidad de controles “sanos”, sobre todo cuando se aborda el estudio de enfermedades crónico degenerativas y relacionadas con condiciones adversas propias del estilo de vida actual.

Con lo que respecta a la historia personal y familiar de fracturas, en la muestra de casos y controles analizada se detectó que la historia personal de fracturas previas o bien la historia familiar de estas lesiones representa tal y como se ha informado en la literatura un factor de riesgo mayor para la presencia de OP y de fracturas en radio distal y cadera.

El análisis molecular mostró lo siguiente; la variación rs1107946: el análisis de los alelos mostró una tendencia mayor del alelo T en los casos con relación a los controles, mientras que el alelo G fue más común en los controles, tal y como se aprecia en la tabla 11. En la misma tabla puede observarse una frecuencia mayor del genotipo GT en los casos y los genotipos GG y TT fueron más frecuentes en los controles. Con lo que respecta al análisis del polimorfismo identificado con el rs1800012 se encontró una frecuencia discretamente mayor de los alelos G y T en los controles con relación a los casos, mientras que el análisis de genotipos mostró una mayor presencia de GG y GT en los controles con respecto a los casos, cabe señalar que en ninguno de los grupos se detectó presencia del genotipo TT. Finalmente, estos resultados muestran sólo discretas tendencias en las frecuencias alélicas y genotípicas ya señaladas, no pueden considerarse concluyentes, de hecho, se contempla analizar un número mayor de casos y de controles para confirmar las tendencias señaladas o bien para descartarlas. En la tabla 14 se muestran los resultados de algunas investigaciones realizadas con éstas y otras variantes del gen *COL1A1*, en ellas apreciamos que se incluyeron un número mayor de polimorfismos y se realizaron análisis de haplotipos, sugiriendo ya algunas asociaciones en otras poblaciones. Cabe destacar que éste grupo de investigación informó ya una posible asociación entre el polimorfismo rs1800012 y la presencia de OP de columna vertebral en mujeres mexicanas, ésta misma variante se ha asociado con OP de cadera y columna en mujeres españolas.

**Tabla 14. Investigaciones previas relacionadas con polimorfismos en el gen COL1A1, incluyendo los explorados en ésta investigación (rs1107946 y rs1800012).**

Polimorfismo	Localización	Resultado	Referencia
<b>G/T (+1245)</b>	Intrón 1 rs1800012	Baja DMO en cadera y columna con haplotipo -1997G/-1663 delT/+1245T e incremento de la DMO para el haplotipo -1997T/-1663 insT/+1245G sólo en columna en mujeres inglesas [Stewart et al.] <sup>(65)</sup>	Stewart T, Jin H, McGuigan F, Albagha O, Garcia-Giralt N, Bassiti A. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COL1A1 gene regulate bone mineral density in women. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91:3575–83.
		Asociado con baja calidad ósea e incremento en el riesgo de fractura de cadera en mujeres y hombres ingleses [Jin et al.] <sup>(66)</sup>	Jin H, Stewart T, Vant Hof R, Reid D, Aspden R, Ralston S. A rare haplotype in the upstream regulatory region of COL1A1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;24:448–54.
		Asociado con osteoporosis y baja DMO de columna lumbar en mujeres mexicanas. [Falcón et al.] <sup>(65)</sup>	Falcón-Ramírez E, Casas-Ávila L, Miranda A, Díez P, Castro C, Rubio J, et al. Sp1 polymorphism in collagen I a1 gene is associated with osteoporosis in lumbar spine of Mexican women. <i>Mol Biol Rep.</i> 2011;38:2987–92.
		Haplotipo -1997G/-1663 insT/+1245T, asociado con fractura de cadera en españoles de ambos sexos [Kiel et al.] <sup>(67)</sup>	Kiel D, Demissie S, Dupuis J, Lunetta K, Murabito J, Karasik D. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. <i>BMC Med Genet.</i> 2007;8(Suppl):1–14.

Polimorfismo	Localización	Resultado	Referencia
<b>G/T (+1997)</b>	Promotor rs1107946	Baja DMO en cadera y columna con haplotipo -1997G/-1663 delT/+1245T e incremento de la DMO para el haplotipo -1997T/-1663 insT/+1245G sólo en columna en mujeres inglesas [Stewart et al.] <sup>(65)</sup>	Stewart T, Jin H, McGuigan F, Albagha O, Garcia-Giralt N, Bassiti A. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COLIA1 gene regulate bone mineral density in women. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91:3575–83.
		El haplotipo -1997T/-1663 delT/+1245T incrementa el riesgo de fractura en cadera en hombres y mujeres del Reino Unido [Jin et al.] <sup>(66)</sup>	Jin H, Stewart T, Vant Hof R, Reid D, Aspden R, Ralston S. A rare haplotype in the upstream regulatory region of COLIA1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;24:448–54.
		Como haplotipo -1997G/-1663 insT/+1245T se asocia con fractura de cadera en mujeres y hombres españoles [Kiel et al.] <sup>(67)</sup>	Kiel D, Demissie S, Dupuis J, Lunetta K, Murabito J, Karasik D. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. <i>BMC Med Genet.</i> 2007;8(Suppl):1–14.
<b>Ins/del T (-1663)</b>	Promotor rs24122980	Asociado con baja DMO en cadera y columna en mujeres inglesas [Stewart et al.] <sup>(65)</sup>	Stewart T, Jin H, McGuigan F, Albagha O, Garcia-Giralt N, Bassiti A. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COLIA1 gene regulate bone mineral density in women. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91:3575–83.

Polimorfismo	Localización	Resultado	Referencia
		Se asoció con baja calidad ósea e incremento en el riesgo de fractura de cadera, en mujeres y hombres ingleses [Jin et al.] <sup>(66)</sup>	in H, Stewart T, Vant Hof R, Reid D, Aspden R, Ralston S. A rare haplotype in the upstream regulatory region of COLIA1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;24:448–54.
		El haplotipo -1997G/-1663 insT/+ 1245T se asocia con fractura de cadera en mujeres y hombres españoles [Kiel et al.] <sup>(67)</sup>	Kiel D, Demissie S, Dupuis J, Lunetta K, Murabito J, Karasik D. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. <i>BMC Med Genet.</i> 2007;8(Suppl):1–14.
<b>C/A</b>	Intrón 11 rs2075555	Asociado con el ancho del cuello femoral en mujeres de EE. UU. [Kiel et al.] <sup>(67)</sup>	Kiel D, Demissie S, Dupuis J, Lunetta K, Murabito J, Karasik D. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. <i>BMC Med Genet.</i> 2007;8(Suppl):1–14.

Es importante aclarar que esta investigación tiene un carácter preliminar, sabemos que los estudios que pretenden asociar rasgos genotípicos (polimorfismos) con fenotípicos, como es en éste caso la presencia de fractura de radio distal deben someterse a varias consideraciones, entre las que destacan la importancia de una adecuada y cuidadosa selección de los casos y los controles, buen cálculo del tamaño de muestra, control de variables confusoras y contemplar la ancestría génica y heterogeneidad de las poblaciones.

Finalmente, los estudios de asociación pretenden identificar y asociar cambios características génicas precisas con rasgos fenotípicos, en nuestro caso, consideramos que identificar perfiles de riesgo de nuestra población con relación a la OP y sus complicaciones como son las fracturas, podrá facilitarnos las estrategias adecuadas para detectar tempranamente a la población con mayor riesgo de presentarlas y si bien los rasgos genéticos se consideran “factores no modificables”, podrá incidirse más tempranamente sobre los factores susceptibles de modificación.

## Bibliografía

1. Keita I, Perren S. Biology and biomechanics in bone healing. In: Rüedi T, Buckley R, Moran C, editors. *AO Principles of Fracture Management, Volume 1*. 2nd ed. New York, N.Y.: AO Publishing; 2007. p. 9–32.
2. Nevitt M. Osteoporosis. A. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Klippel J, Crofford L, Stone J, Weyland C, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2001. p. 511–8.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Techn Rep Ser*. 1994;843:1–129.
4. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Elsevier Ltd; 2008;22(5):723–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.08.007>
5. Kreder H, Hanel D, McKee M, Jupiter J, McGilivray G, Swiontkowski M. Consistency of AO fracture classification for the distal radius. *J Bone Jt Surg Br*. 1996;78:726–31.
6. Cooper C, Melton L. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 419–34.
7. Court-Brown CM, Clement ND, Duckworth a. D, Aitken S, Biant LC, McQueen MM. The spectrum of fractures in the elderly. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2014 Mar 4];96-B(3):366–72. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/cgi/doi/10.1302/0301-620X.96B3.33316>
8. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(1254-1259).
9. Informe Anual de Actividades 2011. México, D.F.; 2011.
10. Owen R, Melton L, Johnson K, Ilstrup D, Riggs B. Incidence of Colles' fracture in a North American community. *Am J Public Heal*. 1982;72:605–7.
11. Colles A. Historical paper on the fracture of the carpal extremity of the radius [1814]. *Injury*. 1970;2:48–50.
12. Handoll H, Madhok R. Surgical interventions for treating distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD003209.
13. Falch J. Epidemiology of fractures of the distal forearm in Oslo, Norway. *Acta Orthop Scand*. 1983;54(2):291–5.
14. Bogroch et al. The osteoporosis needs patients with wrist fracture. *J Orthop Trauma*. 2008;22(8).

15. Rozental TD, Branas CC, Bozentka DJ, Beredjiklian PK. Survival Among Elderly Patients After Fractures of the Distal Radius. *J Hand Surg.* 2002;27A:948–52.
16. Lafontaine M, Hardy D, Delince P. Stability assessment of distal radius fractures. *Injury.* 1989;20(4):208–10.
17. Nesbitt K, Failla J, Les C. Assessment of instability factors in adult distal radius fractures. *J Hand Surg.* 2004;29A:1128–38.
18. MacKenney P, McQueen M, R E. Prediction of instability in distal radius fractures. *J Bone Jt Surg Am.* 2006;88A:1944–51.
19. Fernández D. Distal radius fracture: the rationale of a classification. *Chir Main.* 2001;20(6):411–25.
20. Kettler M, Kuhn V, Schieker M, Melone C. Do we need to include osteoporosis in today's classification of distal radius fractures? *J Orthop Trauma.* 2008;22(8 Suppl):S79–82.
21. Mundy G. Bone remodeling. In: Favus M, editor. *Primer on the Metabolic Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 30–7.
22. Suva L, Gaddy D, Perrien D, Thomas R, Findlay D. Regulation of bone mass by mechanical loading: microarchitecture and genetics. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3(2):46–51.
23. Delezé De Lona M, Aguirre A, Calva F. The prevalence of osteoporosis and osteopenia in DEXA in an apparently healthy Mexican population. A multicenter study. *Arthritis Rheum.* 1998;40:s41–43.
24. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw G. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Interference from a cross-sectional model. *J Clin Invest.* 1994;93:799–808.
25. Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral. Consenso Mexicano de osteoporosis. *Rev Invest Clin.* 2001;53:469–95.
26. Delezé De Lona M. Osteoporosis. Magnitud del problema en México y a nivel mundial. *Climaterio.* 1998;1:141–6.
27. Rubin M, Schussheim D, Kulak C, Kurland E, Rosen C, Bilezikian J, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2004;6:812–8.
28. Templeton K. Secondary osteoporosis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(17):475–86.
29. Kelman A, Lane N. The management of secondary osteoporosis. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2005;19(6):1021–37.
30. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359(9320):1841–50.

31. Poole K, Reeve J. Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(6):612–7.
32. Lane J, Rusell L, Khan S. Osteoporosis. *Clin Orthop*. 2000;372:139–50.
33. Melton L, Thamer M, Ray N, Chan J, Chesnut C, Einhorn T, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the national osteoporosis foundation. *J Bone Min Res*. 1997;12:16–23.
34. Johnell O, Kannis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16:S3–7.
35. Lindsay R, Meunier P. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int*. 1998;8:S1–8.
36. Elliot V, Bogoch E, Jamal S, Beaton D. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004;15:767–78.
37. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report series 843. Geneva; 1994.
38. Kanterewicz E, Yañez A, Pérez-Pons A, Codony I, Del Rio L, Díez-Pérez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13:824–8.
39. Hung L, Wu H, Leung P, Qin L. Low BMD is a risk factor for low-energy Colles' fractures in women before and after menopause. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;435:219–25.
40. Court-Brown C, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review. *Injury*. 2006;37:691–7.
41. Bindra RM. Commentary & Perspective on "Association Between Decreased Bone Mineral Density and Severity of Distal Radial Fractures" by Robert A.E. Clayton, BSc(Hons), MBChB(Hons), FRCSEd(Tr&Orth), et al. *J Bone Jt Surg Am*. 2009;91:613–9.
42. Stewart T, Ralston S. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol*. 2000;166:235–45.
43. Gueguen R, Jouanny P. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Min Res*. 1995;10:2017–22.
44. Arden N, Baker J, Hogg C. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study postmenopausal twins. *J Bone Min Res*. 1996;11:530–4.
45. Kelly P, Nguyen T, Hopper J. Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Min Res*. 1993;8:11–7.

46. Kaprio J, Rimpela A. Common genetic influences on BMI and age menarche. *Hum Biol.* 1995;67:739–53.
47. Slemenda C, Tuner C. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2000;6:178–82.
48. Deng H, Chen W. Genetic determination of colles fracture and diferential bone mass in women with Colles' fracture. *J Bone Min Res.* 2000;15:1243–52.
49. Macgregor A, Sneider H. Genetic factors and osteoporotic fractures in ederly people. *BMJ.* 2000;320:1669–70.
50. Gennari L, Brandy M. Genetics of male osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:200–4.
51. Andrew T, McGregor A. Genes and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2:79–89.
52. Valdés-Flores M, Casas-Ávila L, Falcón-Ramírez E, Ponce-de-León-Suárez V. Aspectos Genéticos de la Osteoporosis. *Rev Invest Clin.* 2012;64(3):294–307.
53. Li W, Hou S, Yu B. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet.* 2010;127:249–85.
54. Rigo R. Estudio de magnitudes bioquímicas y polimorfismos genéticos en la evolución ósea del hiperparatiroidismo primario tras paratiroidectomía. *Universitat de Barcelona;* 2008.
55. Falcón-Ramírez E, Casas-Ávila L, Miranda A, Díez P, Castro C, Rubio J, et al. Sp1 polymorphism in collagen I a1 gene is associated with osteoporosis in lumbar spine of Mexican women. *Mol Biol Rep.* 2011;38:2987–92.
56. Liu Y, Liu Y, Recker R, Deng H. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol.* 2003;177(2):147–96.
57. Gomez R, Magaña J, Cisneros B, Perez-Salazar E, Faugeron S, Veliz D, et al. Association of the estrogen receptor alfa gene polymorphisms with osteoporosis in the Mexican Population. *Clin Genet.* 2007;72:574–81.
58. Magaña J, Gómez M, Cisneros B, Casas L, Suastegui G, Diez M, et al. Association of the calcitonin gene (CA) polymorphism with bone mineral density in osteoporotic Mexican women. *Clin Genet.* 2006;70(5):402–8.
59. Raabe TDPD, Roscher AAMD. International Museum of Surgical Science [Internet]. *SURGICOGENOMICS. Genes and stem cells in surgery.* 2012 [cited 2104 Mar 5]. Available from: <https://www.imss.org/newexhibits.htm>
60. Hatoum IJ, Greenawalt DM, Cotsapas C, Daly MJ, Reitman ML, Kaplan LM. Weight Loss after Gastric Bypass Is Associated with a Variant at 15q26.1. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):827–34.

61. Dupont W, Plummer W. Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression. *Control Clin Trials*. 1998;19:589–601.
62. Chen W, Meyer N, McKenna M, Pfister M, McBride DJ, Fukushima K, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin Genet*. 2007;71:406–14.
63. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009;6. Available from: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>
64. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *PNAS*. 2009;106(21):8611–6.
65. Stewart T, Jin H, McGuigan F, Albagha O, Garcia-Giralt N, Bassiti A. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COLIA1 gene regulate bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3575–83.
66. Jin H, Stewart T, Vant Hof R, Reid D, Aspden R, Ralston S. A rare haplotype in the upstream regulatory region of COLIA1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;24:448–54.
67. Kiel D, Demissie S, Dupuis J, Lunetta K, Murabito J, Karasik D. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*. 2007;8(Suppl):1–14.



## INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Servicio de Genética



Número de Registro: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Día      Mes      Año

\_\_\_\_\_  
 Apellido Paterno      Apellido Materno      Nombre(s)      Sexo

F	M
---	---

Carta de consentimiento informado para la participación voluntaria en la línea de investigación relacionada con el análisis de la susceptibilidad genética relacionada con osteoporosis en la población mexicana de la cual se derivan los siguientes proyectos.

- 1.- Polimorfismos génicos relacionados con osteoporosis de columna vertebral en mujeres mexicanas.
- 2.- Polimorfismos génicos relacionados con osteoporosis de cadera en mujeres mexicanas.
- 3.- Variaciones genéticas relacionadas con fracturas de antebrazo distal en mujeres mexicanas con y sin osteoporosis.

Consentimiento:

A través de la presente expreso mi autorización voluntaria para participar en los proyectos de investigación previamente mencionados a cargo de la Dra. Margarita Valdés Flores, quien es Investigador y Médico Adscrito al Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación. Mi autorización consiste en lo siguiente: Se me practicará una evaluación de la densidad mineral ósea de cadera y/o columna vertebral y/o antebrazo a través de una densitometría ósea, la cual es considerada un método diagnóstico confiable y no invasivo. Se me realizará además la toma de una muestra de sangre venosa pérférica (3-5 ml) o bien un cepillado de mucosa oral, comprendo que cualquiera de las dos opciones representan un riesgo mínimo por lo que otorgo mi consentimiento. Esto se realizará con el propósito de extraer una muestra de mi DNA genómico total. Esta muestra formará parte de un banco de DNA que será resguardado en el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación. Así mismo acepto que esta muestra de DNA sea utilizada para la realización de estudios moleculares de investigación relacionados con el estudio de polimorfismos génicos (características genéticas) relacionados con enfermedades poligénicas y multifactoriales como es la osteoporosis y que son comunes en la población mexicana. Me ha sido proporcionada una explicación clara de la importancia de conocer las características genéticas de la población mexicana, lo cual, entre otras cosas permitirá que a través de diferentes investigaciones pueda conocerse en forma más precisa el grado de susceptibilidad genética que nuestra población y en particular algunas familias presentan con relación a enfermedades que representan grandes problemas de salud en nuestro país y en el mundo, como son la obesidad, osteoporosis, artritis, hipertensión, diabetes, cáncer, etc.



Queda entendido que acepto que los diferentes resultados de los análisis moleculares podrán ser publicados en revistas de difusión científica y que de momento no tienen utilidad en la asistencia médica.

Reitero mi deseo de participar voluntariamente para la formación de este banco de DNA y acepto el uso en investigación médica que se dará a mi muestra de DNA. Por mi participación no recibiré beneficio económico ni de ningún otro tipo y se me ha informado que el declinar la invitación de participación no afectará la calidad de atención que recibo en el instituto.

Por otra parte, acepto proporcionar la siguiente información personal:

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 residencia 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	

Nombre y firma del voluntario:

\_\_\_\_\_

Domicilio

\_\_\_\_\_

Teléfono (s) \_\_\_\_\_

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre

Firma

Firma

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra \_\_\_\_\_

Responsable del proyecto: Dra. Margarita Valdés Flores \_\_\_\_\_



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 \_\_\_\_\_

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 si anote 5 \_\_\_\_\_

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

Cadera Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Anote 4 \_\_\_\_\_  
Costilla Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Anote 4 \_\_\_\_\_  
Muñeca Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

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

Si \_\_\_\_\_ Anote 0 \_\_\_\_\_  
No \_\_\_\_\_ 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 restelo del subtotal Puntaje final \_\_\_\_\_

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



# INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN



## Servicio de Genética

Peso actual \_\_\_\_\_ Talla actual \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

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 y edad de presentación de la fractura.

\_\_\_\_\_

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: \_\_\_\_\_



# INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN



## Servicio de Genética

### Etapas 1

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

Tipo: Descafeinado \_\_\_\_\_ Con cafeína \_\_\_\_\_

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:

Hipertensión \_\_\_\_\_ Diabetes Mellitus \_\_\_\_\_ Artritis \_\_\_\_\_ Cáncer \_\_\_\_\_

Otras (cuales) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**Etapas**

**Grupo étnico:**

Indígena  **Afroindígena**  Mestiza  **Caucasica**  **Asiática**   
Otra (especificar) \_\_\_\_\_

**Origen de los progenitores:**

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: \_\_\_\_\_

**Color de piel:**

Negra  Morena oscura  Morena clara  Blanca

**Color de cabello:**

Negro  Castaño oscuro  Castaño claro  Rubio  Pelirrojo

**Tipo de cabello:**

Grueso  Delgado  Lacio  Ondulado  **Rizado**

**Ojos:**

Grandes  Regulares  Pequeños  Redondos  Ovalados  Rasgados

**Color de ojos:**

Negros  Café oscuro  Café claro  Verde  Azul

**Nariz:**

Grande  Regular  **Pequeña**  **Recta**  **Aguijada**

Base amplia  Base **angosta**  Puente nasal deprimido: Si  No

**Aspecto general de los rasgos faciales:**

**Negroides:** Piel oscura, nariz de base amplia y achatada, labios gruesos, cabello grueso.  
Si  No

**Indígenas:** Piel morena con escaso vello, cabello lacio, ojos pequeños.  
Si  No

**Mestizas:** Piel morena clara o blanca, labios regulares o delgados.  
Si  No

**Caucasoides:** Piel blanca, nacimiento de barba cerrada y/o bigote, labios delgados, cabello delgado.  
Si  No

**Actividad física:**

Aeróbica  Caminata  Otros (Especificar) \_\_\_\_\_