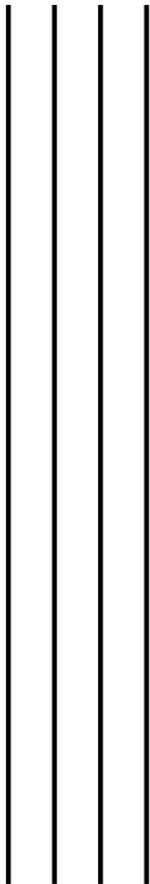




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**“ANÁLISIS DE ASOCIACIONES DE SATÉLITES DE
CROMOSOMAS ACROCÉNTRICOS Y SU RELACIÓN CON
DIVERSOS INDICADORES DE SALUD EN ADULTOS
MAYORES CON ENVEJECIMIENTO SALUDABLE”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

MARTHA PATRICIA POOT PÉREZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS

DR. OSVALDO MÁXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ

COTUTORA DE TESIS:

LCDA. LEONORA LUNA MUÑOZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2025





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Agradezco el apoyo otorgado por la **Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTEI)** de la Ciudad de México, a través de la *Convocatoria 2024 para proyectos científicos, de desarrollo tecnológico e innovación y divulgación para la atención de problemas específicos de la Ciudad de México*.

Este trabajo se realizó en el marco del proyecto **“Caracterización sociodemográfica, nutricional, psicosocial, metabólica, citogenética, de inmunosenescencia, molecular y epigenética en adultos mayores con hipertensión arterial primaria en comparación con una muestra de personas con envejecimiento saludable de la Ciudad de México”** (Ref. GEN-5376-25-26-1, SECTEI/118/2024, folio 3591c24).

Su respaldo hizo posible la consolidación de mi formación académica y profesional, y contribuyó al desarrollo de investigación aplicada con impacto en la salud de la población de la Ciudad de México.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Osvaldo Mutchinick, mi tutor, por su guía constante, su confianza y sus enseñanzas. Mi profunda admiración y sincero cariño.

A Leo, por su paciencia, su guía y apoyo con el análisis de los datos, que con generosidad y cariño me acompañó en este proceso.

A Adolfo por su guía constante. Al equipo de citogenética por su participación activa y especialmente a Cristy por su invaluable apoyo. A Jhoandy y Cristina, por su valioso apoyo en el reclutamiento de los participantes.

A Nadia y Victoria, por permitirme acompañarlas en su crecimiento como personas y profesionistas. Por su confianza, su compañía y una amistad auténtica que ha sido refugio y fortaleza.

A cada uno de los integrantes del departamento, profesores, compañeros. Por inspirarme, exigirme, guiarme y enseñarme.

A los participantes, por su tiempo, su interés y su disposición.

Al Instituto, por ser hogar, escuela y espacio de transformación. Por ser el lugar en el que la medicina no es solo ciencia, sino también entrega, compromiso, compasión y humanidad.

A mi familia, por su apoyo incondicional a lo largo de este camino. Por ser los pilares de mi historia y por darme la libertad y fuerza para perseguir mis sueños.

Y a ti, Taata Vicente, teech, a k'áat chí'inbal ten, yáanal ka'an.

Y a ti, que velas por mí desde el cielo, abuelo Vicente.

A todos los que formaron parte, gracias por creer, por confiar, por estar, por inspirar.

ABREVIACIONES

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AgNOR: Región organizadora nucleolar teñida con plata

AHEAD: Asset and Health Dynamics of the Oldest Old Study

AMAI: Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión

ARN: Ácido ribonucleico

AS: Asociación de satélites de Cromosomas acrocéntricos

AUDIT-C: Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption

CAs: cromosomas acrocéntricos

CFCA: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

DJ: Distal Junction (Unión Distal)

ENASEM: Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México

fL: fentolitros

FISH: Hibridación fluorescente in situ (Fluorescence In Situ Hybridization)

Hb: Hemoglobina

Hcy: Homocisteína

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IGS: Espaciador intergénico (Intergenic spacer)

IMC: Índice de masa corporal

IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MET: Equivalente metabólico (Metabolic Equivalent of Task)

MMSE: Mini-Mental State Examination

MNA: Mini-Nutritional Assessment

NADs: Dominios asociados al nucléolo (Nucleolar-Associated Domains)

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NOR/NORs: Región organizadora del nucleolo (Nucleolar Organizer Region/s)

NTS: Espaciador no transcrito (Nontranscribed spacer)

PHRs: Regiones pseudo-homólogas (Pseudohomologous Regions)

pb: pares de bases

pg: picogramos

PJ: Proximal Junction (Unión Proximal)

PSQI: Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburg

RCE: Relación cintura-estatura

ADNr: ADN ribosomal

ARNr: ARN ribosomal

SF-36: Short Form-36 Health Survey

SL1: Promoter Selectivity Factor

UBF: Upstream Binding Factor

1.INTRODUCCIÓN	7
1. Envejecimiento.....	7
1.1 Envejecimiento saludable	7
2. Biología del envejecimiento	8
3. Biomarcadores citogenéticos	9
3.1 Cariotipo	9
3.2 Asociación de satélites (AS) de CAs	10
3.2.1 Estructura, mecanismos, importancia citogenética.....	10
3.2.2 Asociación de satélites (AS)	14
3.2.3 Estudios en anomalías cromosómicas (translocaciones robertsonianas).....	14
3.2.4 Estudios de frecuencia de AS de CAs en envejecimiento.	15
Tabla 1. Comparación de los factores que influyen en la cantidad de AS de CAs.	16
4. Biomarcadores metabólicos	17
4.1 Hcy, vitamina-B12, ácido fólico, biometría hemática, química sanguínea y perfil de lípidos.	17
Tabla 2. Estudios de biomarcadores de envejecimiento, basados en pruebas sanguíneas, modificado de Chen y cols. (50).....	18
5. Características nutricionales	20
6. Parámetros antropométricos	20
7. Características sociodemográficas.....	21
8. Agregación familiar	22
9. Actividad física	22
10. Estado mental	23
11. Percepción de bienestar	24
2. Justificación y planteamiento del problema	25
3. Pregunta de investigación	26
4. Hipótesis	26
5. Objetivos	26
5.1 Objetivo general	26
5.2 Objetivos específicos	26
6. Metodología	27
6.1 Diseño del estudio.....	27
6.1 Selección de la muestra.....	27
6. 3 Criterios de inclusión.....	27
6. 4 Criterios de exclusión.....	28

6.5 Criterios de eliminación.....	29
6.6 Variables	29
6.7 Instrumentos.....	31
6.8 Procedimientos	32
6.7 Métodos de laboratorio	33
6.8 Análisis estadístico.....	36
7. Resultados.....	38
7.1 Características generales de la muestra	38
7.2 Asociación de satélites	38
7.2.1 Metafases con AS	38
7.2.2 Distribución de metafases con asociaciones simples y múltiples	39
Tabla 4. Frecuencia de metafases con asociaciones de CAs por grupo de edad y por sexo.	40
Tabla 5. Distribución de frecuencias de metafases con AS que involucran 2 CA y metafases con AS que involucran 3 o más cromosomas.....	40
.....	42
7.2.3 Frecuencia de participación de los CA en las AS.....	43
7.2.4 AS con dos cromosomas involucrados.....	43
Tabla 6. Frecuencia de participación de CAs en AS, por grupo de edad y por sexo.	44
Tabla 7. Frecuencia de las distintas combinaciones de AS que involucran 2 cromosomas.	44
7.2.5 AS con 3 o más cromosomas involucrados.....	45
Tabla 8. Frecuencia de las combinaciones de AS que involucran 3 CA, por grupo de edad y sexo.	45
Tabla 9. Frecuencia de las combinaciones de AS que involucran 3 CA, por grupo de edad y sexo.	46
7.2.6 Análisis de bondad de ajuste de las asociaciones entre CAs.	47
Tabla 10. Prueba de bondad de ajuste, para identificar asociaciones preferenciales entre CA.....	49
7.2.7 Tendencia de “asociaciones base” de CA a participar en asociaciones dobles o triples	50
Tabla 11. Descripción de la participación de los distintos Pares de CA en asociaciones que involucran 2 o más cromosomas.	50
7.2.7 Tendencia de CA a formar asociaciones triples	51
Tabla 12. Probabilidades condicionales de que un tercer CA, se incorpore a una asociación bases de 2 CA, para formar una asociación triple.	52
7.3 Características de la encuesta clínica	53

Tabla 13. Escolaridad y ocupación profesional por grupos etarios y sexo.....	53
14. Nivel socioeconómico AMAI, por edad y sexo.....	54
Tabla 15. Puntajes obtenidos en Mini mental, por apartado	55
7.4 Características antropométricas y nutricionales	55
Tabla 16. Distribución de la clasificación por IMC y de riesgo cardiovascular según la índice cintura cadera (ICC).	56
7.5 Características bioquímicas	58
7.6 Evaluación de la calidad del sueño.....	59
Tabla 17. Calidad de sueño, distribución de frecuencias por edad y sexo.....	60
7.7 Evaluación del estado de salud (SF-36) y actividad física	60
Tabla 19. Distribución del nivel de actividad física por edad y sexo.....	63
7.8 Análisis multivariado.....	63
8. DISCUSIÓN.....	64
9. CONCLUSIÓN.....	72
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos AS.	74
ANEXO 2. Total de AS por caso y distribución de metafases con 0, 1, 2, 3 o 4 AS, por caso individual.	75
ANEXO 3. Distribución de las categorías de la encuesta AUDIT-C.....	77
ANEXO 4. Hábito tabáquico por sexo y grupo etario.....	78
ANEXO 5. Tablas descriptivas de los parámetros antropométricos por grupo de edad y sexo.....	79
ANEXO 6. Tablas descriptivas del Mininutricional.....	80
ANEXO 7. Tablas descriptivas de los parámetros bioquímicos por grupo de edad y sexo.....	81
ANEXO 8. Distribución de frecuencias de las 7 categorías del cuestionario de Pittsburg por edad y sexo.....	85
ANEXO 9. Comparación de los parámetros evaluados en el SF-36.....	87
Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.....	87
ANEXO 10. Resultados de los modelos de regresión lineal múltiple.....	88
Bibliografía.....	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1: Representación esquemática de los brazos cortos de los CAs.....	12
Ilustración 2: Figura representativa del nucléolo.	13
Ilustración 3: Imágenes representativas de los cariotipos analizados.	43

1.INTRODUCCIÓN

1. Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso fisiológico gradual que experimentan todos los seres vivos a medida que pasa el tiempo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para 2050, la proporción de la población mundial de personas mayores de 60 años será casi el doble de la que se registró en 2015 (del 12% al 22%), y se espera que para finales del siglo XXI superará el 30% (1). En México, de acuerdo con los datos del Censo de Población y Vivienda 2020, la proporción de la población de 60 años o más representó el 12.02% (15,142,976 personas), de las cuales el 53.75% (8,139,094) son mujeres y el 46.25% (7,003,882) varones (2). La Encuesta Nacional sobre salud y Envejecimiento en México (ENASEM) 2021, a cargo del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) tiene como objetivo evaluar el proceso de envejecimiento en los mexicanos, e incluye la información de personas de 50 años o más. En su sexta edición identificó que la enfermedad crónica más prevalente fue hipertensión arterial (presente en el 54.9% de las mujeres de 60 años y más y el 38.5% de los varones de 60 años y más), seguida de la diabetes, artritis, problemas cardíacos, enfermedad pulmonar, infarto, cáncer y embolia (2).

1.1 Envejecimiento saludable

El envejecimiento saludable ha sido definido por la OMS como un proceso orientado al mantenimiento de la capacidad funcional, lo que permite el bienestar durante la vejez (3). Esta capacidad funcional involucra la posibilidad de que las personas realicen las actividades que valoran, y depende tanto de factores intrínsecos (como las capacidades físicas y mentales) como de factores externos (como las características del entorno familiar, comunitario y social). Así, un envejecimiento saludable implica la capacidad de satisfacer necesidades básicas, tomar decisiones, moverse, construir y mantener relaciones, y contribuir a la sociedad (3). Con el fin de garantizar que todos tengan la oportunidad de vivir una vida larga y saludable, la Asamblea General de las Naciones Unidas proclamó el período 2021-2030 como la *Década del Envejecimiento Saludable* (4).

2. Biología del envejecimiento

Desde el año 2013, se han considerado distintos marcadores del envejecimiento, definiéndose con tres premisas: a) su manifestación debe estar relacionada con la edad; b) al acentuarlas experimentalmente el envejecimiento también se acentúa; c) si se realizan intervenciones terapéuticas, el envejecimiento se puede desacelerar, detener o revertir (5). Inicialmente, se propusieron nueve marcadores, sin embargo, en el 2023, se actualizó la lista a doce marcadores, clasificados en tres categorías (6):

-Marcadores primarios [alteraciones que inducen el envejecimiento]: Inestabilidad genómica, acortamiento de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, inhibición de la macroautofagia.

-Marcadores antagonistas [respuestas adaptativas al daño, que en caso de mantenerse pueden ser dañinas]: desregulación de la detección de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular.

-Marcadores integradores [respuesta al daño acumulado por los marcadores primarios y antagonistas]: agotamiento de células madre, comunicación intercelular alterada, inflamación crónica y disbiosis.

López-Otín (6), también plantea ocho marcadores de salud, que representan los componentes biológicos que promueven la integridad y el equilibrio en el organismo. Éstos, se dividen en 3 categorías:

- La compartimentalización espacial: la integridad de barreras, y contención de perturbaciones locales.
- El mantenimiento de la homeostasis: reciclaje y renovación celular, integración de circuitos, oscilaciones rítmicas.
- Respuestas al estrés: resiliencia homeostática, regulación hormética y reparación y regeneración.

La edad cronológica, es aquella basada en la fecha de nacimiento; sin embargo, el nivel de envejecimiento varía entre individuos de la misma edad cronológica, y no se considera el mejor indicador de envejecimiento. La edad biológica, es un mejor estimador del nivel de envejecimiento, por lo que se han diseñado distintos relojes basados en parámetros como: la metilación del ADN, datos del metaboloma, proteómicos o biomarcadores clínicos obtenidos de la química sanguínea, citometría hemática, antropometría y mediciones de pruebas funcionales (7, 8, 9).

3. Biomarcadores citogenéticos

Estudios citogenéticos han relacionado al envejecimiento con cambios relacionados con la inestabilidad genómica, alteración en la capacidad de reparación del daño en el ADN, alteraciones en la función de las proteínas, así como la acumulación de daño por factores ambientales; lo cual resulta en un aumento de aberraciones cromosómicas (10).

3.1 Cariotipo

Ziêtkiewicz y cols. (11) estudiaron cambios citogenéticos en 120 voluntarios sanos de 21 a 108 años y reportaron que la presencia de hipoploidía varía en función de la edad con un rango de 45-90% en varones y 55-94% en mujeres (11). Diversos estudios, relacionados con envejecimiento, indican que la hipodiploidía involucra los cromosomas sexuales de manera más frecuente. En este sentido, Hando y cols., encontraron que en mujeres, conforme aumenta la edad aumenta la cantidad de micronúcleos con cromosomas X identificados por FISH (12); mientras que Nath y cols. (13), observaron lo mismo para el cromosoma Y, en varones; y Bukvic y cols. (14) reportaron la pérdida del cromosoma Y en aproximadamente 10% de las interfases de 16 centenarios (6 veces más frecuente, comparado con varones jóvenes), y la pérdida de señales del X en un 22% comparado al 1.7% reportado en mujeres jóvenes (15). Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que reportan una pérdida de los cromosomas sexuales asociado a mayor edad; sin embargo, otros discrepan como el de Guttenbach y cols., que describieron una hipoploidía relacionada con la edad significativa solo en mujeres postmenopáusicas (16).

Otros estudios (11), reportaron un aumento en la frecuencia de anomalías cromosómicas estructurales balanceadas, especialmente traslocaciones con el aumento de la edad en adultos mayores, lo que refleja el daño cromosómico inducido a lo largo de los años por factores ambientales diversos.

En general, la mayoría de los estudios coincide en que la frecuencia de alteraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica aumenta con la edad en personas sanas. En este sentido, el estudio de la población de centenarios ha cobrado un creciente interés. Se han planteado varias hipótesis sobre los factores genéticos que

promueven la longevidad, tales como una mayor eficiencia en la reparación del ADN o una eliminación más efectiva de las células con daño (17).

3.2 Asociación de satélites (AS) de CAs

3.2.1 Estructura, mecanismos, importancia citogenética.

De los veintitrés pares de cromosomas humanos, cinco son acrocéntricos, ya que poseen un centrómero localizado en un extremo, con un brazo sustancialmente más corto que el otro. Estos son los cromosomas 13, 14 y 15 que pertenecen al grupo D y 21 y 22 que pertenecen al grupo G. En 1961, Ferguson y Handmaker (18), demostraron que estos CAs tienen satélites, material genético consistente en repetidos en tándem, los cuales varían en tamaño y se pueden asociar entre ellos, sugiriendo que poseen una propiedad de adhesión probablemente relacionada con la formación de material nucleolar en la región del tallo del satélite, por lo que representarían el fenómeno de fusión nucleolar. En los 1930s, Emile Heitz y Barbara McClintock, establecieron la relación entre el nucleolo y las regiones organizadoras nucleolares (NOR). En 1960 se describió que el nucleolo era el sitio de la biogénesis ribosomal, y que las regiones NOR codifican el ARNr (19).

Los brazos cortos de los CAs, tiene una medida aproximada de 10.1 a 16.7 Mb, representando el 2.2% del genoma. Cada brazo corto, se comprende de 3 bandas cromosómicas: p11, p12, y p13; y estas regiones contienen elementos repetitivos altamente conservados entre los que destacan:

- Repeticiones de ADN ribosomal (ADNr), organizados en repeticiones en tándem, que se agrupan en las llamadas regiones organizadoras nucleolares (NORs).
- Duplicaciones segmentarias extensas, regiones de ADN que han sido duplicadas dentro del genoma y que presentan alta similitud de secuencia.

Cada región NORs, contiene entre 30 y 600 copias en tándem del gen que codifica para un ARN pre-ribosomal 45S. El ADNr humano, tiene una longitud aproximada de 43.3 kbp; 13.3 kb de estas, son transcritas por la ARN Pol I, dando lugar al 45S pre-ARNr (genes 18S, 5.8S y 28S) y 30 kb de un espaciador no transcrito o espaciador intergénico (NTS o IGS, por sus siglas en inglés non-transcribed spacer). Tras la

maduración del pre-ARN se da la formación del 18S ARNr (parte de la subunidad 40 S ribosomal) y los componentes 5.8S y 28S de la subunidad larga 60S (20). Estas regiones fueron previamente identificadas como constricciones secundarias en los cromosomas en metafase (21). Las regiones repetidas de los ADNr se describen con una disposición canónica "head-to-tail" (es decir, en la misma dirección), sin embargo, estudios recientes (22), describen que hasta el 30% de estos repetidos en los humanos tiene una organización no canónica.

Los espaciadores intergénicos contienen genes promotores, espaciadores y elementos potenciadores repetitivos, que regulan la síntesis del pre-ARNr. También contiene orígenes de replicación y barreras de la horquilla de replicación para prevenir las colisiones físicas entre la maquinaria de replicación del ADN (ADN polimerasa) y la de transcripción del ARN ribosómico (ARN polimerasa I) (23,24).

Las regiones que contienen los ADNr están flanqueadas por dos regiones conocidas como: PJ (Proximal Junction), región proximal al ADNr, es decir, más cercana al centrómero de aproximadamente 207 kb y DJ (Distal Junction): región distal al ADNr, más cerca del telómero, de aproximadamente 379 kb (19). Estas regiones fueron descritas inicialmente para el cromosoma 21, sin embargo, se describió que entre los cinco CAs hay una homología del ~95%(PJ) y 99% (DJ), lo cual apoya el concepto de regiones pseudohomólogas (PHRs); y su potencial implicación en la formación de translocaciones Robertsonianas (25,26).

Estas regiones NOR, asociadas a proteínas como el UBF (upstreams binding factor), la ARN polimerasa I, la ADN topoisomerasa I (TopoI) y el factor de selectividad del promotor (SL1, promoter selectivity factor) forman los núcleos, que son el lugar donde se sintetiza la mayor parte de ARN ribosómico y donde se ensamblan las subunidades ribosómicas.

McStay y Groot y cols. (27), describen que únicamente el 50% del ADN se transcribe activamente, Los NOR activos, se pueden identificar mediante técnicas específicas, como la tinción con plata, ya que los componentes de la maquinaria ntranscripcional de PolI contiene dominios argirófilos; y las regiones inactivas, son indistinguibles de las regiones heterocromáticas que las rodean. Por lo tanto, las regiones AgNOR positivas representan las regiones que son activas en la organización del nucléolo; y son un reflejo de la actividad del ARNr.

De Coapa y cols. (28), observaron que existía una diferencia estadísticamente significativa entre el número promedio de regiones AgNOR positivas entre leucocitos y fibroblastos, lo cual corresponde a distinta actividad transcripcional de los genes del ARNr. Warbuton (29), encontró que existe una correlación positiva entre el número de copias del ARNr y la frecuencia de asociación de satélites. *Esto apoya la idea de que a mayor frecuencia de asociación de satélites de CAs mayor es la actividad nucleolar.*

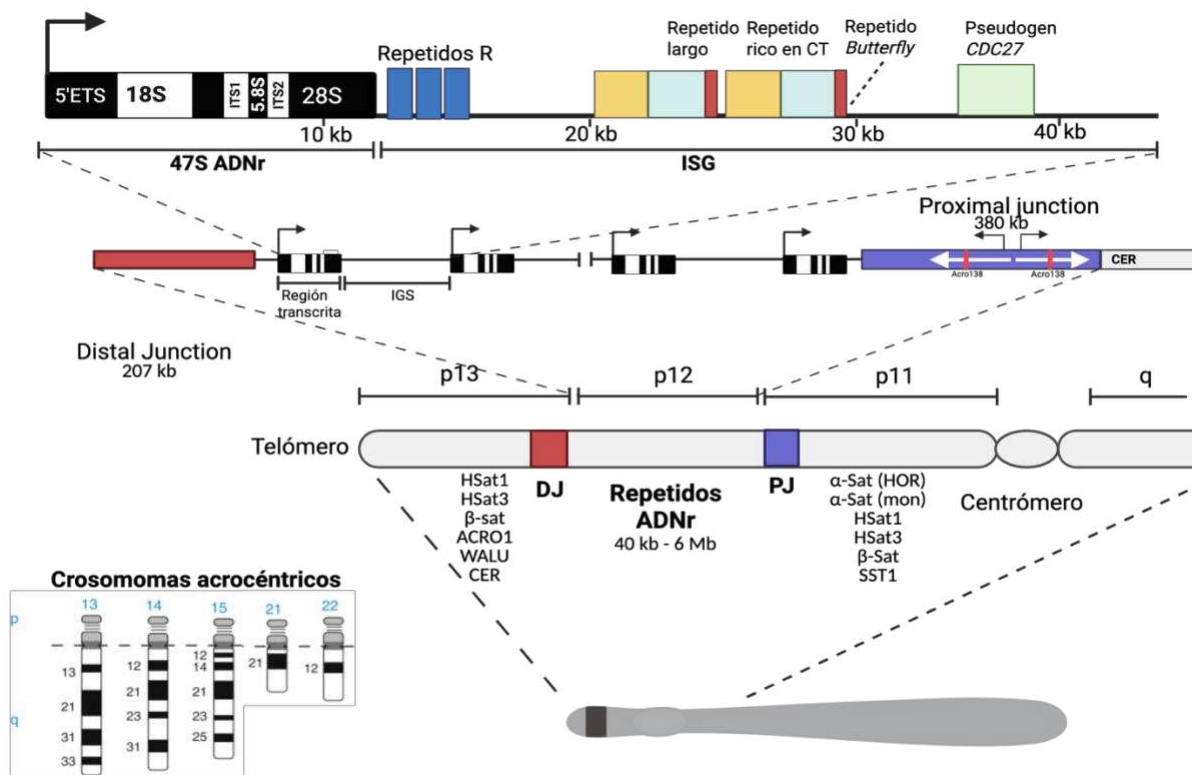


Ilustración 1: Representación esquemática de los brazos cortos de los CAs.

En la parte inferior, se representa los cinco CAs (13, 14, 15, 21 y 22), el brazo corto de cada uno tiene tres bandas identificadas como p11, p12 y p13, en la región p12 se encuentra codificado el ADNr (también identificada como la constricción secundaria). Cada región NOR (región organizadora nucleolar), contiene repetidos de ADN en tándem, que codifican ARN pre-ribosómico; este pre-ARNr sufre modificaciones que eliminan las regiones ETS (secuencias transcritas externas, no codificantes) e ITS (secuencias transcritas internas, no codificantes). Cada una de estas regiones está separada por espaciadores intergénicos (IGS), que también contienen elementos repetitivos y reguladores. Alrededor de las regiones NOR, se localizan regiones DJ (distal junction) y PJ (proximal junction), estas regiones tienen una homología del ~95% y 99%, respectivamente entre los cinco CAs. CER: bloque grande (~40 kb) de una repetición satélite de 48 pb, se encuentran localizados en todos los CAs, y se localizan distales a ADNr. ACRO138: bloques de repeticiones en tándem de 138 pb, presentes en DJ. α -Sat: satélite alfa, unidad de repetición de 171 nucleótidos. β -Sat: satélite beta, unidad de repetición de 68 nt. HSat1: una unidad de repetición de 42 nt. HSat2 y HSat3: unidad de repetición de 5 nt. Realizada con BioRender, modificada de McStay y Cols (20).

El nucléolo, se forma alrededor de los arreglos de ADN_r que son transcritos por la ARN polimerasa I. Éste, está formado por 3 subcompartimentos: centro fibrilar [contiene pools de la maquinaria de transcripción de la ARN PolI], componente denso fibrilar, y componente granular [Ilustración 2]. A pesar de que las células humanas, tiene 10 CAs, la mayoría contienen 2-3 nucleolos dentro del interior del núcleo, lo que implica la participación de múltiples CAs por nucléolo (30).

El nucléolo, también se identifica como una estructura subnuclear, conformada por dominios asociados al nucleolo (NADs, por sus siglas en inglés “nucleolar-associated domains”), las cuales contienen regiones no-ADN_r asociada (31,32). El tamaño del nucléolo generalmente tiene una correlación positiva con el nivel de síntesis de ARN_r (33).

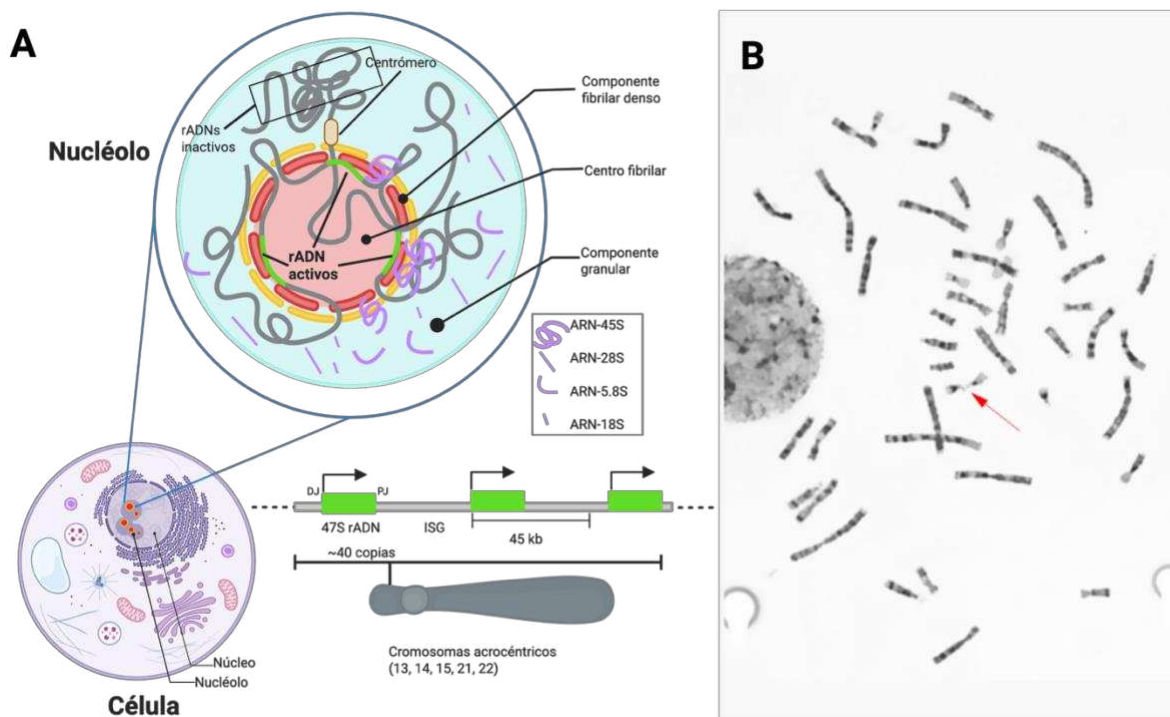


Ilustración 2: Figura representativa del nucléolo.

(A) Representación esquemática de la organización del nucléolo, donde se muestran los distintos dominios funcionales (centro fibrilar, componente fibrilar denso y componente granular), así como la localización de los genes ribosomales (ADNr) activos e inactivos. En la parte inferior se ilustra la ubicación del ADN ribosomal (ADNr 45S) en los brazos cortos de los CAs humanos (13, 14, 15, 21 y 22), así como la estructura del gen ribosomal y su organización en tándem (~40 copias por sitio). (B) Imagen de metafase, con bandeado G, en la que se observa una célula con evidencia de asociación satelital entre CAs (flecha roja). Realizada con BioRender. Modificada de Li Shan, y Cols (88).

3.2.2 Asociación de satélites (AS)

Ferguson-Smith (18), documentó por primera vez el fenómeno en el que dos o más CAs se asociaban por medio de sus brazos cortos en metafase, denominándolo “asociación de satélites”. Las asociaciones más frecuentes suceden entre cromosomas del grupo D y del grupo G, con mayor participación de los cromosomas 21 y 22 (34). La frecuencia de asociaciones entre CAs varía dependiendo del tipo de célula, de las especificaciones de la técnica del cultivo, el sexo y edad del individuo, y de enfermedades cromosómicas o exposición a agentes tóxicos (35).

Distintos estudios han evaluado la AS en distintas condiciones de salud, entre ellos, se ha visto que la frecuencia de AS incrementa en pacientes con síndrome de Down, déficit intelectual, cáncer, exposición a antibióticos o medicamentos antineoplásicos, el hábito tabáquico, la exposición a rayos X, rayos Gamma, y pesticidas; y disminuye en relación con el envejecimiento (34).

3.2.3 Estudios en anomalías cromosómicas (translocaciones robertsonianas)

Jacobs, 1976, basada en observaciones previas que indicaban que aquellos cromosomas que estaban involucrados con mayor frecuencia en las AS también se encontraban con mayor frecuencia involucrados en las translocaciones robertsonianas, demostró una mayor participación de los cromosomas del grupo G que de los D, pero describió que estas asociaciones eran aleatorias y no encontró asociaciones específicas como otros investigadores (36). Esto fue concordante con otros estudios como el de Cohen (37), que si bien describe una tendencia a la mayor participación de los cromosomas del grupo G tampoco encontró patrones específicos.

Hamerton en 1975 (38), basado en que los cromosomas 13, 14 y 21 tenían una mayor participación en las translocaciones robertsonianas y en las AS; planteó que esto se da por una mayor participación en la formación del nucléolo o por un mayor apareamiento no homólogo de secuencias de ADN repetitivo similares; es decir las translocaciones robertsonianas no eran eventos aleatorios, sino que dependen de la estructura genómica y la homología entre brazos cortos de acrocéntricos. Mutchinick en 1976 (39), estudió la presencia de patrones de AS en una muestra de 20 individuos, de ambos sexos, identificados como de alto y bajo riesgo de no disyunción meiótica, describió que las combinaciones 21;21 son más frecuentes que las 22;22 y

que las combinaciones 14;21 y 21;22. Con los datos obtenidos planteó que las AS preferenciales entre ciertos cromosomas muy probablemente se deben a una complementariedad en el ADNr de los NORs.

Guarracino y cols. (26) basados en la secuencia obtenida por el consorcio Telomere-to-Telomere (T2T) y la información obtenida del pangenoma HPRCy1 (Human Pangenome Reference Consortium), realizó un mapeo por homología en el que demostró que los CAs contienen regiones pseudo homólogas (PHRs), que son indicativas de recombinación entre cromosomas no homólogos, lo cual podría estar relacionado con la presencia de translocaciones Robertsonianas. Estos resultados refuerzan las teorías planteadas por Hamerton en 1975 (38).

Lezhava, desarrolló un modelo matemático para estimar la frecuencia de AS, dependiendo de la edad, tomando en cuenta que la organización de los cromosomas en metafase no es aleatoria, y que la capacidad de los CAs para formar asociaciones va en incremento con la edad y luego en descenso en edades avanzadas (35).

Tomando en cuenta los estudios más recientes, acerca de la activación de las regiones repetitivas que participan en la formación del nucléolo, así como su organización espacial, se plantea que las asociaciones entre acrocéntricos dependen de la transcripción activa de los genes ADNr en las NORs, que favorece el contacto físico entre CAs en el nucléolo y podría facilitar la recombinación entre regiones pseudo-homólogas; y una distribución no aleatoria de las repeticiones activas e inactivas entre los CAs, esto explicaría una participación preferencial de ciertos cromosomas en las AS y en las translocaciones robertsonianas.

3.2.4 Estudios de frecuencia de AS de CAs en envejecimiento.

Prokofieva y cols (40), estudiaron la presencia de AS en diferentes tipos de células y a diferentes edades; encontraron una frecuencia media de 0,35 asociaciones por célula de fibroblastos y 1.46 en leucocitos de sangre periférica; concordando con otros autores que mencionan que la frecuencia difiere entre los distintos tipos de células. También encontraron que el número de células con asociaciones aumenta en adultos de 26-40 años (87.9%), con respecto a recién nacidos (41.3%) y disminuye en adultos de 53-92 años (53.3%) (40).

Denton y cols. (41), apoyados por los datos de Strehler y cols (42), reportaron una pérdida gradual, o inactivación de los genes de ADNr durante el envejecimiento en humanos. Estudiaron 2540 metafases de linfocitos, de 127 individuos sanos de recién nacidos a 86 años. Aunque no encontraron diferencias significativas en el número de NOR entre varones y mujeres, sí se evidenció una disminución de la cantidad de NOR a mayor edad, descenso que fue más notable en las mujeres y en los cromosomas del grupo D, comparados con los del grupo G.

Sotelo (43), estudió una muestra de 50 individuos de 5 grupos de edades (recién nacidos, 1 año, 30 años, 50 años y 80 años, en la que observó una ligera disminución en la cantidad de NOR's Ag positivos, conforme aumentaba la edad.

Thomas, y cols. (44), mediante un estudio longitudinal determinaron las frecuencias de las regiones AgNOR en fibroblastos de 8 adultos, observando una menor frecuencia en la media de las frecuencias de Ag-NOR en edades más avanzadas, una media de 7.37 AgNORs/célula a una media de 5.77 en edades mayores.

Tabla 1. Comparación de los factores que influyen en la cantidad de AS de CAs.		
Factor	Descripción	Ref.
Edad	La cantidad de AS aumenta con la edad posiblemente relacionado por alteraciones en la organización y dinámica nucleolar, hay un pico de mayor frecuencia a los 20 años en varones y 25 años en mujeres. En adultos mayores, hay una menor cantidad de AS.	(46, 35, 40, 41)
Sexo	Las mujeres tienen una frecuencia de AS más alta. Mujeres entre 3-50 años tuvieron una frecuencia mayor de AS, comparado con varones del mismo grupo de edad. Las mujeres, tienen más AS múltiples, y los varones más AS simples.	(46)
Enfermedades	La frecuencia de AS es mayor en pacientes con síndromes cromosómicos.	(38, 34, 47)
Variaciones inter-individuales	Las personas sanas muestran diferencias en la cantidad de asociaciones.	(36, 40)
Estado funcional del nucleolo	Las regiones NOR activas tienen más probabilidad de participar en asociaciones.	(45, 41, 29)
Factores ambientales	La exposición a radiación, químicos o estrés oxidativo puede alterar la frecuencia de asociaciones.	(48,34)

Heliot y cols. (45), analizaron los patrones AgNOR en metafase de linfocitos humanos. Describieron 3 patrones específicos: Pair (par, en un 47%), Stick-like (en forma de barra, en un 28%) y unstained (no teñidos, en un 18%). Los cromosomas 13, 14 y 21 (grupo 1) tenían un patrón predominante par o en forma de barra; mientras que los 15 y 22 (grupo 2) principalmente par o no teñidos. Con estos datos sugirieron que la distribución de los patrones AgNOR no era aleatoria, y por lo tanto existen diferencias funcionales en la activación de los genes ribosomales entre los CAs, siendo los del grupo 1 con mayor de ADNr.

Se propone un fenómeno de alteración o reducción de la actividad del ARNr ribosomal en edades avanzadas, al menos en los fibroblastos de piel y en estudios de linfocitos humanos. Esta pérdida de la actividad del ARNr es gradual, específica de cada individuo (la tasa de descenso de la actividad varía de persona a persona) y tiene implicaciones tanto en la biogénesis ribosomal, en la arquitectura nuclear y la estabilidad cromosómica.

4. Biomarcadores metabólicos

4.1 Hcy, vitamina-B12, ácido fólico, biometría hemática, química sanguínea y perfil de lípidos.

El envejecimiento, se caracteriza por un metabolismo desregulado, y la pérdida de la homeostasis y la capacidad regenerativa de las células. Muchos de los procesos fisiológicos que pudieran estar involucrados se han estudiado, entre ellos los relacionados a la disfunción mitocondrial, la función de las vías mTOR, AMPK, y el papel de las especies reactivas de oxígeno. Distintos autores (9, 49, 50), describen que los datos bioquímicos pueden ayudar a identificar los mecanismos del envejecimiento, e incluso se han diseñado “relojes” para predecir la edad biológica basados en estos parámetros. Es conocido que la dieta, el sexo de individuo, el nivel socioeconómico, las exposiciones ambientales y otros factores externos, modifican los niveles de los biomarcadores bioquímicos, por lo que el rendimiento de estos relojes varía entre las poblaciones y se propone realizar algoritmos específicos para cada población (51). La tabla 2, muestra distintos estudios basados en parámetros bioquímicos que intentan cuantificar la edad biológica.

La homocisteína es un aminoácido, que se origina del metabolismo de la metionina, y su aumento a nivel plasmático se ha relacionado con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y periférica. La vitamina B12 o cobalamina, que actúa como coenzima para las enzimas: metionina sintasa y la L-metilmalonil-CoA mutasa. La primera, se encarga de la conversión de homocisteína a metionina, la cual es necesaria para la formación de S-adenosilmetionina, la cual dona grupos metilo a distintos sustratos como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. El ácido fólico, es un micronutriente, también conocido como vitamina B9, esencial para la síntesis de nucleótidos.

Tabla 2. Estudios de biomarcadores de envejecimiento, basados en pruebas sanguíneas, modificado de Chen y cols. (50)

Autor, año	N	Edad (años)	Marcadores sanguíneos medidos	Modelo estadístico	Precisión
Putin E y Cols., 2016 (8)	62 419	--	41 marcadores. Identificaron como marcador más importante, la albúmina (mediciones disminuidas fueron asociadas a sarcopenia); seguido de la glucosa, fosfatasa alcalina, urea y eritrocitos.	DNN (ensamblado)	R = 0.91, R2 = 0.82, MAE = 5.55 años
Mamoshina P y Cols., 2018 (56)	55 751 (Corea, Canadá, Europa)	20–80	19 pruebas: bioquímica + hematología. Los parámetros más importantes fueron: albúmina, glucosa, urea y hemoglobina.	DNN	MAE = 5.94 años, R2 = 0.65
Mamoshina P, y Cols., 2019 (58)	149 000	51–60	23 pruebas de laboratorio. Los parámetros de mayor importancia fueron: glucosa en ayunas, sexo, y el ancho de distribución eritrocitaria. Este estudio también evalúa la utilidad de los marcadores bioquímicos para evaluar con precisión el impacto del tabaquismo en el envejecimiento biológico.	DNN	MAE = 5.72 años, R2 = 0.56
Gialluisi A y Cols., 2022 (59)	23 858 (Italia)	≥ 35	36 moléculas séricas (marcadores metabólicos, hepáticos, renales). El mejor parámetro para estimar la edad biológica fue la cistatina C, seguido por el pro-BNP y el sexo.	DNN	R = 0.76, R2 = 0.57, MAE = 6.00 años
Peretz L. y Cols., 2022 (60)	472 189 (UK)	37–82	61 pruebas de laboratorio	XGBoost	MSE = 6.67 años

Error absoluto medio (MAE): valor absoluto medio de la diferencia entre la edad prevista y edad cronológica. DNN: deep neural networks, redes neuronales profundas. R2: coeficiente de determinación. R: Coeficiente de correlación de Pearson.

De los adultos mayores de 60 años, un 10-19% tienen deficiencia de vitamina B12, esto se ha asociado a la enfermedad de Alzheimer y demencia senil, así como a una aceleración en la disminución de la función cognitiva (52). La deficiencia de ácido fólico es menos frecuente por la fortificación de las harinas y otros alimentos, y se ha relacionado con anemia megaloblástica, depresión y complicaciones neuropsiquiátricas (53).

La biometría hemática permite evaluar el transporte de oxígeno, niveles de plaquetas y leucocitos. Se ha reportado un descenso del hematocrito y de la hemoglobina a partir de los 70 años, aumentando la prevalencia de anemia a mayor edad, en relación con una nutrición subóptima, inflamación crónica, así como por el propio proceso de envejecimiento (54). En adultos mayores sin anemia niveles normales y más altos de hemoglobina se han asociado a un mejor desempeño físico (55).

Con respecto a los parámetros obtenidos en la química sanguínea, se puede estimar la tasa de filtrado glomerular con los valores de creatinina sérica. Se espera que la función renal vaya en declive conforme avanza la edad, y se ha descrito un descenso en la tasa de filtrado glomerular de una unidad por año después de los 40 años, debido a una disminución en el número de nefronas funcionales. Otro valor evaluado en la química sanguínea es la urea, su aumento conforme aumenta la edad, se ha relacionado con el descenso en la masa muscular en edades más avanzadas (56). También se miden los niveles de glucosa sérica; este parámetro tiende a aumentar su valor con la edad, lo cual se asocia a envejecimiento por el aumento de la glicosilación irreversible en proteínas (56).

Con respecto al metabolismo de los lípidos en el envejecimiento, se ha descrito que los niveles de colesterol total y de triglicéridos incrementan con la edad; mientras que en los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) no se describen con un patrón claro (9). Vaarhost (57), describe que un mayor tamaño de partículas de LDL y triglicéridos se asocian a mayor longevidad de manera independiente a otros parámetros del perfil de lípidos; el primero con mayor correlación en varones y el segundo, con mujeres.

5. Características nutricionales

En 1939, McCay, describió que la restricción de ingesta calórica prolongada en ratas incrementa la esperanza de vida y retrasa la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. Con esto inició una nueva línea de investigación en la biogerontología (61).

En los distintos estudios realizados en modelos animales sobresale la relación entre el ayuno, la restricción calórica, la limitación en el consumo de glucosa y el ejercicio con el aumento de la esperanza de vida; relacionado con el aumento de vías como la mTOR, AMPK y sirtuinas, que mejoran la función mitocondrial, disminuyen el estrés oxidativo y promueven la autofagia.

La dieta es uno de los factores modificables más importantes que influye en la salud y el envejecimiento. Las dietas relacionadas con un envejecimiento saludable se caracterizan por ser pobres en alimentos procesados, dieta basada en diversos tipos de vegetales y bajo consumo de alcohol. Tessier y cols. (62), describen que el mayor consumo de frutas, verduras, cereales integrales, grasas insaturadas, frutos secos, legumbres y productos lácteos bajos en grasa se asocian con una mayor probabilidad de un envejecimiento saludable, mientras que un mayor consumo de grasas trans, sodio, bebidas azucaradas y carnes rojas o procesadas (o ambas) tienen una relación inversa.

6. Parámetros antropométricos

Las mediciones de: circunferencia de la cintura (CC), relación cintura-cadera, relación cintura-talla (RCE), el índice de masa corporal (IMC) y la grasa corporal, son marcadores del crecimiento y el estado nutricional; el cambio en la composición corporal en el adulto mayor se ha estudiado ampliamente y se considera que debe integrarse como un parámetro para estimar la edad biológica, asociándose de manera independiente con el envejecimiento y sus complicaciones.

En general, el peso suele aumentar en la edad adulta y disminuir progresivamente en los adultos mayores, se considera que, en los adultos mayores, el peso disminuye un kilogramo por década y la altura de 0.5-1.5 cm por década. El IMC, es considerado un indicador del estado nutricional, sin embargo, algunos autores mencionan que los

parámetros deben ser modificados en la población de adultos mayores, disminuyendo los puntos de corte de los distintos grados del IMC (63).

Fermin-Martinez y cols. (64), utilizando datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), desarrollaron el modelo AnthroAge, que utiliza medidas como peso, talla, circunferencia de cintura, cadera, de brazo y muslo para estimar el riesgo de mortalidad a 10 años, este ha sido validado para distintas poblaciones, incluyendo la mexicana (65). Fermin-Martinez y cols., también desarrollaron el modelo AnthroAgeAccel, que puede establecer una diferencia entre la edad cronológica y la edad biológica estimada, pudiendo identificarse un envejecimiento acelerado o fisiológico (64).

Según datos de la ENASEM 2021 (2), hay una tendencia al aumento de la prevalencia de obesidad: del 25% en el 2001 al 30.1% en mujeres, y del 18.1% al 23.3% en varones. En la población mexicana, se reporta mayor prevalencia de obesidad y de obesidad abdominal en: a) adultos mayores entre 60 y 80 años b) mujeres y c) personas que viven en zonas urbanas. La mayor prevalencia de bajo peso y baja masa muscular se encontró en personas que viven en zonas rurales y en los nonagenarios (2).

7. Características sociodemográficas

El envejecimiento puede ser influenciado por factores externos, entre ellos, el estilo de vida y nivel socioeconómico medido como la posición social, nivel educativo, ocupación e ingresos económicos, siendo estos considerados como “factores difícilmente modificables”.

Ovrum y cols (66, 67) describieron que el estatus socioeconómico y la educación están relacionados con la elección del estilo de vida, lo que influye de manera significativa en un envejecimiento saludable. Estos factores impactan en el acceso a servicios de salud de mejor calidad y en un ambiente propicio para un estilo de vida saludable, disminuyendo el riesgo de enfermedades crónicas. Esposito y cols. (68), detectaron un envejecimiento biológico basado en biomarcadores bioquímicos acelerado, en aquellos individuos que presentaron un menor nivel socioeconómico entre la infancia y la adultez, en comparación con aquellos de nivel socioeconómico estable alto, esto concuerda con los estudios realizados por Schrempft (69).

Según datos del ENASEM 2021 (2), en la población mexicana de 60 años y más, el 17% no tenía escolaridad (19.3% de las mujeres y 14.3% de varones); 29.6% tenía primaria incompleta (30.8% en mujeres, y 28.3% de varones); 20.7% tenía primaria completa (20% de mujeres y 20.9% de varones); y el 14.3% de la población tenía un grado de escolaridad mayor a secundaria (9.9% de mujeres y 19.6% de varones). Con respecto a la situación de actividad económica, en la población de 53 años o más, el 42.7% trabajaba (26.4% de mujeres y 62.2% de varones), el 29.8% se encontraba jubilado, pensionado o no trabajaba (27.2% de mujeres y 32.9% de varones) y el 25.3% se dedicaba a labores del hogar (45.3% de las mujeres y 1.4% de los varones).

8. Agregación familiar

Varios estudios han demostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en la longevidad. Los estudios en gemelos han mostrado que la variación hereditaria en la esperanza de vida es aproximadamente del 25-30% (70,71). Gudmundsson (72) y Skythe (71) describen la presencia de agregación familiar de la longevidad. En estudios de cohortes poblacionales, se ha encontrado que los hermanos de individuos que alcanzan los 100 años tienen cuatro veces más probabilidad de llegar a los 100 años, y es dos veces más probable que sus padres también hayan vivido más de 100 años.

Se ha descrito, que los familiares de hermanos nonagenarias y centenarias, tienen una ventaja de supervivencia de un 30%, y la descendencia de estos, suele tener una menor prevalencia de enfermedades cronicodegenerativas como diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular (57).

9. Actividad física

Distintos estudios han descrito que la actividad física, disminuye el riesgo de enfermedades crónicas como EVC, cáncer, obesidad y síndrome metabólico, así como ha demostrado ser un factor protector contra la pérdida de la función cognitiva asociada al incremento de la edad, y para la ansiedad y la depresión, permite preservar la independencia funcional, disminuye el riesgo de caídas, reduce el dolor, es un factor protector para la salud ósea y mejora la calidad de vida (73, 74). La actividad física puede ser medida según el tiempo, la intensidad, la frecuencia y el

tipo de ejercicio; realizar 150 minutos de actividad física moderada por semana reduce la mortalidad por todas las causas hasta en un 31% comparado con no realizar actividad física (74).

El Colegio Americano de Medicina del Deporte, recomienda que los adultos mayores deben realizar entrenamiento cardiorrespiratorio de intensidad moderada durante ≥ 30 min/día en ≥ 5 días/semana para un total de ≥ 150 min/semana; de intensidad vigorosa por ≥ 20 min/día en ≥ 3 días/semana (≥ 75 min/semana), o la combinación de ejercicio moderado y vigoroso con gasto energético total de ≥ 500 -1000 MET/min/semana; ejercicio de resistencia 2 a 3 días por semana; así como ejercicios de flexibilidad ≥ 2 días a la semana. Estos ejercicios deben ajustarse a la actividad física habitual, la función física, el estado de salud y los objetivos individuales (75).

Acorde a los datos de la ENASEM 2021 (2), el 42.7% de los varones y 22.2% de las mujeres, de 53 años y más, realizan actividad física tres o más días de la semana.

10. Estado mental

El envejecimiento se ha relacionado con un descenso de la función cognitiva, específicamente en la memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales y funcionales. Por lo tanto, a mayor edad cronológica, aumenta el riesgo de presentar deterioro cognitivo leve o demencia. Actualmente, se han desarrollado “relojes cognitivos” como indicadores de salud a nivel cerebral (50).

Con los datos del estudio longitudinal estadounidense “The Health and Retirement Study”, de la Universidad de Michigan, y el “Asset and Health Dynamics of the Oldest Old Study (AHEAD)” McArdle y cols. (76), demostraron la variabilidad inter individual de los puntajes cognitivos de los adultos mayores, con un descenso general a lo largo del tiempo, siendo más marcado después de los 75 años.

Boyle (77), aplicando el examen Mini-Mental por un período de hasta 24 años, identificó un “reloj cognitivo”, que tuvo la capacidad de predecir la demencia por enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve y la mortalidad. Este fue un mejor indicador que la edad biológica, y mostró que el estado cognitivo se mantuvo estable hasta los 80 años, y con un descenso moderado hasta los 90, y un marcado descenso después de los 90 años.

11. Percepción de bienestar

El envejecimiento, en general tiene una percepción negativa, es decir hay un predominio a relacionarlo con aislamiento, mayores comorbilidades, desgaste físico y mental, así como mayor dependencia de actividades. Sin embargo, estudios han descrito que una percepción positiva de la salud se correlaciona con un incremento en la expectativa de vida (78). Hay distintos factores que influyen en la percepción de un buen estado de salud, entre ellos: las relaciones familiares, sociales, la salud en general, el nivel socioeconómico y el estado funcional (79).

En la población mexicana, en 2018 se identificó un 26.4 % de la población de adultos mayores de 60 años con depresión, y en 2021 se notó un aumento a 35.5% y de las personas de 53 años y más, 62.3 % percibía tener un estado de salud de regular a malo y únicamente un 7.2% de esta población refirió percibir un estado de salud general muy bueno o excelente, siendo el 5.6% de las mujeres y 9.1% de los varones (2).

2. Justificación y planteamiento del problema

El envejecimiento poblacional es un proceso sociodemográfico de fundamental importancia actual y de crítico impacto nacional y mundial. Se estima que para el año 2050, más del 22% de la población mundial tendrá 60 años o más, lo cual representa un desafío para la seguridad social, los sistemas de salud pública por el incremento esperado de enfermedades crónico-degenerativas y síndromes geriátricos. Por lo tanto, identificar biomarcadores de envejecimiento saludable que sean sensibles y específicos resulta prioritario para desarrollar estrategias de prevención e intervención temprana, lo que permitiría mejorar la calidad de vida y reducir la carga sanitaria.

A nivel citogenético, las asociaciones de satélite (AS) representan un biomarcador potencial debido a su estrecha relación con la función nucleolar, la biogénesis ribosomal y la estabilidad genómica, procesos que se han vinculado estrechamente con el envejecimiento celular y sistémico. Por otro lado, aunque los biomarcadores metabólicos y nutricionales han sido estudiados ampliamente, su interacción con los biomarcadores citogenéticos aún no ha sido completamente explorada.

El presente estudio pretende describir las características en un grupo de adultos con envejecimiento saludable, la frecuencia y tipo de AS explorando posibles diferencias significativas en los patrones de ASs entre adultos mayores de 60–64 años y adultos jóvenes saludables de 30–34 años. Asimismo, pretende identificar asociaciones significativas entre estos patrones citogenéticos y diversos parámetros bioquímicos, nutricionales y psicosociales.

Al aportar información a esta área de investigación, se espera enriquecer el conocimiento del comportamiento de estos biomarcadores citogenéticos y metabólicos, y contribuir a entender mejor los factores implicados en un envejecimiento saludable. Esta información podría sentar las bases para futuras estrategias de salud pública, así como para intervenciones clínicas tempranas que permitan no sólo vivir más tiempo, sino hacerlo con la mejor calidad de vida posible.

3. Pregunta de investigación

¿Existen diferencias e interacciones significativas entre los patrones de AS y biomarcadores metabólicos entre adultos mayores de 60–64 años y adultos jóvenes de 30–34 años de ambos sexos asociados al envejecimiento saludable?

4. Hipótesis

Los adultos de 60 a 64 años de ambos sexos presentan patrones de AS asociadas de manera significativa con biomarcadores metabólicos, factores nutricionales y psicosociales que difieren significativamente de adultos jóvenes de ambos sexos de 30 a 34 años.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Caracterizar la relación de las frecuencias de las ASs, biomarcadores metabólicos y diversos indicadores de salud, de forma individual y combinada, en una muestra de adultos mayores de 60 a 64 años y de un grupo de adultos jóvenes de 30 a 34 años con envejecimiento saludable

5.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de las AS específicas de dos o más CAs participantes por individuo por sexo y por grupo etario en estudio
2. Determinar la frecuencia de patrones específicos de AS de los CAs por sexo y por grupo etario.
3. Determinar la presencia o no de diferencias significativas de los patrones de AS observados en varones y mujeres dentro y entre los grupos etarios en estudio
4. Determinar los valores de homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, perfil de lípidos, química sanguínea y citometría hemática de los participantes y su relación con las ASs y el envejecimiento saludable.
5. Describir las características sociodemográficas, metabólicas y psicosociales de los grupos estudiados y su relación con las ASs y el envejecimiento saludable.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal, observacional, retrolectivo.

6.1 Selección de la muestra

Este proyecto es parte del Protocolo de investigación: “Caracterización molecular, metabólica, citogenética, nutricional, sociodemográfica y psicosocial en una muestra de adultos mayores como indicadores de selección para la creación de un biobanco institucional de envejecimiento saludable”.

La muestra del proyecto de tesis incluye 20 adultos mayores de 60 a 64 años y un número igual de adultos jóvenes de 30 a 34 años, 10 varones y 10 mujeres en cada grupo de edad.

El proceso de reclutamiento de potenciales candidatos para el estudio se llevó a cabo mediante diversas estrategias enfocadas en asegurar una amplia participación. Primero, se extendió una invitación directa al personal del INCMNSZ mediante distintos canales de comunicación. Se realizó una campaña de difusión con material audiovisual, y dirigida a Personas Mayores que frecuentan los Centros de Día en la Ciudad de México y por redes sociales diferentes.

6.3 Criterios de inclusión

GRUPO DE 60-64:

- a) Edad: de los participantes de 60-64 años (+/- 1 año).
- b) Estado de Salud: Buen estado de salud general por auto valoración. Se define por la ausencia de enfermedades crónicas, como enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad neuromuscular, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune o cáncer.
- c) Origen Étnico: Haber nacido en México de padres y abuelos mexicanos.
- d) Residencia: Vivir en México al momento del reclutamiento.
- e) Firma de Consentimiento Informado: Todos los participantes deben

proporcionar su consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. Esto incluye que han recibido y comprendido información detallada sobre los objetivos del estudio, los procedimientos a realizar, los posibles beneficios y riesgos, así como sus derechos, como confidencialidad de sus datos y la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias.

- f) Sin factores de riesgo para enfermedades crónicas, como consumo excesivo de alcohol, tabaquismo o abuso de sustancias tóxicas.
- g) Ser acompañado por un cuidador o familiar responsable

GRUPO 30-34:

- a) Personas entre 30 a 34 años. (+/- 1 año).
- b) Buen estado de salud general sin diagnóstico de enfermedades crónicas, como enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad neuromuscular, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune o cáncer.
- c) Nacidos y residentes de México, con padres y abuelos mexicanos.
- d) Vivir en México al momento del reclutamiento.
- e) Sin factores de riesgo para enfermedades crónicas, como consumo excesivo de alcohol, tabaquismo o abuso de sustancias tóxicas.
- f) Todos los participantes deben proporcionar su consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. Esto incluye que han recibido y comprendido información detallada sobre los objetivos del estudio, los procedimientos a realizar, los posibles beneficios y riesgos, así como sus derechos, como confidencialidad de sus datos y la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias.

6. 4 Criterios de exclusión

DEL GRUPO DE 60-64 años (+/- 1 año).

- a) Presencia de alguna enfermedad crónica grave no considerada en los criterios de inclusión.

- b) Uso de medicamentos con efectos en el sistema nervioso central (alcaloides y derivados)

DEL GRUPO 30-34 años (+/- 1 año).

- a) Mujeres embarazadas y etapa de lactancia.
- b) Presencia de alguna enfermedad crónica grave no considerada en los criterios de inclusión.
- c) Uso de medicamentos con efectos en el sistema nervioso central (alcaloides y derivados)

6.5 Criterios de eliminación

DE AMBOS GRUPOS (60-64 Y 30-34 AÑOS)

- a) Retiro Voluntario
- a) Identificación de Enfermedades Desconocidas Previamente: Esto incluye identificar alteraciones en algún parámetro bioquímico o citogenético que indique una enfermedad desconocida previamente. En caso de elegir ser informado al respecto de hallazgos incidentales, se procederá acorde a los procedimientos establecidos para el caso.

6.6 Variables

Tabla 3. Operacionalización de las variables		
Variables	Definición operacional	Tipo
Edad	Años cumplidos al momento de la recolección de la información	Cuantitativa continua y cualitativa ordinal
Sexo	Lo observado durante el interrogatorio directo	Cualitativa nominal
Escolaridad	Lo reportado por el paciente en el interrogatorio directo	Cualitativa ordinal
Ocupación	Lo reportado por el paciente en el interrogatorio directo	Cualitativa nominal
Nivel socioeconómico	Lo obtenido tras la aplicación de la regla AMAI 2022.	Cualitativa ordinal
Tabaquismo	Lo reportado por el paciente en el interrogatorio directo	Cualitativa nominal
Años de tabaquismo	Cantidad de años durante toda la vida de tabaquismo activo, sean continuos o no, reportados por el paciente	Cuantitativa continua

Tabla 3. Operacionalización de las variables		
Número de cigarrillos	Número de cigarrillos fumados al día durante los años de tabaquismo activo, reportados por el paciente	Cuantitativa continua
Consumo de alcohol	Lo obtenido tras la aplicación del cuestionario de prueba de detección del consumo de alcohol AUDIT-C	Cualitativa nominal
Peso	Peso obtenido a partir de la báscula	Cuantitativa continua
Talla	Altura obtenida del estadímetro	Cuantitativa continua
IMC (índice de masa corporal)	División del peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²)	Cuantitativa continua
Presencia o ausencia de enfermedades crónicas	Información obtenida a partir de lo informado por el o la paciente	Cualitativa nominal
Glucosa	Niveles de glucosa en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
cHDL	Niveles de cHDL en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
cLDL	Niveles de cLDL en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Colesterol total	Niveles de colesterol total en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Obtenidas de Labsis	Cuantitativa continua
Leucocitos	Leucocitos en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Eritrocitos	Eritrocitos en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Hemoglobina en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Volumen corpuscular medio	Tamaño promedio de los glóbulos rojos, obtenidos del Labsis.	Cuantitativa continua
Hemoglobina corpuscular media	Cantidad promedio de hemoglobina en un solo glóbulo rojo, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Plaquetas	Plaquetas en sangre, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Hematocrito	Cantidad de la sangre está compuesta de glóbulos rojos, obtenidas del Labsis.	Cuantitativa continua
Ácido fólico	Niveles de ácido fólico en sangre. Valores de referencia del laboratorio central INCMNSZ: Mujeres y varones 5.9-24.8 ng/mL	Cuantitativa continua
Vitamina B-12	Niveles de cianocobalamina en sangre, obtenidas del Labsis. Valores de referencia del laboratorio central INCMNSZ Mujeres y varones 180-914 pg/mL	Cuantitativa continua

Tabla 3. Operacionalización de las variables		
Homocisteína	Niveles de homocisteína en sangre, obtenidas del Labsis. Valores de referencia del laboratorio central INCMNSZ: Mujeres <10.4 µmol/L. varones <11.4 µmol/L	Cuantitativa continua
Evaluación del estado nutricional	Estado nutricional obtenido a partir de la puntuación por el MNA: estado nutricional normal, riesgo de malnutrición y malnutrición.	Cualitativo ordinal
Evaluación del estado de salud	Puntaje obtenido en el cuestionario SF-36	Cuantitativa continua
Evaluación de la calidad del sueño	Lo obtenido a partir del cuestionario de Pittsburg	Cualitativa nominal
Evaluación del estado mental	Lo obtenido a partir del cuestionario MMSE	Cualitativa nominal
Evaluación de actividad física	Lo obtenido a partir del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)	Cualitativa ordinal
Asociación de satélites (AS)	Número de AS de los CAs observados en 100 metafases de los linfocitos periféricos	Cuantitativa discreta
Metafases con asociaciones	Número de metafases con 0, 1, 2, 3 o más AS	Cuantitativa discreta

6.7 Instrumentos

Se aplicaron los siguientes cuestionarios y escalas validadas internacionalmente:

1. **Cuestionario SF-36:** Instrumento que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud, compuesto por 36 preguntas que exploran variables físicas y mentales.
2. **MMSE:** Herramienta de tamizaje cognitivo breve que valora funciones cognoscitivas como orientación, memoria inmediata y tardía, atención, cálculo, lenguaje y praxis constructiva.
3. **CFCA:** Instrumento para evaluar patrones dietéticos habituales mediante la frecuencia de consumo de diferentes grupos de alimentos durante un periodo específico.
4. **MNA:** Escala utilizada para evaluar el estado nutricional en adultos mayores, que permite identificar riesgo de malnutrición mediante preguntas sobre

parámetros antropométricos, dieta, estilo de vida y percepción personal de la salud.

5. **IPAQ:** Cuestionario estandarizado internacionalmente, diseñado para medir la actividad física en MET-minutos/semana o categorizada en niveles: bajo, moderado o alto.
6. **PSQI:** Herramienta validada que evalúa diversos componentes de la calidad y trastornos del sueño mediante un cuestionario autoadministrado.
7. **AUDIT-C:** Cuestionario breve para identificar consumo riesgoso de alcohol mediante tres preguntas sobre cantidad y frecuencia de consumo.
8. **Regla AMAI 2022:** Instrumento para determinar el nivel socioeconómico del hogar según criterios validados para la población mexicana.

6.8 Procedimientos

1. **Entrevista inicial:** a cada participante se le explicó ampliamente el objetivo del estudio, qué implicaba su participación, beneficios y riesgos. Se corroboró que cumplieran con los criterios de inclusión. Y, al aceptar participar se explicó y se solicitó la firma del consentimiento informado. A continuación, se procedió a prueba de glucosa sérica en ayunas y medición de presión arterial; la aplicación de una encuesta clínico-genética, mediciones antropométricas, aplicación de cuestionarios: **Cuestionario de evaluación SF-36, MMSE, CFCA, MNA, IPAQ, PSQI**, y toma de la muestra sanguínea.
2. **Estudios de laboratorio:** En el área de toma de muestras del Departamento de Genética, se obtuvo la muestra de sangre en cinco tubos *Vacutainer* de sangre periférica, 4-5 mL por cada uno: 2 con tapón morado con EDTA, 1 con tapón verde con heparina y 2 con tapón amarillo con citrato como anticoagulantes. Cada uno fue etiquetado de manera clara y legible, con el código de identificación único del participante (asignado tras la firma del consentimiento informado), así como las siglas de su nombre y edad.

Los estudios bioquímicos incluyeron: homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL, VLDL), química sanguínea y citometría hemática completa.

6.7 Métodos de laboratorio

Estudios citogenéticos

Todos los procedimientos, fueron estandarizados en el Laboratorio de Citogenética del departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Cultivo

1. Se obtuvo una muestra de 5 mL de sangre periférica en tubo Vacutainer de tapón verde con heparina.
2. 0.5 ml de sangre total se sembró en 4.5 ml de medio de cultivo RPMI 1640, 0.15 ml de fitohemaglutinina en 2 tubos de 50 mL de plástico estériles por muestra durante 72 horas.
3. Dos horas antes de realizar la cosecha, se agregó 0.05 ml de Colcemid.
4. Cosecha: el contenido de cada tubo se centrifugó a 1200 rpm el contenido se extrajo el sobrenadante se agregó una solución hipotónica de cloruro de potasio al 0.075 M durante 20 minutos.
5. Se centrifugó nuevamente, se extrajo el sobrenadante y al botón celular se adiciona una solución de fijación compuesta por 1 parte de ácido acético y 3 de metanol por 10 minutos.
6. Se realizaron dos lavados sucesivos con esta solución.
7. Se centrifugó y se suspendió en 1 ml de solución fijadora, depositándose 2 gotas de la suspensión celular por portaobjeto.

Dependiendo del índice mitótico y la técnica a ser utilizada se determinó la cantidad de portaobjetos a ser preparados.

Análisis de AS:

Del cultivo de linfocitos, se realizó bandeo cromosómico por tripsina y Giemsa (GTG). Se buscaron metafases en las que estuvieran presentes los diez CAs, y que

presentaran el menor número de cromosomas superpuestos, realizándose el análisis de AS en 100 metafases que cumplieran los criterios mencionados

Se considera que 2 o más CAs están asociados, cuando colocados frente a frente por sus extremos de sus brazos cortos, habitualmente satelizados, o dirigiendo tales extremos hacia un mismo punto, tengan una distancia entre sí que no supere la anchura de una cromátida de cualquiera de ellos.

El análisis se documentó en una hoja diseñada ad hoc en filas y columnas, donde cada fila correspondía una célula analizada, y en las columnas se registró la coordenada, los cromosomas involucrados en cada asociación y cantidad total de asociaciones identificadas por célula [Anexo 1].

Para el análisis de las AS, se utilizaron las siguientes definiciones:

- **Metafases con AS:** se define como la suma total de células/metafases en las que se identificó al menos 1 AS, sin hacer distinción en la cantidad de cromosomas involucrados.
- **Metafases sin AS:** se define como la suma total de células/metafases en las que NO se identificó AS.
- **AS simples:** aquellas asociaciones que involucran únicamente dos CAs. Pueden ser homólogas (involucran el mismo cromosoma, ej. 13;13) o heterólogas (involucran diferentes cromosomas, ej. 14;21)
- **AS múltiples:** aquellas asociaciones que involucran más de 2 cromosomas.
- **Distribución de frecuencias de metafases con n AS:** dado que cada metafase con AS puede contener más de una, se trata del desglose de la cantidad de metafases en las que se identificó 1, 2, 3 o 4 AS, sin importar la cantidad de cromosomas involucrados. Por la baja frecuencia de metafases con 4 AS, en el análisis estadístico se analizaron como grupo las metafases de 3 o más AS. n , es el número de AS.
- **Distribución de frecuencias de metafases con m cromosomas involucrados:** dado que cada AS puede involucrar de 2 a 10 CAs, se trata del

desglose de la cantidad de metafases con 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cromosomas involucrados en una AS. Por la baja frecuencia de metafases con 3 o más cromosomas involucrados, en el análisis estadístico se agruparon en metafases con 3 o más cromosomas involucrados. m , se refiere al número de cromosomas.

- **Frecuencia global de participación de CA en AS por individuo:** se trata de la cantidad de veces que los CAs participaron en AS en las 100 metafases analizadas por caso. Es la suma de veces que los cromosomas individuales se involucraron en AS.
- **Proporción global de participación de CA en AS, por individuo:** cada célula contiene 10 CA, por lo que, en 100 células analizadas, hay 1 000 cromosomas observados, que pueden involucrarse en AS. Para calcular este parámetro se utilizó la siguiente fórmula:

Proporción de participación global de CA en AS

$$= \frac{\text{Frecuencia global de participación CA en AS}}{\text{Total de cromosomas observados}}$$

$$= \frac{\text{Frecuencia global de participación CA en AS}}{1\ 000}$$

El resultado obtenido se interpreta como el % de CA que participan en al menos una AS.

- **Tasa de asociación de CA específico, por individuo:** se trata de cuántas veces participa cada CA (13, 14, 15, 21 o 22) entre el número total del cromosoma específico observado. Cada célula contiene un par de cada cromosoma específico, por lo que en las 100 metafases hay 200 cromosomas de cada CA.

$$\text{Tasa de asociación del CA}_i = \frac{\text{Total de veces que participa en CA}_i \text{ en AS}}{\text{Total de CA}_i \text{ observados}}$$

$$= \frac{\text{Total de veces que participa en CA}_i \text{ en AS}}{200}$$

El resultado obtenido es una medida de predisposición relativa de cada cromosoma a participar en asociaciones.

Análisis de asociaciones de tres CA

Para evaluar la tendencia de los CA a formar asociaciones triples preferenciales, se estimaron las probabilidades condicionales de formación de este tipo de AS a partir de asociaciones de dos CA (dobles) previamente identificadas en metafases con AS. El análisis se enfocó en determinar, por cada combinación de dos CA (considerada como “asociación base”), la probabilidad condicional de incorporación de un tercer cromosoma acrocéntrico, con base en las frecuencias observadas de asociaciones triples.

$$P (CAx \mid CAy + CAz) = \frac{f (CAx, CAy, CAz)}{f (CAy + CAz)}$$

Donde:

$P (CAx \mid CAy + CAz)$: es la probabilidad de que se asocie el cromosoma CAx a un par de cromosomas CAy + CAz, para formar una asociación triple.

$f (CAx, CAy, CAz)$: es la frecuencia en la que aparece determinada asociación triple conformada por los cromosomas CAx, CAy y CAz.

$f (CAy + CAz)$: es la frecuencia total de las asociaciones que involucran los cromosomas CAy y CAz.

Este análisis permitió determinar, por ejemplo, la probabilidad de que el cromosoma 15 se agregue a una asociación 13;14, o que el CA 22 se asocie a un par 15;21.

Para cada combinación, se calcularon y documentaron las probabilidades condicionales respectivas.

Adicionalmente, se estratificaron los datos por grupo etario (30–34 y 60–64 años) y por sexo, utilizando las frecuencias de tríos y pares en cada subgrupo, con el fin de explorar posibles diferencias preferenciales de asociación relacionadas con edad o sexo en la formación de asociaciones múltiples.

6.8 Análisis estadístico

Para evaluar la normalidad de la distribución de los datos, se aplicará la prueba de Shapiro-Wilk. Esta prueba permitirá determinar si las variables cuantitativas siguen

una distribución normal, lo cual definirá el uso posterior de pruebas paramétricas o no paramétricas.

Análisis de variables continuas: cuando los casos no presentaron una distribución normal, se describieron con la mediana y los rangos intercuartiles. Para su comparación, se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes en caso de no cumplir con normalidad; y con prueba de t de Student de muestras independientes si las variables tenían distribución normal.

Análisis de variables categóricas: se describieron los datos, con frecuencias absolutas y proporciones. Para la comparación de variables se utilizará la prueba de chi-cuadrado (χ^2) En los casos en los que las frecuencias esperadas fueron menores a 5 en alguna celda de la tabla de contingencia, se aplicará el test exacto de Fisher como alternativa.

Se realizaron comparaciones entre grupos de edad, entre sexos dentro de cada grupo etario y entre grupos etarios del mismo sexo.

Se estableció un nivel de significancia de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa IBM SPSS Statistics versión 24, STATA 15.1 o R v4.5.1.

7. Resultados

7.1 Características generales de la muestra

Se incluyeron un total de 40 participantes, divididos equitativamente en dos grupos etarios. La mediana de edad del grupo de 30-34 años, fue de 31 años; en varones de 31 y en mujeres de 31.5. En el grupo de 60-64 años fue de 63 años; en el grupo de varones de 61.5 años y en el de mujeres de 62 años.

7.2 Asociación de satélites

A cada participante se le analizaron 100 metafases, considerando únicamente aquellas en las que se identificaron los 10 CAs completos. En total, se evaluaron 4,000 metafases correspondientes a los dos grupos etarios.

7.2.1 Metafases con AS

De las 4,000 metafases analizadas, 2,200 (55.02%) presentaron al menos una AS entre CA. El promedio global por individuo fue de 55 metafases con asociaciones por cada 100, con una mediana de 56.5 y un rango de 26 a 74. El resto, 1,800 metafases (45%), no mostraron asociaciones, con un promedio de 45 y una mediana de 43.5.

La tabla 4, muestra la frecuencia total de metafases con 0, 1, 2, 3, 4 y el total de aquellas que tuvieron al menos 1 AS, divididas por grupo de edad y sexo, el 56.05% de las metafases del grupo 30–34 años presentaron al menos una asociación de CAs, mientras que en el grupo 60–64 años esta proporción fue ligeramente menor (53.95%).

Se realizaron comparaciones intra e inter-grupo utilizando la prueba de chi cuadrada con un grado de libertad para evaluar la proporción de metafases con al menos una asociación de CAs. Al comparar la frecuencia de metafases con al menos una asociación de CAs (≥ 1 AS) entre varones y mujeres del grupo de 30–34 años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. La proporción de metafases con asociación fue de 55.3% en varones y 56.8% en mujeres (OR = 1.06; IC95%: 0.89-1.27; $\chi^2 = 0.46$; $p = 0.50$).

De manera similar, entre mujeres de los grupos de 30–34 y 60–64 años, la proporción de metafases con ≥ 1 AS fue de 56.8% en el grupo joven y 59.2% en el grupo mayor,

sin que esta diferencia resultara significativa (OR = 1.18; IC95%: 0.92–1.32; $\chi^2 = 1.18$; $p = 0.28$).

Se observaron diferencias significativas al comparar varones de 30–34 años (55.3%) con varones de 60–64 años (48.7%) (OR = 1.30; IC95%: 1.09–1.56; $\chi^2 = 8.73$; $p = 0.0031$), así como entre sexos dentro del grupo de 60–64 años: 59.2% en mujeres vs. 48.7% en varones (OR = 1.53; IC95%: 1.28–1.83; $\chi^2 = 22.19$; $p < 0.0001$).

Para analizar la distribución de AS por metafases, se clasificó en tres categorías (0, 1 y ≥ 2 asociaciones), y se aplicó una prueba de chi cuadrada con dos grados de libertad. Se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre varones de 60–64 años y mujeres del mismo grupo etario ($\chi^2 = 22.57$; $gl = 2$; $p < 0.001$), así como entre varones jóvenes (30–34 años) y mayores (60–64 años) ($\chi^2 = 8.92$; $gl = 2$; $p = 0.012$). Estos resultados indican que el sexo del individuo, especialmente en edades avanzadas podría estar relacionado con diferencias en la distribución de dichas asociaciones.

Los datos de la distribución de las metafases con 0, 1, 2, 3 o 4 AS, por caso individual, se muestran en el Anexo 2.

7.2.2 Distribución de metafases con asociaciones simples y múltiples

En las 4000 metafases analizadas, se encontraron 2 879 asociaciones distribuidas en 2 200 metafases, cada una de estas con una o más asociaciones, que involucra dos o más cromosomas.

Estas AS se clasificaron como simples (si involucraron 2 CAs) y múltiples (asociación entre más de dos CAs).

De las 2,879 asociaciones encontradas, 2557 involucraron 2 cromosomas.

292 involucraron 3 cromosomas

26 involucraron 4 cromosomas

3 que involucraron 5 cromosomas

1 que involucró 6 cromosomas.

Tabla 4. Frecuencia de metafases con asociaciones de CAs por grupo de edad y por sexo.

Grupo edad	Sexo	Número de asociaciones por metafase								Total de metafases con al menos 1 AS	X ²	p
		n	Cero %	n	Una %	n	Dos %	n	Tres o más %			
30-34 AÑOS	Varones	447	44.7	394	39.4	141	14.1	18	1.8	553	0.5	0.924
	Mujeres	432	43.2	406	40.6	143	14.3	19	1.9	568		
60-64 AÑOS	Varones	513	51.3	353	35.3	123	12.3	11	1.1	487	16	0.001
	Mujeres	408	40.8	439	43.9	133	13.3	20	2.0	592		
30-34 AÑOS	Varones	447	44.7	394	39.4	141	14.1	18	1.8	553	9.7	0.021
60-64 AÑOS	Varones	513	51.3	353	35.3	123	12.3	11	1.1	487		
30-34 AÑOS	Mujeres	432	43.2	406	40.6	143	14.3	19	1.9	568	2.4	0.501
60-64 AÑOS	Mujeres	408	40.8	439	43.9	133	13.3	20	2.0	592		

Tabla 5. Distribución de frecuencias de metafases con AS que involucran 2 CA y metafases con AS que involucran 3 o más cromosomas.

Grupo edad	Sexo	Metafases con 0 AS		Metafases con AS de 2 CA		Metafases con AS de 3+ CA		Total n	X ²	p
		n	%	n	%	n	%			
30-34 AÑOS	VARONES	447	43.5	515	50.1	66	6.4	1028	3.9	0.140
	MUJERES	432	41.7	513	49.6	90	8.7	1035		
60-64 AÑOS	VARONES	513	49.9	445	43.2	71	6.9	1029	19.3	<0.0001
	MUJERES	408	40.2	520	51.2	87	8.6	1015		
30-34 AÑOS	Varones	447	43.5	515	50.1	66	6.4	1028	9.8	0.007
60-64 AÑOS	Varones	513	49.9	445	43.2	71	6.9	1029		
30-34 AÑOS	Mujeres	432	41.7	513	49.6	90	8.7	1035	0.5	0.745
60-64 AÑOS	Mujeres	408	40.2	520	51.2	87	8.6	1015		

La tabla 5, muestra la distribución de frecuencias de metafases según la cantidad de CA involucrados en las AS. La figura 3, muestra imágenes representativas de las AS. Se realizaron comparaciones intra e intergrupo utilizando la prueba estadística de chi cuadrado. Al analizar la frecuencia de metafases 0 AS frente a aquellas con AS entre 2 CA involucrados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar hombres y mujeres del grupo etario de 30 a 34 años ($p = 0.777$), ni entre mujeres jóvenes y mujeres mayores ($p = 0.475$). En contraste, se observó diferencia estadística significativa al comparar hombres y mujeres del grupo etario de 60 a 64 años ($\chi^2 = 17.33$, $p < 0.0001$; OR = 1.47; IC95%: 1.22–1.77), siendo más frecuentes en mujeres. Asimismo, entre varones jóvenes y varones mayores ($\chi^2 = 9.63$, $p = 0.002$; OR = 1.32; IC95%: 1.10–1.60), siendo de mayor frecuencia en el grupo de varones jóvenes.

Las mujeres presentaron mayores proporciones de metafases con asociaciones complejas que los hombres en ambos grupos etarios: 8.70% en mujeres de 30–34 años frente a 6.42% en hombres del mismo grupo, y 8.57% en mujeres de 60–64 años frente a 6.90% en hombres de esa edad. Al comparar la frecuencia de las metafases con la presencia de AS de ≥ 3 cromosomas involucrados, solo se obtuvo una diferencia significativa ($\chi^2 = 6.29$, $p = 0.012$; OR = 1.54 IC95%: 1.08-2.20) al comparar entre hombres y mujeres de 60–64 años.

En la distribución global se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres del grupo de 60–64 años ($\chi^2 = 17.52$, $p < 0.0001$) y entre hombres jóvenes y mayores ($\chi^2 = 10.37$, $p = 0.006$).

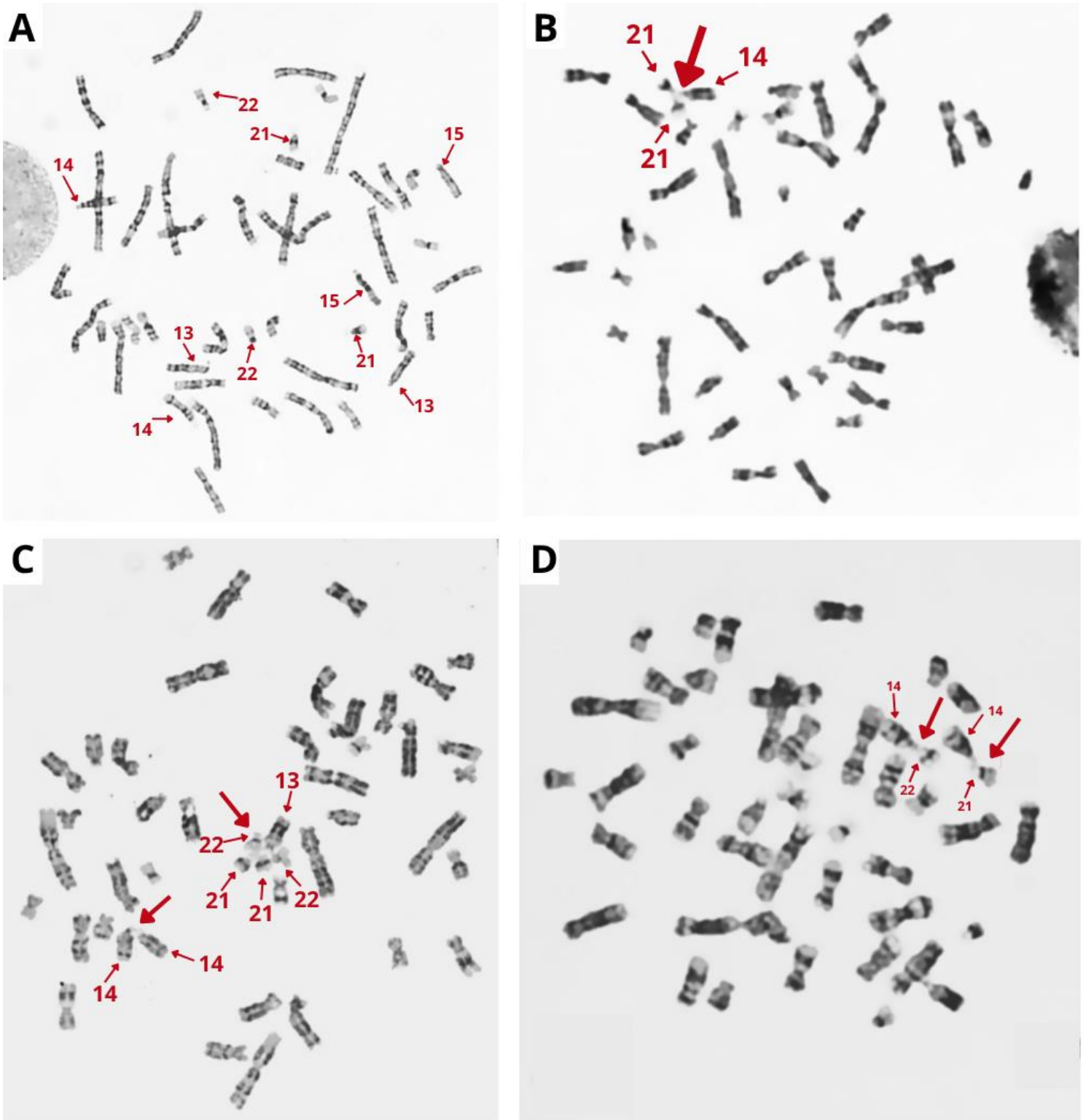


Ilustración 3: Imágenes representativas de los cariotipos analizados.

A: se observa una metafase sin asociaciones, las flechas señalan cada CA. **B:** se observa una AS que involucra tres CA (14; 21;22). **C:** una metafase con dos AS, cada una conformada por 2 y 3 CA, en la región inferior izquierda 14;14 y en el centro: 13; 21;21;22;22. **D:** una metafase con dos AS, cada una involucra dos cromosomas, 14;21 y 14;22.

7.2.3 Frecuencia de participación de los CA en las AS

Se analizó la frecuencia de la participación de los CAs en las AS. Tomando en cuenta las definiciones mencionadas en la metodología, la tabla 6 compara dos grupos etarios (30–34 y 60–64 años), desglosados por sexo, y analiza la participación de los CA que AS.

En términos de frecuencia global de participación de CA en AS, las mujeres mostraron una mayor participación que los varones en ambos grupos de edad. En mujeres de 30–34 años, la media fue de 159.9 CA involucrados por cada 1000 CA que pudieron participar en una AS, mientras que en los varones del mismo grupo fue de 154.1. Esta tendencia se mantuvo en el grupo de 60–64 años, donde las mujeres alcanzaron una media de 163 CA involucrados, frente a 134.5 en los varones. La proporción global de participación, calculada como el número de CA involucrados en AS entre los 1000 CA observados por individuo, fue superior en mujeres (15.9% en 30–34 años y 16.3% en 60–64 años) en comparación con los varones por cada grupo de edad (15.4% y 13.4%, respectivamente)

Cada célula contiene un par de cada cromosoma específico, por lo que en las 100 metafases hay 200 cromosomas de cada CA. La tasa representa qué porcentaje del total de cromosomas de ese tipo está involucrado en AS. Las tasas más altas se encontraron en CA 21 (hasta 18%) y CA 22 (hasta 18.1%), particularmente en mujeres mayores. En contraste, el CA 13 presentó las tasas más bajas, con valores entre 12.2% y 13.3% en los distintos grupos.

7.2.4 AS con dos cromosomas involucrados

Los tipos de AS simples más frecuentes son:

- 21;22: 297 asociaciones (11.6%)
- 14;21: 294 asociaciones (11.5%)
- 15;22: 239 asociaciones (9.3%)
- 14;22: 224 asociaciones (8.8%)

Estas 4 combinaciones representan más del 40% del total.

Tabla 6. Frecuencia de participación de CAs en AS, por grupo de edad y por sexo.

Cromosoma acrocéntrico	30-34 AÑOS								60-64 AÑOS					
	VARONES		MUJERES		OR	IC95%	p	VARONES		MUJERES		OR	IC95%	p
	n	n/2000	n	n/2000				n	n/2000	n	n/2000			
13	259	13.0	265	13.3	1.0	0.9-1.2	0.779	244	12.2	277	13.9	1.2	1.0-1.4	0.121
14	290	14.5	333	16.7	1.2	1.0-1.4	0.061	286	14.3	351	17.6	1.3	1.1-1.5	0.005
15	282	14.1	300	15.0	1.1	0.9-1.3	0.419	230	11.5	289	14.5	1.3	1.1-1.6	0.006
21	349	17.5	366	18.3	1.1	0.9-1.2	0.483	299	15.0	351	17.6	1.2	1.0-1.4	0.026
22	361	18.1	335	16.8	0.9	0.8-1.1	0.278	286	14.3	362	18.1	1.3	1.1-1.6	0.001
	154		159					134		163				
Total	1	15.4	9	16.0	1.0	1.0-1.1	0.259	5	13.5	0	16.3	1.3	1.2-1.4	<0.0001

Cromosoma acrocéntrico	VARONES					MUJERES								
	30-34 AÑOS		60-64 AÑOS		OR	IC95%	p	30-34 AÑOS		60-64 AÑOS		OR	IC95%	p
	n	(n/2000)	n	(n/2000)				n	(n/2000)	n	(n/2000)			
13	259	13.0	244	12.2	0.9	0.8-1.1	0.474	265	13.3	277	13.9	1.1	0.9-1.3	0.579
14	290	14.5	286	14.3	1.0	0.8-1.2	0.857	333	16.7	351	17.6	1.1	0.9-1.3	0.449
15	282	14.1	230	11.5	0.8	0.7-0.9	0.014	300	15.0	289	14.5	1.0	0.8-1.1	0.623
21	349	17.5	299	15.0	0.8	0.7-0.9	0.032	366	18.3	351	17.6	1.0	0.8-1.1	0.536
22	361	18.1	286	14.3	0.8	0.6-0.9	0.001	335	16.8	362	18.1	1.1	0.9-1.3	0.260
Total	1541	15.4	1345	13.5	0.9	0.8-0.9	0.0001	1599	16.0	1630	16.3	1.0	0.9-1.1	0.551

En el grupo de 30-34 años, las asociaciones más frecuentes son: 21;22 (165), 14;21 (143) y 15;22 (128). En el grupo de 60-64 años, las asociaciones más frecuentes son: 14;21 (151), 21;22 (132) y 13;21 (114).

Las combinaciones más comunes se mantienen en los 2 grupos. Esto sugiere que la tendencia de estas asociaciones se mantiene.

Las menos frecuentes del grupo de 30-34 años son: 14;14 (22), 13;13 (22) y 15;15 (27). Las menos frecuentes del grupo de 60-64 años son: 13;13 (16), 14;14 (26), y 15;15 (27).

Esto es, las asociaciones menos frecuentes fueron aquellas homólogas D-D.

Las asociaciones tipo D-G fueron las más frecuentes, representando más del 50% de las asociaciones simples. Las menos frecuentes fueron las G-G (18.2%).

Tabla 7. Frecuencia de las distintas combinaciones de AS que involucran 2 cromosomas.

	Grupo 30-34 años			Grupo 60-64 años			Total
	Total (%)	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
13;13	22 (1.67)	11	11	16 (1.29%)	9	7	38
13;14	117 (8.88)	61	56	111 (8.95)	44	67	228
13;15	95 (7.21)	44	51	85 (6.85)	45	40	180
13;21	98 (7.44)	52	46	114 (9.19)	53	61	212
13;22	88 (6.68)	42	46	94 (7.58)	46	48	182
14;14	21 (1.59)	10	11	26 (2.1)	15	11	47
14;15	100 (7.59)	40	60	104 (8.39)	44	60	204
14;21	143 (10.86)	67	76	151 (12.18)	70	81	294
14;22	112 (8.5)	58	54	112 (9.03)	46	66	224
15;15	27 (2.05)	11	16	27 (2.18)	13	14	54
15;21	115 (8.73)	58	57	75 (6.05)	33	42	190
15;22	128 (9.72)	73	55	111 (8.95)	46	65	239
21;21	40 (3.04)	17	23	35 (2.82)	19	16	75
21;22	165 (12.53)	86	79	132 (10.65)	58	74	297
22;22	46 (3.49)	29	17	47 (3.79)	19	28	93
Total	1317 (100)	659	658	1240 (100)	560	680	2557

7.2.5 AS con 3 o más cromosomas involucrados

Las asociaciones triples más frecuentes, en general, son: 13;15;21 (27), 15;21;22 (26); 14;21;22 (24), 13;14;21 (23), 14;15;22 (23), 13;14;22 (21). Estas 6 combinaciones representan el 49.3% de las asociaciones triples.

De las mencionadas anteriormente, todas involucran al menos un cromosoma de grupo G. Las menos frecuentes fueron la 13;13;15; 14;14;15; 21;22;15; 13;13;22 y 14;21;151.

La Tabla 8, muestra la frecuencia de AS con 3 cromosomas involucrados y la tabla 9 la de AS con 4 CA involucrados.

Tabla 8. Frecuencia de las combinaciones de AS que involucran 3 CA, por grupo de edad y sexo.

	Grupo 30-34 años			Grupo 60-64 años			Total
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	
13;13;14	2	2	4	1	1	2	6
13;13;15	0	0	0	0	1	1	1
13;13;21	1	0	1	2	1	3	4
13;13;22	0	0	0	1	1	2	2
13;14;14	2	2	4	2	0	2	6
13;14;15	3	3	6	4	5	9	15
13;14;21	2	6	8	9	6	15	23
13;14;22	5	7	12	2	7	9	21
13;15;15	0	0	0	1	2	3	3
13;15;21	4	5	9	1	4	5	14
13;15;22	3	3	6	5	3	8	14
13;21;21	3	0	3	0	2	2	5
13;21;22	5	9	14	1	4	5	19
13;22;22	0	0	0	2	1	3	3
14;14;15	1	0	1	0	0	0	1
14;14;21	1	1	2	0	2	2	4
14;14;22	0	1	1	3	0	3	4
14;15;15	0	0	0	2	0	2	2
14;15;21	5	7	12	2	13	15	27

Tabla 8. Frecuencia de las combinaciones de AS que involucran 3 CA, por grupo de edad y sexo.

14;15;22	3	10	13	5	5	10	23
14;21;21	2	2	4	2	0	2	6
14;21;22	3	8	11	6	7	13	24
14;22;15	0	0	0	1	0	1	1
14;22;22	2	2	4	1	1	2	6
15;15;21	2	0	2	0	0	0	2
15;15;22	2	0	2	1	1	2	4
15;21;21	3	0	3	2	1	3	6
15;21;22	7	10	17	5	5	10	26
15;22;22	0	1	1	1	2	3	4
21;21;22	0	2	2	2	2	4	6
21;22;22	1	2	3	4	2	6	9
Total	62	83	145	68	79	147	292

Tabla 9. Frecuencia de las combinaciones de AS que involucran 3 CA, por grupo de edad y sexo.

	Grupo 30-34 años			Grupo 60-64 años			Total
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	
13;13;14;15	0	1	1	0	0	0	1
13;13;15;21	0	0	0	0	1	1	1
13;14;14;21	0	0	0	1	0	1	1
13;14;14;22	0	1	1	0	0	0	1
13;14;15;21	0	0	0	0	2	2	2
13;14;15;22	3	0	3	0	0	0	3
13;14;21;22	0	1	1	0	0	0	1
13;21;21;22	1	0	1	0	0	0	1
13;21;22;22	0	0	0	1	0	1	1
14;14;15;22	0	1	1	0	0	0	1
14;14;21;22	0	0	0	1	1	2	2

Tabla 9. Frecuencia de las combinaciones de AS que involucran 3 CA, por grupo de edad y sexo.

14;15;15;21	0	1	1	0	1	1	2
14;15;15;22	1	0	1	0	0	0	1
14;15;21;22	1	1	2	0	1	1	3
14;15;22;22	1	0	1	0	0	0	1
14;21;21;22	0	0	0	1	0	1	1
14;21;22;22	1	0	1	0	0	0	1
15;15;22;22	0	0	0	0	1	1	1
15;21;22;22	0	1	1	0	0	0	1
Total	8	7	15	4	7	11	26

Se identificaron 3 AS que involucraron 5 CA: 13;14;14;15;15 (varón del grupo 60-64 años), 13;14;14;15;21 (varón del grupo 30-34 años), 13;15;21;22;22 (mujer del grupo 60-64 años).

La única AS que involucró 6 CA se identificó en una mujer del grupo de 30-34 años (13;14;14;21;21;22).

7.2.6 Análisis de bondad de ajuste de las asociaciones entre CAs.

Se realizó una prueba de bondad de ajuste de las AS entre CA, para identificar si hay asociaciones preferenciales entre CA, comparando con lo esperado por azar.

En el grupo de hombres de 30-34 años, el análisis de chi-cuadrada de bondad ajuste mediante estadístico reveló desviaciones significativas en varios pares. Entre los que superaron significativamente lo esperado fueron los pares 13–14 (n=79; OR: 6.58, $p < 0.0001$), 14–21 (n=77; OR: 6.42, $p < 0.0001$), 15–22 (n=74; OR: 6.17, $p < 0.0001$) y 21–22 (n=88; OR: 7.33, $p < 0.0001$), 22-22 (n=29, OR: 2.42, $p = 0.010$) lo que indica una mayor tendencia de estos pares a asociarse preferencialmente. Por el contrario, se no se observaron diferencias significativas en asociaciones de cromosomas homólogos como 14–14 (n=12, OR: 1, $p = 1$), 15–15 (n=11, OR: 0.92, $p = 0.835$), 21-21 (n=19, OR 1.58, $p = 0.213$). Los hallazgos mencionados apoyan la hipótesis de que las AS no ocurren al azar, sino que obedecen a patrones preferenciales entre determinados pares de cromosomas acrocéntricos.

En el grupo de mujeres de 30-34 años, se observó una mayor participación los pares 13-14 (n=86, OR 5.38, $p<0.0001$), 14-21 (n=91, OR: 5.69; $p<0.0001$), 14-15 (n=85; OR: 5.31, $p<0.0001$) y 21-22 (n=82; OR 5.13, $p<0.0001$). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en las asociaciones de cromosomas homólogos como 14-14 (OR: 0.94), $p=0.857$), 15-15 (OR: 1.25, $p=0.506$) y 22-22 (OR 1.06; $p=0.882$). El valor conjunto de chi-cuadrada fue 211.17 con 14 grados de libertad y un $p\text{-valor}<0.00001$, lo que indica que las frecuencias observadas difieren significativamente de lo esperado por azar.

En el grupo de hombres de 60-64 años, el valor total de chi-cuadrada fue de 142.99 con 14 grados de libertad y un $p<0.00001$. Las asociaciones con mayor frecuencia de asociación que lo esperado incluye las 14-21 (n=77; OR: 5.92, $p<0.0001$), 13-14 (n=62, OR: 4.77, $p<0.0001$) y 14-15 (n=62, OR: 4.77, $p<0.0001$), y 21-22 (n=60; OR: 4.62, $p<0.0001$). No se observaron diferencias significativas de las asociaciones de cromosomas homólogos las 14-14 (n=17, OR 1.31, $p=0.467$), 15-15 (n=14, OR: 1.08, $p=0.847$) y 22-22 (n=19, OR: 1.46, $p=0.292$).

En las mujeres del grupo de 60-64 años (n = 496), valor total de χ^2 fue de 230.1 con 14 grados de libertad, y un valor de $p<0.00001$. Las asociaciones con mayores participaciones fueron las 13-14 (n=102, OR: 6.80, $p<0.0001$), 14-21 (n=96; OR:6.40, $p<0.0001$) y 14-15 (n=87, OR=5.80, $p<0.0001$), contrariamente no se observó una diferencia significativa en las asociaciones de cromosomas homólogos 14-14 (n=16, OR 1.07, $p=0.857$), 15-15 (n=16, OR. 1.07, $p=0.857$), 21-21 (n=20, OR: 1.33, $p=0.4$) y 22-22 (n=28, OR 1.87, $p=0.051$).

La tabla 10 muestra los resultados del modelo de regresión de Poisson, incorporando la frecuencia esperada como covariable.

Tabla 10. Prueba de bondad de ajuste, para identificar asociaciones preferenciales entre CA.

30-34 años						
Hombres E=49.5			Mujeres E=53.53			
	n	OR (IC95%)	p-value	n	OR (IC95%)	p-value
13-14	79	6.58 (3.59-12.08)	<0.0001	86	5.38 (3.15-9.16)	<0.0001
13-15	52	4.33 (2.31-8.12)	<0.0001	66	4.12 (2.39-7.12)	<0.0001
13-21	61	5.08 (2.74-9.44)	<0.0001	63	3.94 (2.27-6.82)	<0.0001
13-22	42	3.50 (1.84-6.65)	<0.0001	46	2.88 (1.63-5.08)	<0.0001
14-14	12	1.00 (0.45-2.23)	1.000	15	0.94 (0.46-1.90)	0.857
14-15	57	4.75 (2.55-8.85)	<0.0001	85	5.31 (3.11-9.06)	<0.0001
14-21	77	6.42 (3.49-11.79)	<0.0001	91	5.69 (3.34-9.68)	<0.0001
14-22	60	5.00 (2.69-9.29)	<0.0001	58	3.62 (2.08-6.30)	<0.0001
15-15	11	0.92 (0.40-2.08)	0.835	20	1.25 (0.65-2.41)	0.506
15-21	68	5.67 (3.07-10.47)	<0.0001	77	4.81 (2.81-8.25)	<0.0001
15-22	74	6.17 (3.35-11.35)	<0.0001	56	3.50 (2.01-6.10)	<0.0001
21-21	19	1.58 (0.77-3.26)	0.213	25	1.56 (0.83-2.93)	0.163
21-22	88	7.33 (4.01-13.4)	<0.0001	82	5.13 (3.00-8.76)	<0.0001
22-22	29	2.42 (1.23-4.74)	0.010	17	1.06 (0.54-2.10)	0.862
60-64 años						
13-14	62	4.77 (2.62-8.67)	<0.0001	102	6.80 (3.95-11.69)	<0.0001
13-15	54	4.15 (2.27-7.61)	<0.0001	56	3.73 (2.11-6.60)	<0.0001
13-21	59	4.54 (2.49-8.27)	<0.0001	68	4.53 (2.59-7.93)	<0.0001
13-22	47	3.62 (1.96-6.68)	<0.0001	51	3.40 (1.91-6.05)	<0.0001
14-14	17	1.31 (0.64-2.69)	0.467	16	1.07 (0.53-2.16)	0.857
14-15	62	4.77 (2.62-8.67)	<0.0001	87	5.80 (3.35-10.03)	<0.0001
14-21	77	5.92 (3.29-10.66)	<0.0001	96	6.40 (3.71-11.03)	<0.0001
14-22	47	3.62 (1.96-6.68)	<0.0001	69	4.60 (2.63-8.04)	<0.0001
15-15	14	1.08 (0.51-2.29)	0.847	16	1.07 (0.53-2.16)	0.857
15-21	39	3.00 (1.60-5.62)	0.001	55	3.67 (2.07-6.49)	<0.0001
15-22	48	3.69 (2.00-6.81)	<0.0001	68	4.53 (2.59-7.93)	<0.0001
21-21	21	1.62 (0.81-3.23)	0.174	20	1.33 (0.68-2.60)	0.400
21-22	60	4.62 (2.53-8.41)	<0.0001	80	5.33 (3.07-9.26)	<0.0001
22-22	19	1.46 (0.72-2.96)	0.292	28	1.87 (1.00-3.49)	0.051

7.2.7 Tendencia de “asociaciones base” de CA a participar en asociaciones dobles o triples

Se estimó la probabilidad de que una “asociación base” definida como un par de cromosomas determinados participe en asociaciones dobles o triples (tabla 11).

En el grupo de hombres de ambos grupos, la única asociación con un OR significativamente menor fue 15;21, con un OR de 0.58 (IC95%: 0.37–0.91; $p = 0.023$), lo que indica que este par tuvo menor participación en asociaciones dobles y triples en adultos mayores en comparación con jóvenes. En mujeres de ambos grupos, la misma asociación 15;21 también mostró una diferencia significativa (OR = 0.53; IC95%: 0.31–0.92; $p = 0.022$), confirmando que esta combinación tiende a participar menos en asociaciones dobles y triples con el envejecimiento en ambos sexos.

La frecuencia de participación de la asociación 13;14 en las AS de 2 y 3 cromosomas, fue menor en los hombres de 60-64 años (79 vs 62) con respecto a hombres jóvenes y mayor en las mujeres de 60-64 años (86 y 102) con respecto a mujeres jóvenes, sin embargo, estas asociaciones no demostraron significancia estadística. Se observó un comportamiento similar en la asociación 14;22, con menor frecuencia en hombres de 60-64 años que en hombres de 30-34 años (60-47) y mayor en mujeres de 60-64 años que en mujeres de 30-34 años (58-69). Estas diferencias tampoco fueron significativas.

Con respecto al par 21;22, su frecuencia fue similar en las mujeres independientemente de la edad (82 en 30-34 años vs 80 en 60-64 años). Y fue menor en los hombres de mayor edad con respecto a los jóvenes (88 vs 60), esta diferencia no fue significativa.

Tabla 11. Descripción de la participación de los distintos Pares de CA en asociaciones que involucran 2 o más cromosomas.

"Par base" en AS dobles y triples	Hombres						Mujeres							
	30-34 años n=553		60-64 años n=487		OR	IC95%	p	30-34 años n=568		60-64 años n=592		OR	IC95%	p
13-13	12	2.17	13	2.67	0.81	0.33 - 1.94	0.600	16	2.82	15	2.53	1.11	0.51 - 2.45	0.765
13-14	79	14.29	62	12.73	1.14	0.79 - 1.66	0.465	86	15.14	102	17.23	0.86	0.62 - 1.19	0.335
13-15	52	9.40	54	11.09	0.83	0.55- 1.27	0.370	66	11.62	56	9.46	1.26	0.85 - 1.87	0.231
13-21	61	11.03	59	12.11	0.90	0.60 - 1.34	0.585	63	11.09	68	11.49	0.96	0.66 - 1.41	0.832
13-22	42	7.59	47	9.65	0.77	0.49 - 1.22	0.237	46	8.10	51	8.61	0.93	0.60 - 1.45	0.751
14-14	12	2.17	17	3.49	0.61	0.26 - 1.38	0.197	15	2.64	16	2.70	0.98	0.45 - 2.13	0.948
14-15	57	10.31	62	12.73	0.79	0.53 - 1.18	0.221	85	14.96	87	14.70	1.02	0.73 - 1.43	0.898
14-21	77	13.92	77	15.81	0.86	0.60 - 1.23	0.393	91	16.02	96	16.22	0.99	0.71 - 1.36	0.928
14-22	60	10.85	47	9.65	1.14	0.75 - 1.74	0.525	58	10.21	69	11.66	0.86	0.58 - 1.27	0.431
15-15	11	1.99	14	2.87	0.69	0.28 - 1.64	0.352	20	3.52	16	2.70	1.31	0.64 - 2.74	0.422
15-21	68	12.30	39	8.01	1.61	1.05 - 2.50	0.023	77	13.56	55	9.29	1.53	1.04 - 2.25	0.022
15-22	74	13.38	48	9.86	1.41	0.95 - 2.12	0.078	56	9.86	68	11.49	0.84	0.57 - 1.25	0.370
21-21	19	3.44	21	4.31	0.79	0.40 - 1.56	0.463	25	4.40	20	3.38	1.32	0.69 - 2.53	0.367
21-22	88	15.91	60	12.32	1.35	0.93 - 1.95	0.098	82	14.44	80	13.51	1.08	0.76 - 1.53	0.650
22-22	29	5.24	19	3.90	1.36	0.73 - 2.61	0.303	17	2.99	28	4.73	0.62	0.32 - 1.19	0.126

7.2.7 Tendencia de CA a formar asociaciones triples

Se estimó la probabilidad condicional de que un tercer CA se incorpore a una AS de dos cromosomas previamente conformada por un par específico de CA, desglosando los resultados por grupo etario de 30–34 y 60–64 años y sexo. Para ello, se utilizaron las frecuencias de asociaciones triples observadas respecto a las frecuencias observadas de asociaciones dobles por tipo de asociación.

En estas tablas se muestra la frecuencia de participación de los distintos pares de CA en asociaciones dobles y triples, estratificado por edad y sexo. El objetivo de esta tabla es identificar si a ciertas asociaciones de dos CA existe una mayor o menor probabilidad de un determinado cromosoma extra a conformar una asociación triple específica, dependiendo de la asociación doble específica.

En los participantes de 60-64 años, la asociación 13;13 mostró una probabilidad de atracción del CA 21 del 20%, en mujeres en comparación con un 8% en hombres de este mismo grupo de edad [Tabla 12].

En los participantes de 30–34 años, la asociación 13;14 mostró una probabilidad de incorporación del CA 21 de 8% en hombres y 9% en mujeres, mientras que el CA 22 se incorporó con una probabilidad de 9% y 14% respectivamente. Estas mismas asociaciones en los adultos mayores de 60–64 años mostraron una frecuencia mayor para CA 21, las probabilidades fueron de 10% en hombres y 15% en mujeres; y ligeramente menor para CA 22, de 11% en hombres y 9% en mujeres.

El par 13;21 tuvo una probabilidad de incorporar el CA 14 más alta en el grupo de jóvenes (14% en mujeres y 10% en hombres) con respecto al grupo de adultos mayores (7% en hombres y mujeres). Otra asociación relevante fue la del par 14;15, con una probabilidad condicional de incorporación del CA 21 de 12% en hombres y 14% en mujeres jóvenes, y de 21% y 17% respectivamente en adultos mayores.

En contraste, asociaciones como 13;13 o 13;15 mostraron probabilidades condicionales bajas (generalmente $\leq 5\%$).

Tabla 12. Probabilidades condicionales de que un tercer CA, se incorpore a una asociación bases de 2 CA, para formar una asociación triple.

Asociación base	Tercer CA	30-34 años				60-64 años			
		Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
13-13	14	2	0.17	4	0.25	1	0.08	2	0.13
	15	0	0.00	0	0.00	1	0.08	1	0.07
	21	0	0.00	1	0.06	1	0.08	3	0.20
	22	0	0.00	0	0.00	1	0.08	2	0.13
13-14	14	2	0.03	4	0.05	0	0.00	2	0.02
	15	3	0.04	6	0.07	5	0.08	9	0.09
	21	6	0.08	8	0.09	6	0.10	15	0.15
	22	7	0.09	12	0.14	7	0.11	9	0.09
13-15	15	0	0.00	0	0.00	2	0.04	3	0.05
	21	5	0.10	9	0.14	4	0.07	5	0.09
	22	3	0.06	6	0.09	3	0.06	8	0.14
13-21	21	0	0.00	3	0.05	2	0.03	2	0.03
	22	9	0.15	14	0.22	4	0.07	5	0.07
13-22	22	0	0.00	0	0.00	1	0.02	3	0.06
14-14	15	0	0.00	1	0.07	0	0.00	0	0.00
	21	1	0.08	2	0.13	2	0.12	2	0.13
	22	1	0.08	1	0.07	0	0.00	3	0.19
14-15	15	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	0.02
	21	7	0.12	12	0.14	13	0.21	15	0.17
	22	10	0.18	13	0.15	5	0.08	10	0.11
14-21	21	2	0.03	4	0.04	0	0.00	2	0.02
	22	8	0.10	11	0.12	7	0.09	13	0.14
14-22	15	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.01
	22	2	0.03	4	0.07	1	0.02	2	0.03
15-15	21	0	0.00	2	0.10	0	0.00	0	0.00
	22	0	0.00	2	0.10	1	0.07	2	0.13
15-21	21	0	0.00	3	0.04	1	0.03	3	0.05
	22	10	0.15	17	0.22	5	0.13	10	0.18
15-22	22	1	0.01	1	0.02	2	0.04	3	0.04
21-21	22	2	0.11	2	0.08	2	0.10	4	0.20
22-22	21	2	0.02	3	0.04	2	0.03	6	0.08

7.3 Características de la encuesta clínica

- **Estado civil, ocupación y nivel socioeconómico**

Del grupo de 60-64 años, el 60% de los individuos refirieron estar casados, con el mismo porcentaje en hombres y mujeres; mientras que un 70% de los jóvenes expresó ser soltero (80% de los hombres y 60% de las mujeres).

Con respecto a la ocupación, el 80% (n=16) de los jóvenes se desempeñaban como profesionistas o técnicos, mientras que el 20% realizaban trabajos no asalariados (obreros independientes, hogar etc.). En el grupo de personas de 60 a 64 años, el 35% se desempeñaban como profesionistas o técnicos, el 15% como jubilados o pensionados, y otro 15% realizaba trabajos no asalariados (todas mujeres). Al comparar la distribución ocupacional entre grupos etarios, se encontró una diferencia significativa (p=0.0086). La distribución de la escolaridad y la profesión se muestra en la tabla 3. La comparación entre hombres y mujeres en ambos grupos etarios no fue significativa (30-34 años: p=0.13, 60-64 años: p=0.6392).

Tabla 13. Escolaridad y ocupación profesional por grupos etarios y sexo.

	30-34 años						60-64 años				
	Varones		Mujeres		Total	Varones		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n	
<Licenciatura	0	0	2	20	2	4	40	3	30	7	
>= Licenciatura	10	100	8	80	18	6	60	7	70	13	
Total	10	100	10	100	20	10	100	10	100	20	
No profesionistas	0	0	4	40	4	2	20	3	30	5	
Profesionistas	10	100	6	60	16	8	80	7	70	15	
Total	10	100	10	100	20	10	100	10	100	20	

El nivel socioeconómico predominante fue el A/B (alto, según la regla AMAI), representando ~ 50% de los participantes. La distribución se muestra en la 14.

14. Nivel socioeconómico AMAI, por edad y sexo

	30-34 años					60-64 años				
	Varones		Mujeres		Total	Varones		Mujeres		Total
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n
D+	0	0	0	0	0	1	10	0	0	1
C-	0	0	1	10	1	0	0	2	20	2
C	2	20	3	30	5	3	30	0	0	3
C+	2	20	1	10	3	2	20	2	20	4
A/B	6	60	5	50	11	4	40	6	60	10
Total	10	100	10	100	20	10	100	10	100	20

- **Consumo de alcohol (AUDIT-C) y tabaquismo**

En el grupo de 30-34 años, 6 (30%) de los individuos fueron identificados con un consumo excesivo o probable dependencia al consumo de alcohol: 3 hombres y 3 mujeres. En este grupo etario el 65% refirió consumir alguna bebida alcohólica una o menos veces al mes; el 50% reportó el consumo de 1 o 2 bebidas alcohólicas en un día de consumo normal y el 60% refirió que nunca consumía 6 bebidas o más en un solo día. El 100% de los participantes del grupo de 60-64 años reportaron un consumo bajo de alcohol, es decir no tenían dependencia al consumo de alcohol. Las diferencias del patrón de consumo tuvieron significancia estadística ($p=0.202$). En el Anexo 3, se muestran las tablas descriptivas de estos datos.

Con respecto al consumo de tabaco, en el grupo 30-34 años, 3 participantes, 15%, reportaron fumar al momento de la encuesta; el 80% refirió haber fumado alguna vez en su vida y de estos un 20% reportaron haber fumado regularmente en el pasado. Se observó un índice tabáquico de 0.11 paquetes/año: 0.21 en mujeres y 0.01 en varones. En el grupo de 60-64 años, el 50% refirió haber fumado alguna vez en su vida, ninguno fumaba al momento de la encuesta, y un 30% refirió haberlo hecho regularmente. Con respecto al índice tabáquico el promedio fue de 0.96 paquetes/año (1.84 en hombres y 0.96 en mujeres).

Al comparar entre hombres y mujeres de distintos grupos etarios, no se observó diferencias significativas (entre mujeres: $p= 0.696$; entre hombres: $p= 0.514$). Los datos descriptivos se encuentran en el Anexo 4.

- **Suplementos consumidos**

El 52.5% de los 40 participantes, reportaron consumir algún suplemento. Los de mayor frecuencia fueron Vitamina D (4 mujeres mayores, 1 varón mayor y 1 mujer joven); y omega 3 (5 hombres, 3 de ellos del grupo de jóvenes; y una mujer del grupo de 60-64). Otros menos frecuentes fueron: complejo B, multivitamínicos, vitamina C, E, magnesio, ácido fólico, calcio, entre otros.

- **Estado mental**

Todos los participantes obtuvieron una puntuación mayor a 24 puntos en la encuesta Mini-Mental State Examination, lo cual estableció que no había deterioro cognitivo. Dicha encuesta evalúa cinco apartados, y la suma de estos permite obtener un puntaje global (Tabla 15). En el grupo de 30-34 años la mediana del puntaje global fue de 32.50 puntos [Q1: 30.75; Q3: 34], y en el grupo de 60-64 años, fue menor: mediana de 31.50 puntos [Q1: 29.75; Q3: 33]. Sin embargo, al comparar las medias de los puntajes globales entre ambos grupos de edad, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.240$). La comparación intragrupo mostró una distribución homogénea entre sexos en ambos grupos etarios (30-34 años: $p=0.566$, 60-64 años: $p=0.969$).

Tabla 15. Puntajes obtenidos en Mini mental, por apartado

	Orientación en tiempo	Orientación en espacio	Registro	Atención y cálculo	Lenguaje	Memoria diferida	Puntaje total
	\bar{x} [min-máx]						
	Grupo 30-34 años						
Hombres	5 [5]	4.9 [4-5]	3 [3]	8.5 [4-10]	5 [5]	5.7 [5-7]	32.1 [27-35]
Mujeres	4.8 [4-5]	4.9 [4-5]	3 [3]	7.7 [4-10]	5 [5]	6.2 [5-7]	31.6 [27-35]
	Grupo 60-64 años						
Hombres	5 [5]	4.8 [4-5]	3 [3]	7.8 [4-10]	4.9 [4-5]	5.6 [4-7]	31.1 [27-35]
Mujeres	4.8 [3-3]	4.7 [3-5]	3 [3]	8 [4-10]	4.9 [4-5]	5.4 [3-7]	30.8 [25-35]

7.4 Características antropométricas y nutricionales

En las variables antropométricas evaluadas, se incluyó: talla, peso, IMC, y circunferencias de cintura, cadera, braquial y de pantorrilla. Los datos obtenidos se compararon intra e intergrupo [Anexo 5]. En el grupo de 30-34 años, se encontraron

diferencias significativas en la talla ($p < 0.001$), peso ($p = 0.015$) y circunferencia braquial ($p = 0.010$) al comparar entre hombres y mujeres, con valores más altos en los hombres. En el grupo de 60-64 años, se encontraron diferencias significativas al comparar la talla ($p < 0.001$) y peso ($p = 0.019$), además de diferencias al comparar la circunferencia de cintura ($p = 0.015$); con valores más altos en hombres. No se encontraron diferencias significativas al comparar IMC, circunferencia de pantorrilla, y cadera.

La distribución de la clasificación por IMC se muestra en la tabla 16. No se encontraron diferencias al comparar intragrupo la distribución de la frecuencia de personas con y sin sobrepeso (30–34 años: $p = 0.60$ y 60–64 años: $p = 0.60$).

Con los datos de la circunferencia de cintura y cadera se calculó la índice cintura/cadera que es una medida de la estimación de grasa abdominal y según su valor se puede establecer la presencia de riesgo cardiovascular. En la tabla 16, se indica la distribución de estas categorías. Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en el grupo de 30-34 años ($p = 0.02$).

Tabla 16. Distribución de la clasificación por IMC y de riesgo cardiovascular según la índice cintura cadera (ICC).

		30-34 años						60-64 años			
		Varones		Mujeres		Total	Varones		Mujeres		Total
		n	%	n	%	n	n	%	n	%	n
Clasificación según IMC	Normal	4	40	5	50	9	3	30	5	50	8
	Sobrepeso	5	50	4	40	9	6	60	3	30	9
	Obesidad grado I	1	10	1	10	2	1	10	2	20	3
	Total	10	100	10	100	20	10	100	10	100	20
Riesgo Cardiovascular según ICC	Con riesgo CV	1	10	4	40	5	7	70	3	30	10
	Sin riesgo CV	9	90	6	60	15	3	30	7	70	10
	Total	10	100	10	100	20	10	100	10	100	20

		Riesgo Cardiovascular según ICC				
		Con riesgo CV	Sin riesgo CV	OR	IC	p*
30-34 años	Mujeres	4	6	0.048	[0.004 – 0.563]	0.02
	Varones	1	9			
60-64 años	Mujeres	3	7	1.56	[0.24 – 9.91]	1
	Varones	7	3			

60-64 años	Varones	7	3	0.17	[0.015 – 1.88]	0.303
30-34 años	Varones	1	9			
60-64 años	Mujeres	3	7	5.44	[0.80 – 36.87]	0.179
30-34 años	Mujeres	4	6			

*test exacto de Fisher

En la evaluación del estado nutricional mediante el Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes entre los grupos etarios dentro de cada sexo. En mujeres, el puntaje medio fue de 11.80 ± 1.54 en el grupo de 30 a 34 años y de 12.50 ± 1.43 en el grupo de 60 a 64 años ($p = 0.7811$; prueba de Mann-Whitney U). En varones, los puntajes medios fueron de 12.60 ± 1.57 y 13.80 ± 0.42 respectivamente ($p = 0.1453$).

En el análisis de la categoría de cribaje nutricional (MNA-SF), no se observaron asociaciones significativas entre los grupos etarios y de sexo. La comparación entre varones de 30–34 años y mujeres del mismo grupo etario arrojó una razón de momios (OR) de 0.00, sin significancia estadística ($p = 0.4737$). Resultados similares se obtuvieron al comparar a los varones de 30–34 años con los de 60–64 años (OR = 0.00; $p = 0.4737$), así como entre mujeres jóvenes y adultas mayores ($p = 1.000$), lo que refleja una distribución homogénea en los puntajes de cribaje, con valores concentrados en la categoría de estado nutricional normal.

En la evaluación completa del estado nutricional a través del MNA total, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos comparados. En mujeres, el puntaje promedio fue de 26.75 ± 1.54 para las jóvenes y de 27.35 ± 1.22 para las mayores ($p = 0.5706$; prueba t de Student). En varones, los puntajes fueron de 26.90 ± 3.09 y 29.25 ± 0.67 respectivamente ($p = 0.0639$), observándose una tendencia no significativa hacia puntajes más altos en los adultos mayores. Con dichos puntajes se pudo categorizar a los participantes con estado nutricional normal o en riesgo de malnutrición. Se identificó que el 90% de los adultos mayores tenían un estado nutricional normal y el 10% tenían riesgo de desnutrición (2 mujeres); en el grupo de jóvenes, estos porcentajes fueron del 60 y 40% respectivamente. Todos los hombres de 60-65 años tenían un estado de nutrición normal; mientras que el 70% ($n=7$) de los varones jóvenes tenían esta misma categoría. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos. La comparación entre varones y

mujeres jóvenes mostró una OR de 2.33 ($p = 0.6499$), mientras que al comparar varones jóvenes con adultos mayores del mismo sexo, la OR fue de 0.00 ($p = 0.2105$), sin alcanzar significación. Es importante señalar que, a pesar de las diferencias numéricas en la distribución entre grupos, el tamaño muestral limitado y la presencia de frecuencias pequeñas en algunas celdas reducen el poder estadístico de la prueba [Anexo 6].

7.5 Características bioquímicas

En el análisis de los parámetros hematológicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina ni hematocrito entre los grupos etarios y sexos, tanto en mujeres como en varones. No obstante, en el grupo de mujeres, se observó una diferencia significativa en el volumen corpuscular medio (VCM), con valores superiores en mujeres mayores (mediana = 90.3 fL [87.0; 93.0]) en comparación con las más jóvenes (mediana = 87.3 fL [81.9; 89.3]; $p = 0.011$). Asimismo, la hemoglobina corpuscular medio (HCM) fue significativamente mayor en mujeres de 60–64 años (mediana = 31.1 pg [30.2; 32.0]) respecto a las de 30–34 años (mediana = 29.6 pg [27.0; 31.1]; $p = 0.023$). En varones no se identificaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados, aunque se observó una tendencia hacia valores menores de linfocitos en el grupo de mayor edad (mediana = $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0.089$).

En cuanto a los parámetros bioquímicos de la química sanguínea, se observaron diferencias significativas únicamente en el grupo de mujeres. Las concentraciones de urea fueron significativamente mayores en mujeres de 60–64 años (mediana = 35.2 mg/dL [32.1; 38.3]) en comparación con las de 30–34 años (mediana = 23.9 mg/dL [19.7; 25.3]; $p = 0.001$; $q = 0.003$). El nitrógeno ureico (BUN) también mostró un incremento en el grupo de mujeres mayores (mediana = 16.5 mg/dL [15.0; 17.9]) frente a las mujeres más jóvenes (mediana = 11.2 mg/dL [9.2; 11.8]; $p = 0.001$; $q = 0.003$). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa ni creatinina entre grupos etarios en mujeres. En el grupo de varones, todos los parámetros analizados —glucosa, creatinina, urea y BUN— mostraron valores similares entre los grupos etarios ($p > 0.05$ en todos los casos), sin evidencia de diferencias significativas. Estos resultados sugieren que los cambios en el

metabolismo nitrogenado con la edad podrían ser más evidentes en mujeres, incluso en individuos aparentemente sanos.

En relación con el perfil lipídico, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total entre mujeres jóvenes (30–34 años) y mujeres mayores (60–64 años), siendo más elevados en estas últimas (mediana = 203.0 mg/dL [175.0; 208.0]) en comparación con las más jóvenes (mediana = 168.5 mg/dL [153.0; 180.0]; $p = 0.049$); sin embargo, esta diferencia perdió significancia tras la corrección por tasa de descubrimientos falsos ($q = 0.207$). No se identificaron diferencias significativas en las concentraciones de LDL (calculado por fórmula directa o por Sampson), HDL, no-HDL ni triglicéridos entre los grupos etarios en mujeres. De manera similar, en el grupo de varones, los valores de colesterol total, fracciones lipídicas y triglicéridos fueron comparables entre los grupos de edad, sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$ en todos los casos).

No se observaron diferencias significativas en los niveles de homocisteína entre los subgrupos por edad en ninguno de los sexos ($p > 0.05$). Sin embargo, en varones se identificaron diferencias estadísticamente significativas tanto en los niveles de ácido fólico como de vitamina B12. Los hombres mayores (60–64 años) presentaron concentraciones más elevadas de ácido fólico (mediana = 21.5 ng/mL [19.3; 27.0]) y vitamina B12 (mediana = 348.5 pg/mL [312.0; 624.0]) en comparación con los hombres jóvenes (ácido fólico = 16.5 ng/mL [11.4; 18.5]; vitamina B12 = 230.5 pg/mL [186.0; 257.0]), con valores de $p = 0.002$ y $p = 0.011$, respectivamente, diferencias que se mantuvieron significativas tras la corrección por tasa de descubrimientos falsos ($q = 0.005$ y $q = 0.017$). En contraste, en mujeres no se detectaron diferencias significativas por edad en ninguno de los tres marcadores evaluados.

Los resultados de los parámetros bioquímicos se encuentran en el Anexo 7.

7.6 Evaluación de la calidad del sueño

Utilizando el cuestionario de Pittsburg, se evaluó la calidad de sueño. Del grupo de jóvenes el 65% tenían buena calidad de sueño, y el 35% mala calidad de sueño (1 hombre y 6 mujeres). Del grupo de 60-64 años, el 85% presentaban una adecuada calidad de sueño, y el 15% una mala calidad (1 hombre y 2 mujeres). La tabla 17, muestra la distribución de las frecuencias de cada categoría según la puntuación

global, y en el Anexo 8 por cada una de las siete categorías. Como podemos observar, existe una diferencia marcada en la mala calidad del sueño entre hombres y mujeres jóvenes, siendo de mayor frecuencia en mujeres. Aunque no es estadísticamente significativa.

Tabla 17. Calidad de sueño, distribución de frecuencias por edad y sexo.

	Buena calidad del sueño	Mala calidad del sueño	OR	P*
Grupo 30-34 años	13 (65%)	7 (35%)		
Hombres** n = 10	9 (90%)	1 (10%)	13.5	0.0573
Mujeres*** n = 10 ¹	4 (40%)	6 (60%)		
Grupo 60-64 años	17 (85%)	3 (15%)		
Hombres** n = 10 ¹	9 (90%)	1 (10%)	2.25	1.0
Mujeres*** n = 10 ¹	8 (80%)	2 (20%)		
Total	30 (75%)	10 (25%)		

* Prueba exacta de Fisher

**Comparación hombres 30-34 vs hombres 60-64: OR: 1, p=1

*** comparación Mujeres 30-34 vs Mujeres 60-64, OR 0.33, p= 0.27

7.7 Evaluación del estado de salud (SF-36) y actividad física

La prueba evalúa ocho parámetros, la media de los puntajes de cada uno se encuentra en la tabla 18. Se aplicó test de normalidad con la prueba de Kolmogorov, resultando que los valores no tienen una distribución normal. Por lo que se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes (Anexo 9).

En la comparación entre grupos etarios, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dimensiones de función física ($p = 0.018$) y vitalidad ($p = 0.004$), siendo los adultos jóvenes quienes reportaron mejores puntuaciones en ambas categorías. Al comparar por sexo, de forma global, las mujeres presentaron valores significativamente menores que los hombres en vitalidad ($p = 0.029$). Asimismo, dentro del grupo de 30–34 años, las mujeres mostraron puntuaciones significativamente menores en función física ($p < 0.001$).

Dentro del grupo de 60–64 años, se observó una diferencia significativa por sexo únicamente en la dimensión de función física ($p = 0.015$), nuevamente con puntuaciones más bajas en mujeres.

Con respecto a actividad física (tabla 19), no se observaron diferencias llamativas entre los grupos de edad y sexo en relación con el nivel de actividad física autorreportada. La mayoría de los participantes, refirieron niveles de actividad física alta o moderada. En el grupo de 60–64 años, destaca una mayor proporción de mujeres con niveles bajos de actividad ($n = 2$), en comparación con los demás subgrupos, donde este nivel fue reportado por uno o ningún participante. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 18. Puntajes por parámetro analizado del cuestionario SF36

Escala	Mujeres			Hombres		
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	p ²	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	p ²
Función física	100.0 (96.2, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	0.8037	100.0 (100.0, 100.0)	90.0 (86.2, 93.8)	0.0002
Rol físico	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	1	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (81.2, 100.0)	0.5843
Dolor corporal	78.0 (64.5, 96.0)	92.0 (84.0, 100.0)	0.1124	84.0 (75.0, 100.0)	79.0 (63.8, 100.0)	0.6656
Salud General	79.5 (68.2, 94.5)	84.5 (78.2, 90.0)	0.5429	87.0 (70.2, 89.2)	84.5 (69.5, 90.8)	0.8785
Vitalidad	65.0 (60.0, 70.0)	85.0 (71.2, 88.8)	0.0297	67.5 (60.0, 70.0)	75.0 (66.2, 87.5)	0.0852
Función Social	100.0 (90.6, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	0.0776	100.0 (81.2, 100.0)	100.0 (78.1, 100.0)	0.7556
Rol Emocional	83.3 (66.7, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	0.1614	83.3 (8.3, 100.0)	100.0 (66.7, 100.0)	0.4789
Salud Mental	78.0 (72.0, 83.0)	78.0 (76.0, 83.0)	0.6464	72.0 (65.0, 79.0)	74.0 (68.0, 86.0)	0.5931

¹Mediana (Q1, Q3)

²Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo

SF-36: *Short Form-36 Health Survey*

Tabla 19. Distribución del nivel de actividad física por edad y sexo.

Grupo de edad	Sexo	Alta	Moderada	Baja
30-34 años	Hombres	7	2	1
30-34 años	Mujeres	6	3	1
60-64 años	Hombres	8	2	0
60-64 años	Mujeres	4	4	2

7.8 Análisis multivariado

Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple por subgrupo, estratificando por grupo etario (30–34 y 60–64 años) y por sexo, con el objetivo de explorar la asociación entre la variable dependiente (sexo o edad, según el modelo) y diversos predictores. Para cada modelo, se incluyeron las variables en las que se obtuvo una significancia estadística en el análisis univariado. En las variables independiente se incluyeron el número total de AS, número de metafases con múltiples asociaciones, presencia de asociaciones de dos cromosomas, la participación individual de los CAs (CA 13, 14, 15, 21 y 22), el nivel socioeconómico, calidad del sueño, categoría según el índice de masa corporal, riesgo cardiovascular estimado por el índice cintura y cadera y concentraciones séricas de ácido fólico y vitamina B12.

En todos los modelos evaluados, el análisis no arrojó resultados estadísticamente significativos globales ($p > 0.05$) [Anexo 10].

Una limitación metodológica relevante fue la presencia de valores igual a cero en varias celdas de las tablas de contingencia correspondientes a algunas variables predictoras; lo cual limita la capacidad del modelo para identificar asociaciones verdaderas.

8. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal identificar los patrones de asociación de satélites (AS) entre CAs, además de variables bioquímicas y otros indicadores de salud, entre adultos jóvenes (30–34 años) y adultos mayores (60–64 años) de ambos sexos, como una aproximación al estudio de indicadores asociados al envejecimiento saludable.

Todos los participantes fueron seleccionados mediante criterios clínicos estrictos, se confirmó su estado de salud mediante parámetros bioquímicos, cuestionarios cognitivos y evaluación nutricional.

Con respecto al análisis citogenético, los hallazgos revelaron que, si bien no se observaron diferencias significativas globales en la frecuencia de AS entre grupos etarios, sí emergieron patrones diferenciados por sexo y tipo de asociación.

De manera global se encontró una menor cantidad de asociaciones en los participantes del grupo de 60-64 años con envejecimiento saludable con respecto a los jóvenes de 30-34 años sanos. No se obtuvieron diferencias significativas probablemente relacionadas con el tamaño de la muestra, sin embargo, esto concuerda con lo reportado por Prokofieva-Belgovskaya, 1968, Liem y cols, 1977, Denton 1981 (40, 41, 46). Relacionado a esto, se propone una alteración o reducción de la actividad del ARN ribosomal en edades avanzadas (41) así como alteraciones en la dinámica y organización del nucléolo. Brandel, (80), estudió la función de las regiones de ADN satélite, enfocándose en los cromocentros, concluyendo que estas regiones moduladas por modificaciones epigenéticas tienen una participación activa en la compactación de la heterocromatina y la regulación de la transcripción ribosomal, lo que apoya la idea de que una reorganización eficiente del nucléolo puede ser indicativa de un envejecimiento saludable.

Las mujeres de mayor edad presentan una mayor proporción de metafases con AS, y especialmente AS con más de 2 cromosomas implicados en comparación con los varones del mismo grupo etario. Estas diferencias fueron significativas. Dichos hallazgos podrían estar vinculados con diferencias epigenéticas y regulatorias en el envejecimiento entre hombres y mujeres.

Con respecto a la participación individual de cada cromosoma acrocéntrico, observamos mayor participación de los cromosomas 21 y 22. En el grupo 60–64 años, las mujeres mostraron una mayor participación de los cromosomas 14, 15, 21 y 22, con diferencias estadísticas. En los varones, se encontró una disminución significativa de la participación de los cromosomas 15, 21 y 22 en asociaciones con respecto a la edad. El cromosoma que participó en menor proporción en las AS fue el 13, seguido del 15. Lo cual concuerda con los hallazgos de Mutchinick, 1976 (39).

La mayor o menor participación de ciertos cromosomas específicos, se ha relacionado con su contenido NOR y su actividad transcripcional; según lo descrito por McStay y Cols, (20,21), los cromosomas 21 y 22 poseen regiones NORs más pequeñas pero con mayor actividad y alta eficiencia transcripcional, además de que su localización en el nucléolo es frecuentemente en la región interna. McStay y Cols, también describen que la región proximal de los brazos cortos de los cromosomas 13, 14 y 21 parecen ser tener una alta homología, compuesta por ~2 Mb de duplicación segmentaria, la que se encuentra invertida en el cromosoma 14 (20,21).

Asimismo, se ha descrito una relación directamente proporcional de la longitud de las regiones pseudohomólogas con la frecuencia de participación en los intercambios heterólogos (y por lo tanto en las translocaciones robertsonianas y las asociaciones) (20,21); estas regiones en los cromosomas 15, 22 y 13 son 0.5 Mb, 2 Mb y 4 Mb respectivamente. Aunado a esto, van Sluis y Cols. (81), demostraron que la asociación nucleolar de los brazos cortos de los CAs puede ocurrir independientemente del contenido de ADN_r, sugiriendo que secuencias en otras partes de estas regiones impulsan la asociación nucleolar, y estas son regiones conservadas entre individuos.

Se realizó un análisis de bondad de ajuste para identificar asociaciones preferenciales, comparando la frecuencia de asociaciones de dos cromosomas, con respecto a lo esperado al azar, los resultados de la prueba mostraron una distribución no aleatoria en las asociaciones entre CAs, con valores de chi-cuadrado significativamente elevados en todos los grupos etarios y sexos. Las asociaciones de cromosomas 13;14, 14;15, 14;21 y 21;22 estuvieron sobrerrepresentadas, mientras que las asociaciones homólogas (13;13, 14;14, 15;15, 21;21, 22;22) se observaron con menor frecuencia que la esperada. Este patrón sugiere una organización nuclear

posiblemente relacionada con la interacción de la fusión compartida de los organizadores nucleolares (NOR) y la actividad transcripcional del ADN ribosomal. La consistencia entre jóvenes y adultos mayores refuerza la hipótesis de un mecanismo conservado en la arquitectura nucleolar que favorece ciertas interacciones cromosómicas, con posibles implicaciones funcionales y genómicas (16, 43, 82).

En el análisis realizado de la probabilidad de asociaciones de dos CA, denominados “pares base”, en las asociaciones dobles y triples se observaron diferencias específicas. De las combinaciones analizadas, la asociación base 15;21 mostró una frecuencia significativamente menor en su participación en asociaciones triples en adultos mayores, tanto en hombres (OR = 0.58; IC95%: 0.37–0.91; $p = 0.023$) como en mujeres (OR = 0.53; IC95%: 0.31–0.92; $p = 0.022$). Ciertas combinaciones, como 13;14, 14;21 y 13;21, mantuvieron una participación estable entre mujeres jóvenes (30–34 años) y mayores (60–64 años). En particular, el par 13;14 mostró un ligero aumento en frecuencia absoluta (86 → 102), pero la proporción relativa se mantuvo prácticamente sin cambios (15.14% vs 17.23%; OR = 0.86; IC95%: 0.62–1.19; $p = 0.335$). Del mismo modo, el par 14;21 pasó de 91 a 96 asociaciones (16.02% vs 16.22%; OR = 0.99; $p = 0.928$), y el par 13;21 aumentó de 63 a 68 asociaciones (11.09% vs 11.49%; OR = 0.96; $p = 0.832$). Ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística, lo que sugiere que estas asociaciones persisten de manera estable a lo largo del envejecimiento en mujeres.

Estas observaciones tienen implicaciones clínicas relevantes. La frecuente participación de los cromosomas 21 y 22 en asociaciones dobles y triples concuerda con su propensión ya descrita a participar en translocaciones robertsonianas (TROB), anomalías estructurales en las que dos CAs se fusionan por sus brazos cortos. Aunque todos los CAs pueden participar en la formación de TROB, los der(14q21q) y der(13q14q) representan el 85% de todas los TROB. La translocación 14;21, por ejemplo, es la principal responsable de los casos de trisomía 21, es decir síndrome de Down tanto *de novo* como por no disyunción principalmente de madre portadora sana de la translocación balanceada, mientras que la translocación 13;14 es una de las más frecuentes en personas portadoras de translocaciones balanceadas (26, 38, 39).

Los resultados obtenidos del análisis de asociaciones que incluyen 3 cromosomas

mediante el análisis de probabilidades condicionales revelan que ciertas combinaciones de CAs tienen una mayor predisposición a formar asociaciones triples, y que esta tendencia varía levemente pero consistente entre los grupos de edad y sexo. En particular, las asociaciones base como 15;21 y 14;15 mostraron una alta frecuencia de asociación de los cromosomas 22 y 21 respectivamente, especialmente en mujeres mayores, lo cual podría sugerir un patrón de organización (fusión) nucleolar más proclive a asociaciones múltiples en este grupo. El hecho de las asociaciones 15;15 y 13;15 mostraran menor predisposición de asociación de un tercer cromosoma, refuerza la idea de que no todos los pares de CA tienen la misma probabilidad de formar asociaciones más complejas. Estas observaciones podrían estar relacionadas con factores epigenéticos, interacción con regiones NOR activas, o diferencias en la arquitectura tridimensional del núcleo según edad y sexo (43, 45).

La presencia de patrones específicos de AS, incluso en envejecimiento, podría reflejar una predisposición estructural molecular intrínseca a eventos de fusión nucleolar. En conjunto, estos resultados respaldan la hipótesis de que las asociaciones de satélites son una representación espacial de la actividad de síntesis del organizador nucleolar con posible relación con la biología del envejecimiento. Dado que los sujetos estudiados eran clínicamente sanos, es probable que las diferencias observadas reflejen procesos fisiológicos de necesidades celulares de fusión nucleolar para la síntesis de rRNA. Tiku y Cols. (82), describe que la relación entre el nucleolo y el envejecimiento es compleja, sin embargo, una función adecuada de este organelo es crucial para mantener un estado de salud. Los hallazgos de patrones de AS de dos y tres CA más frecuentes sugieren que ciertos pares de CA mantienen una afinidad a formar AS, que puede estar relacionada con la arquitectura nucleolar tridimensional o las características de homología o complementariedad entre NOR específicas de los CA.

En este estudio, también se documentó también una diferencia en la distribución de la ocupación en los distintos grupos etarios, en el grupo de jóvenes el 90% tuvo un nivel escolar mayor a licenciatura, mientras que en el grupo de adultos mayores fue del 65%. También fueron notorias las diferencias en la ocupación, siendo los adultos jóvenes mayoritariamente profesionistas o técnicos (80%), mientras que en el grupo de mayor edad se observó una mayor heterogeneidad, con presencia de jubilados, personas dedicadas al hogar y ocupaciones no asalariadas. Las diferencias entre

grupos etarios en el nivel de estudios y ocupación, sugiere una transición en el perfil ocupacional, y posiblemente al acceso a recursos económicos. No se encontraron diferencias significativas intragrupo en estos parámetros, lo cual podría estar relacionado con un acceso equitativo a oportunidades laborales y educativas dentro de esta muestra específica.

Asimismo, se observó que la mayoría de los participantes pertenecía al nivel socioeconómico alto (50% en nivel A/B según la regla de la AMAI), estos hallazgos podrían reflejar un sesgo de selección hacia una población con mayor capital educativo y social, que ha demostrado ser un determinante positivo para el envejecimiento saludable en diversos estudios (66, 67). En la ciudad de México, se estima que un 11% de la población tiene el nivel A/B; mientras que los niveles con mayor porcentaje de la población son el D y C- (cada uno con un 19%).

Como era esperable por la etapa de la vida, la mayoría de los adultos mayores (60%) estaban casados, en contraste con el grupo joven (30-34 años), en el que predominó el estado civil soltero (70%). Estudios como el de Kaplan y Kronick (85), han identificado que los hombres casados tienen una vida más longeva. Esta diferencia puede tener implicaciones psicosociales y de apoyo percibido, aspectos estrechamente vinculados al bienestar y al envejecimiento saludable según la OMS.

Con respecto al estilo de vida, se identificaron patrones de consumo de alcohol y tabaco diferenciados entre los grupos etarios. El grupo de adultos jóvenes presentó una mayor proporción de consumo excesivo de alcohol (30%), mientras que el 100% de los adultos mayores reportaron un consumo bajo, sin indicios de dependencia. Asimismo, el índice tabáquico fue marcadamente más alto en el grupo de 60-64 años, especialmente en varones (1.84 paquetes/año), reflejando hábitos de consumo probablemente establecidos en décadas anteriores. Se ha identificado que el consumo de tabaco, contienen agentes genotóxicos que pueden ocasionar daño citogenético, Uma y cols. (86), describieron que la frecuencia de AS es mayor en fumadores y aumenta de manera proporcional con el Índice tabáquico, aumentando también el riesgo de presentar comorbilidades. El consumo de alcohol y tabaco también se han asociado el consumo crónico de alcohol y tabaco con alteraciones epigenéticas y daño en la organización nuclear, incluyendo el acortamiento telomérico (87).

El 52.5% de los participantes reportaron consumir algún suplemento, con un porcentaje muy similar entre ambos grupos (10 del grupo de 30-34 años, y 11 del grupo 60-64 años). Los de mayor frecuencia fueron Vitamina D y Omega 3, en la literatura se ha documentado que estos compuestos tienen efectos antiinflamatorios y protectores a nivel mitocondrial y nuclear, contribuyendo a la preservación de la función cognitiva y celular en la senescencia.

Desde una perspectiva antropométrica, se observaron diferencias significativas entre sexos dentro de cada grupo etario, particularmente en talla, peso y circunferencia braquial, con valores consistentemente mayores en varones. A pesar de estas diferencias, el índice de masa corporal (IMC) y las medidas de circunferencia de cadera y pantorrilla no mostraron variaciones significativas entre los grupos, lo que sugiere una relativa estabilidad de estas variables en los adultos mayores del estudio.

No obstante, el análisis del índice cintura/cadera (ICC) reveló un patrón relevante: los varones mayores presentaron una mayor proporción de riesgo cardiovascular según esta medida (70%), en comparación con las mujeres (30%), lo cual podría reflejar una distribución central del tejido adiposo en este grupo. Este hallazgo es relevante, ya que el aumento de grasa abdominal se ha vinculado con inflamación crónica, estrés oxidativo y desorganización nuclear, factores que pueden impactar la estabilidad de las asociaciones satelitales (AS) y, por ende, la organización genómica global.

En términos nutricionales, la mayoría de los participantes se encontraban dentro de la categoría de estado nutricional normal, tanto en el cribaje (MNA-SF) como en la evaluación completa (MNA). Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, se identificó una tendencia hacia un mejor estado nutricional en varones mayores. Estos resultados son de importancia, ya que un estado nutricional adecuado es un componente esencial del envejecimiento saludable,

En los parámetros bioquímicos, se destacaron diferencias en el metabolismo nitrogenado exclusivamente en mujeres mayores, quienes presentaron niveles significativamente más altos de urea y BUN. Estas variaciones podrían reflejar un ajuste fisiológico con la edad o cambios en la filtración glomerular, aunque todos los valores se mantuvieron dentro de los rangos normales para una población aparentemente sana. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de

hemoglobina, glucosa y creatinina entre los grupos de edad. Con respecto a las mediciones de vitaminas, se encontraron diferencias significativas en los niveles de ácido fólico y vitamina B12 entre los hombres del grupo 30-34 años y el de 60-64 años, la media fue mayor en este último grupo. Entre las mujeres de ambos grupos la distribución fue homogénea.

La puntuación en el Mini-Mental fue superior a 24 en todos los casos, indicando un adecuado estado cognitivo. Esta preservación de la función mental sugiere que los participantes del grupo de 60-64 años representan un perfil compatible con envejecimiento saludable.

En cuanto a las características del sueño, el 75% de los participantes reportó una buena calidad del sueño. Se observó que el 85% de los adultos mayores reportaron una buena calidad del sueño, mientras que en el grupo de 30–34 años este porcentaje fue menor (65%). Aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, es relevante destacar que la mala calidad del sueño fue más prevalente entre las mujeres jóvenes (60%) en comparación con sus pares masculinos (10%), con una razón de momios de 13.5 ($p = 0.0573$). La mala calidad de sueño contribuye a un mayor riesgo de presentar comorbilidades, mientras que el sueño adecuado es un indicador de salud; la diferencia entre hombres y mujeres sugiere una tendencia a mayor susceptibilidad a alteraciones del sueño por factores hormonales, psicológicos o psicosociales.

Los resultados obtenidos del cuestionario SF-36 reflejan diferencias significativas en dimensiones específicas de la salud percibida entre grupos etarios y entre sexos. Al comparar por edad, los adultos de 60–64 años reportaron puntuaciones significativamente más bajas en función física ($p = 0.018$) y mayor vitalidad ($p = 0.004$) que los adultos jóvenes (30–34 años), esto es de importancia ya que se ha reportado que la percepción de una buena salud es pilar para un envejecimiento saludable. Por otro lado, la comparación entre sexos dentro de cada grupo de edad mostró que las mujeres jóvenes reportaron menor función física ($p < 0.0001$) y menor vitalidad ($p = 0.029$) que los varones, sugiriendo que en este grupo pueden influir factores psicosociales. Estos hallazgos aportan evidencia de las diferencias en la percepción de la salud según la edad y el sexo.

Finalmente, la evaluación del nivel de actividad física mostró una distribución homogénea, con predominio de actividad moderada o alta en todos los subgrupos, lo cual representa un factor protector reconocido en múltiples dominios del envejecimiento. Aunque se observó una ligera mayor proporción de mujeres mayores con baja actividad, las diferencias no fueron significativas.

Aunque se evaluaron diversos predictores clínicos, ambientales y citogenéticos mediante modelos de regresión lineal múltiple estratificados por edad y sexo, no se identificaron asociaciones significativas con la frecuencia o complejidad de las AS. Esto sugiere que dichos patrones podrían estar determinados por mecanismos estructurales intrínsecos de organización nuclear más que por factores clínicos o ambientales. La falta de significancia también podría explicarse por el tamaño de la muestra, lo cual hace necesario ampliar la misma y repetir el estudio en otras muestras de individuos y grupos etarios.

Las diferencias en el envejecimiento entre hombres y mujeres han sido de creciente interés, dado que los datos demográficos indican que las mujeres tienen una esperanza de vida mayor, pero paradójicamente con mayor prevalencia de enfermedades crónicas. Fischer y Riddle (10, 83, 84), describen la importancia de estudios con un diseño que permita identificar la implicación de la organización e inestabilidad genómica en el envejecimiento.

Al integrar los hallazgos clínico-funcionales con los datos citogenéticos, este estudio propone que las AS en CAs podrían constituir un biomarcador estructural emergente del envejecimiento saludable. En conjunto con los resultados funcionales — incluyendo la adecuada salud nutricional, mental, bioquímica y física de los adultos mayores participantes—, estos datos refuerzan la idea de que un adecuado estado de salud se asocia a patrones específicos de organización nucleolar y actividad ribosomal.

Se requieren futuras investigaciones que amplíen el tamaño muestral, incluyan más grupos etarios, e integren parámetros genéticos y epigenéticos, con el fin de validar el papel de las AS como biomarcadores del envejecimiento saludable.

9. CONCLUSIÓN

- Los criterios inclusión y exclusión permitieron identificar personas con envejecimiento saludable y jóvenes sanos. Los parámetros medidos, en su mayoría, no presentaron diferencias llamativas entre ambos grupos de edad.
- La variación interindividual e Inter grupo en la frecuencia de AS de CA, en la distribución de metafases con asociaciones simples y múltiples y la participación individual de los CA, sugiere un papel potencial de las regiones NORs y la arquitectura nuclear en los procesos de envejecimiento. La evidencia citogenética, respaldada por literatura reciente, plantea que estas asociaciones podrían reflejar cambios epigenéticos y funcionales asociados a la longevidad.
- La distribución de asociaciones entre CA observada en todos los grupos etarios evaluados fue significativamente distinta a la esperada por azar, destacando la participación preferencial de combinaciones heterólogas como 13;14, 14;15 y 14;21 y 21;22. Estos hallazgos sugieren un patrón específico de organización nuclear, posiblemente mediado por regiones NOR homólogas y/o complementarias de los brazos cortos de los 10 CA de la especie humana participantes en la síntesis del rRNA y ribosomas y la actividad de estos NOR durante el ciclo celular. La persistencia de estos patrones en adultos mayores con envejecimiento saludable plantea su relevancia funcional y su potencialidad como biomarcador.
- Los cromosomas 21 y 22 fueron los más frecuentemente implicados en las AS, lo cual concuerda con su alta actividad transcripcional ribosomal descrita en la literatura. En contraste, los cromosomas 13 y 15 mostraron una participación significativamente menor. Esta participación diferencial podría estar influenciada por características estructurales como el tamaño y contenido de regiones NOR y pseudohomólogas.
- Las mujeres mayores presentaron una mayor frecuencia y complejidad de AS, especialmente triples, en comparación con los varones. Esto puede reflejar diferencias epigenéticas, funcionales y estructurales del envejecimiento según el sexo.
- Los hallazgos de este estudio refuerzan la noción de que el envejecimiento saludable es un fenómeno complejo, que implica tanto un componente

biológico como un psicosocial. Las diferencias sociodemográficas pueden reflejar distintas trayectorias de vida que pueden ser determinantes para la salud.

- Los adultos mayores mostraron una vitalidad subjetiva superior y una percepción de salud general estable, lo cual sugiere que la edad cronológica no determina por sí sola el deterioro funcional, sino que puede estar acompañada de procesos de adaptación positivos.
- La mayoría de los adultos mayores fueron clasificados con estado nutricional normal (MNA), con puntajes ligeramente más altos que los adultos jóvenes. A pesar de diferencias numéricas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo nutricional entre subgrupos.
- El índice cintura-cadera mostró diferencias significativas por sexo en jóvenes, lo cual puede reflejar variaciones en riesgo cardiovascular incipiente.
- Hombres mayores presentaron niveles significativamente más altos de ácido fólico y vitamina B12, posiblemente reflejando diferencias en dieta o suplementación.
- Son necesarios más estudios para corroborar los hallazgos. Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra, por lo que es de importancia ampliar el tamaño de la muestra y los grupos etarios estudiados; también destaca la importancia de estudiar otros factores como marcadores de inmunosenescencia y epigenéticos.

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos AS.

Asociación de satélites
PES

	Coordenada	Cromosomas	Total	Coordenada	Cromosomas	Total
1			26			
2			27			
3			28			
4			29			
5			30			
6			31			
7			32			
8			33			
9			34			
10			35			
11			36			
12			37			
13			38			
14			39			
15			40			
16			41			
17			42			
18			43			
19			44			
20			45			
21			46			
22			47			
23			48			
24			49			
25			50			

Analizó: _____

ANEXO 2. Total de AS por caso y distribución de metafases con 0, 1, 2, 3 o 4 AS, por caso individual.

Grupo de 30-34						
	# AS en 100 Met	# de Met con AS	# de Met sin AS	Met con 1 AS	Met con 2 AS	Varones Met con 3 AS
PES057	70	52	48	36	14	2
PES060	63	54	46	45	9	0
PES065	88	67	33	48	17	2
PES067	105	72	28	44	23	5
PES068	83	62	38	43	17	2
PES072	70	59	41	48	11	0
PES073	71	56	44	42	13	1
PES075	61	43	57	28	12	3
PES079	70	50	50	33	14	3
PES080	49	38	62	27	11	0
Total $\bar{x} \pm$ de Mediana [min;max]	73 \pm 15.63 70 [49; 105]	55.3 \pm 10.36 55 [38;72]	44.7 \pm 10.36 45[28; 62]	39.4 \pm 7.86 42.5 [27;48]	14.1 \pm 4.04 13.5 [9;23]	1.8 \pm 1.62 2 [0;5]

Grupo de 30-34 años						
	# AS en 100 Met	# de Met con AS	# de Met sin AS	Met con 1 AS	Met con 2 AS	Mujeres Met con 3 AS
PES034	79	64	36	51	11	2
PES038	71	52	48	35	15	2
PES043	76	57	43	40	15	2
PES050	77	61	39	47	12	2
PES074	43	36	64	30	5	1
PES077	82	60	40	40	18	2
PES078	78	63	37	49	13	1
PES081	45	37	63	29	8	0
PES083	98	69	31	43	23	3
PES084	100	69	31	42	23	4
Total $\bar{x} \pm$ DE Mediana [min;max]	74.9 \pm 18.77 77.5 [43;100]	56.8 \pm 11.84 60.5 [36;69]	43.5 \pm 11.84 39.5 [31;64]	40.6 \pm 7.5 41 [29;51]	14.3 \pm 5.86 14 [5;23]	1.9 \pm 1.10 2 [0;4]

Grupo de 60-64 años

VARONES						
	# AS en 100 Met	# de Met con AS	# de Met sin AS	Met con 1 AS	Met con 2 AS	Met con 3 o más AS
PES002	64	54	46	44	10	0
PES005	86	61	39	38	21	2
PES007	59	48	52	39	7	2
PES010	106	71	29	42	24	5
PES017	50	37	63	25	11	1
PES027	58	46	54	34	12	0
PES044	85	65	35	46	18	1
PES062	30	26	74	22	4	0
PES064	47	41	59	35	6	0
PES066	48	38	62	28	10	0
Total $\bar{x} \pm de$	63.3 \pm 22.71	48.7 \pm 14.05	51.3 \pm 14.05	35.3 \pm 8.12	12.3 \pm 6.62	1.1 \pm 1.6
Mediana [min;max]	58.5 [30;106]	47 [26;71]	53 [29;74]	36.5 [22;46]	10.5 [4;24]	0.5 [0;5]

Grupo de 60-64 años

MUJERES						
	# AS en 100 Met	# de Met con AS	# de Met sin AS	Met con 1 AS	Met con 2 AS	Met con 3 AS
PES001	105	70	30	41	23	6
PES004	100	74	26	50	22	2
PES008	66	50	50	36	12	2
PES011	68	61	39	55	5	1
PES018	66	53	47	42	10	1
PES019	78	62	38	48	12	2
PES024	81	64	36	48	15	1
PES025	66	54	46	44	8	2
PES042	80	63	37	49	12	2
PES069	57	41	59	26	14	1
Total $\bar{x} \pm de$	76.7 \pm 15.57	59.2 \pm 9.81	40.8 \pm 9.81	43.9 \pm 8.27	13.3 \pm 5.64	2 \pm 1.49
Mediana [min;max]	73 [57;105]	62.5 [41;74]	38.5 [26;59]	43 [26;55]	12 [5;23]	2 [1;6]

ANEXO 3. Distribución de las categorías de la encuesta AUDIT-C.

	30-34 años			60-64 años			p ³
	Mujeres n = 10 ¹	Hombres n = 10 ¹	Total n = 20 ²	Mujeres n = 10 ¹	Hombres n = 10 ¹	Total n = 20 ²	
Consumo bajo o sin riesgo	7	7	14 (70%)	10	10	20 100%)	0.0202
Consumo excesivo	3	3	6 (30%)	0	0	0 (0%)	

¹n ²n (%) ³Prueba exacta de Fisher por grupo etario (30 a 34 años vs 60 a 64 años)

p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo

AUDIT-C: *Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption*

Distribución de la frecuencia y cantidad de consumo de bebidas alcohólicas según grupo de edad y sexo.

		30-34 años						60-64 años			
		Varones		Mujeres		Total	Varones		Mujeres		Total
		n	%	n	%	n	n	%	n	%	n
Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas	Nunca	1	10	0	0	1	1	10	2	20	3
	≤1 veces al mes	4	40	7	70	11	7	70	8	80	15
	2-4 veces al mes	4	40	3	30	7	1	10	0	0	1
	2-3 veces por semana	1	10	0	0	1	1	10	0	0	1
Cantidad de bebidas alcohólicas consumidas	Una o dos	4	40	6	60	10	9	90	8	80	17
	Tres o cuatro	4	40	4	40	8	1	10	2	20	3
	Cinco o seis	1	10	0	0	1	0	0	0	0	0
	Siete, ocho o nueve	1	10	0	0	1	0	0	0	0	0

ANEXO 4. Hábito tabáquico por sexo y grupo etario

Índice tabáquico por grupo de edad y sexo.

	Mujeres			Varones		
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	p ²	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	p ²
Índice tabáquico²	0.21	0.96	0.686	0.01	1.84	0.514

¹Media

²Comparación entre grupos etarios dentro del mismo sexo realizada con la prueba de Mann–Whitney U

Distribución de frecuencias, según preguntas específicas del consumo de tabaco.

		Grupo 30-34 años				Grupo 60-64 años			
		Mujeres		Varones		Mujeres		Varones	
		n	%	n	%	n	%	n	%
¿Ha fumado alguna vez en su vida?	Sí	8	80	8	80	4	40	7	70
	No	2	20	2	20	6	60	3	30
¿Fuma usted actualmente?	Sí	1	10	2	20	0	0	0	0
	No	9	90	8	80	10	100	10	100
En el pasado, ¿ha fumado usted regularmente?	Sí	2	20	2	20	2	20	4	40
	No	8	80	8	80	8	80	6	60

ANEXO 5. Tablas descriptivas de los parámetros antropométricos por grupo de edad y sexo.

Variable antropométrica	30-34				60-64			
	Overall N = 20 ¹	Hombre N = 10 ¹	Mujer N = 10 ¹	p- value ²	Overall N = 20 ¹	Hombre N = 10 ¹	Mujer N = 10 ¹	p-value ²
Talla	166.5 (162.5, 172.0) 166.9 (6.4)	172.0 (170.5, 173.0) 172.1 (3.1)	162.5 (159.0, 165.0) 161.7 (4.0)	<0.001	163.0 (155.8, 170.3) 163.8 (9.7)	170.3 (166.0, 172.0) 171.1 (7.5)	155.8 (154.5, 160.0) 156.5 (4.7)	<0.001
Peso	71.8 (64.6, 78.9) 71.9 (11.1)	75.6 (72.1, 82.9) 77.7 (9.1)	64.6 (58.7, 71.5) 66.2 (10.1)	0.015	71.4 (58.3, 80.6) 69.9 (14.2)	77.0 (68.8, 86.5) 77.6 (9.9)	58.3 (57.2, 74.7) 62.1 (14.0)	0.019
IMC	25.4 (23.9, 27.4) 25.8 (3.2)	25.7 (24.5, 26.8) 26.3 (2.7)	25.1 (22.7, 27.5) 25.3 (3.7)	0.6	26.4 (22.9, 29.4) 26.0 (4.2)	26.4 (23.9, 29.6) 26.7 (3.1)	25.4 (22.3, 29.2) 25.3 (5.1)	0.6
Circunferencia Braquial	31.0 (28.0, 34.0) 31.0 (3.7)	33.8 (30.0, 35.0) 33.1 (2.9)	28.3 (26.0, 32.0) 28.8 (3.2)	0.010	30.5 (27.3, 33.0) 30.3 (3.7)	31.8 (30.0, 34.0) 31.9 (2.7)	27.3 (26.5, 33.0) 28.7 (4.0)	0.075
Circunferencia de Pantorrilla	36.1 (33.9, 38.7) 36.3 (3.2)	37.3 (35.0, 39.0) 37.0 (2.3)	34.3 (33.5, 38.4) 35.6 (3.9)	0.3	35.8 (31.8, 38.0) 35.4 (4.0)	36.5 (36.0, 38.0) 36.6 (3.4)	33.8 (31.6, 35.5) 34.2 (4.4)	0.14
Cintura	85.8 (82.2, 89.2) 86.1 (9.2)	86.5 (83.5, 94.5) 89.9 (8.7)	83.3 (74.0, 86.5) 82.4 (8.5)	0.10	88.5 (82.0, 96.5) 89.2 (11.4)	94.8 (88.0, 103.0) 95.5 (9.7)	83.5 (77.0, 92.5) 82.9 (9.6)	0.015
Cadera	99.8 (96.3, 106.3) 100.6 (7.3)	101.3 (97.0, 106.0) 101.4 (4.5)	98.5 (95.0, 106.5) 99.8 (9.5)	0.6	99.8 (95.8, 108.5) 99.9 (10.6)	101.3 (95.5, 106.0) 100.4 (8.5)	99.3 (96.0, 111.8) 99.4 (12.9)	>0.9

¹Median (Q1, Q3) Mean (SD)

²Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test

ANEXO 6. Tablas descriptivas del Mininutricional

Puntaje de MNA-SF (tamizaje) por grupo etario y sexo

Mujeres			Hombres		
30 a 34 años n = 10 ¹	60 a 64 años n = 10 ¹	p ²	30 a 34 años n = 10 ¹	60 a 64 años n = 10 ¹	p ²
11.80 ± 1.54	12.50 ± 1.43	0.7811	12.60 ± 1.57	13.80 ± 0.42	0.1453

¹Media ± desviación estándar

²Prueba de Mann-Whitney U

MNA-SF: *Mini-Nutritional Examination Short Form*

Puntaje de MNA por grupo etario y sexo

Mujeres			Hombres		
30 a 34 años n = 10 ¹	60 a 64 años n = 10 ¹	p ²	30 a 34 años n = 10 ¹	60 a 64 años n = 10 ¹	p ²
26.75 ± 1.54	27.35 ± 1.22	0.5706	26.9 ± 3.09	29.25 ± 0.67	0.0639

¹Media ± desviación estándar

²Prueba de T de Student

MNA: *Mini-Nutritional Examination*

Tabla de frecuencias según la categoría establecida por el puntaje en el MNA-SF y MNA

		30-34 años				60-64 años			
		Varones		Mujeres		Varones		Mujeres	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Evaluación del cribaje	Estado nutricional normal	8	80	10	100	10	100	10	100
	Riesgo de malnutrición	2	20	0	0	0	0	0	0
Evaluación del estado nutricional	Estado nutricional normal	7	70	5	50	10	100	8	100
	Riesgo de malnutrición	3	30	5	50	0	0	2	20

ANEXO 7. Tablas descriptivas de los parámetros bioquímicos por grupo de edad y sexo.

Parámetros de la citología hemática

	<i>Mujeres</i>			p²	q³
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	Total n = 20 ¹		
Hb (g/dL)	14.2 (13.2, 14.7)	14.6 (14.4, 14.9)	14.6 (13.8, 14.9)	0.570	0.713
Hematocrito (%)	42.0 (40.4, 43.3)	43.3 (41.3, 44.5)	42.8 (41.0, 44.2)	0.520	0.713
VCM (fL)	87.3 (81.9, 89.1)	92.5 (90.1, 93.7)	89.6 (85.8, 92.5)	0.011	0.057
HCM (pg)	29.6 (27.0, 30.8)	31.1 (30.2, 32.6)	30.5 (28.8, 31.1)	0.023	0.058
ADE (%)	12.5 (12.3, 13.9)	12.9 (12.5, 13.3)	12.8 (12.4, 13.6)	>0.999	>0.999
Leu (×10³/μL)	5.7 (5.4, 6.2)	4.5 (3.9, 5.0)	5.2 (4.5, 6.2)	0.019	0.066
Linf (×10³/μL)	1.9 (1.5, 2.0)	1.6 (1.5, 1.7)	1.6 (1.5, 1.9)	0.186	0.325

	Hombres			p²	q³
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	Total n = 20 ¹		
Hb (g/dL)	16.4 (15.6, 17.0)	16.6 (15.7, 16.8)	16.5 (15.7, 16.9)	>0.999	>0.999
Hematocrito (%)	46.9 (45.6, 50.1)	48.1 (45.6, 48.8)	47.5 (45.6, 49.5)	0.820	>0.999
VCM (fL)	87.1 (84.7, 87.9)	88.5 (84.3, 92.1)	87.2 (84.7, 90.9)	0.791	>0.999
HCM (pg)	29.8 (29.8, 30.5)	30.5 (28.2, 31.5)	30.0 (29.1, 31.1)	0.761	>0.999
ADE (%)	12.4 (12.2, 12.8)	12.8 (12.5, 13.9)	12.7 (12.3, 13.1)	0.172	0.861
Leu (×10³/μL)	5.4 (4.8, 5.9)	5.3 (4.9, 5.5)	5.3 (4.9, 5.7)	0.363	0.636
Linf (×10³/μL)	1.9 (1.5, 2.2)	1.5 (1.2, 1.8)	1.7 (1.4, 2.1)	0.089	0.311

¹Mediana (Q1, Q3)

²Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

³Corrección por tasa de descubrimientos falsos para comparaciones múltiples

Hb: Hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, ADE: amplitud de distribución eritrocitaria, Leu: leucocitos, Linf: linfocitos.

Parámetros de la química sanguínea

Mujeres					
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	Total n = 20 ¹	p²	q³
Glucosa (mg/dL)	84.0 (72.0, 85.0)	83.5 (74.0, 99.0)	84.0 (74.0, 87.5)	0.343	0.458
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.6, 0.8)	0.7 (0.6, 0.7)	0.7 (0.6, 0.7)	0.762	0.762
Urea (mg/dL)	23.9 (19.7, 25.3)	35.2 (32.1, 38.3)	25.7 (23.2, 35.2)	0.001	0.003
BUN (mg/dL)	11.2 (9.2, 11.8)	16.5 (15.0, 17.9)	12.0 (10.9, 16.5)	0.001	0.003

Hombres					
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	Total n = 20 ¹	p²	q³
Glucosa (mg/dL)	87.5 (83.0, 88.0)	87.5 (85.0, 98.0)	87.5 (84.0, 90.0)	0.342	0.623
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.8, 1.0)	1.0 (0.8, 1.1)	0.9 (0.8, 1.0)	0.519	0.623
Urea (mg/dL)	32.1 (26.5, 43.0)	35.0 (31.9, 37.7)	34.8 (31.5, 38.1)	0.623	0.623
BUN (mg/dL)	15.0 (12.4, 20.1)	16.4 (14.9, 17.6)	16.3 (14.7, 17.8)	0.623	0.623

¹Mediana (Q1, Q3)

²Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

³Corrección por tasa de descubrimientos falsos para comparaciones múltiples

BUN: nitrógeno ureico

Parámetros del perfil de lípidos

Mujeres					
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	Total n = 20 ¹	p²	q³
Colesterol Total (mg/dL)	168.5 (153.0, 180.0)	203.0 (175.0, 208.0)	177.5 (154.5, 203.0)	0.049	0.207
LDL (mg/dL)	101.5 (98.0, 109.0)	119.0 (99.0, 129.0)	107.0 (98.0, 121.0)	0.104	0.207
LDL (Sampson) (mg/dL)	97.0 (86.0, 106.0)	111.0 (88.0, 121.0)	103.0 (87.5, 112.5)	0.082	0.207
HDL (mg/dL)	56.5 (46.0, 59.0)	67.5 (49.0, 80.0)	57.0 (47.5, 67.5)	0.212	0.254
No-HDL (mg/dL)	111.5 (109.0, 124.0)	128.0 (110.0, 136.0)	123.0 (109.5, 130.5)	0.150	0.225
Triglicéridos (mg/dL)	90.0 (70.0, 113.0)	105.0 (83.0, 120.0)	96.5 (77.0, 116.5)	0.472	0.472
Hombres					
	30-34 años n = 10 ¹	60-64 años n = 10 ¹	Total n = 20 ¹	p²	q³
Colesterol Total (mg/dL)	174.5 (149.0, 192.0)	166.0 (154.0, 213.0)	170.5 (150.0, 194.0)	0.734	>0.999
LDL (mg/dL)	107.5 (96.0, 114.0)	104.0 (91.0, 139.0)	105.0 (93.5, 132.0)	0.970	>0.999
LDL (Sampson) (mg/dL)	106.0 (87.0, 109.0)	98.0 (92.0, 131.0)	103.0 (89.5, 124.5)	0.970	>0.999
HDL (mg/dL)	43.5 (39.0, 50.0)	45.5 (41.0, 52.0)	45.5 (40.0, 51.0)	0.677	>0.999
No-HDL (mg/dL)	122.5 (113.0, 144.0)	119.5 (110.0, 150.0)	121.5 (112.5, 148.5)	>0.999	>0.999
Triglicéridos (mg/dL)	103.0 (67.0, 190.0)	109.5 (89.0, 161.0)	103.0 (79.5, 165.5)	0.821	>0.999

¹Mediana (Q1, Q3)

²Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

³Corrección por tasa de descubrimientos falsos para comparaciones múltiples

Medición de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12.

Mujeres					
	30-34 años	60-64 años	Total	p²	q³
	n = 10 ¹	n = 10 ¹	n = 20 ¹		
Homocisteína (µmol/L)	6.3 (5.5, 7.7)	6.5 (5.5, 8.7)	6.5 (5.5, 8.4)	0.705	0.705
Ácido fólico (ng/mL)	15.1 (11.7, 20.8)	17.5 (14.9, 22.1)	16.8 (13.2, 20.8)	0.345	0.517
Vitamina B12 (pg/mL)	240.5 (183.0, 353.0)	430.0 (175.0, 676.0)	288.0 (179.0, 472.5)	0.273	0.517
Hombres					
	30-34 años	60-64 años	Total	p²	q³
	n = 10 ¹	n = 10 ¹	n = 20 ¹		
Homocisteína (µmol/L)	8.7 (8.0, 9.5)	8.6 (7.7, 10.5)	8.7 (8.0, 10.0)	0.970	0.970
Ácido fólico (ng/mL)	16.5 (11.4, 18.5)	21.5 (19.3, 27.0)	19.0 (16.1, 21.5)	0.002	0.005
Vitamina B12 (pg/mL)	230.5 (186.0, 257.0)	348.5 (312.0, 624.0)	267.0 (199.0, 348.5)	0.011	0.017

¹Mediana (Q1, Q3)

²Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

³Corrección por tasa de descubrimientos falsos para comparaciones múltiples

p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo

ANEXO 8. Distribución de frecuencias de las 7 categorías del cuestionario de Pittsburg por edad y sexo.

		Edad			
		30-34		60-64	
		n	%	n	%
Calidad subjetiva del sueño	Muy buena calidad subjetiva del sueño	9	45.0	8	40.0
	Bastante buena calidad subjetiva del sueño	10	50.0	12	60.0
	Bastante mala calidad subjetiva del sueño	1	5.0	0	0.0
Latencia del sueño Tiempo que tarda en quedarse dormido	≤ 15 minutos	13	65.0	12	60.0
	16 a 30 minutos	4	20.0	7	35.0
	31 a 60 minutos	3	15.0	0	0.0
	> 60 minutos	0	0.0	1	5.0
Duración del sueño	> 7 horas	11	55.0	12	60.0
	6 a 7 horas	9	45.0	8	40.0
Eficiencia de sueño habitual	≥ 85%	9	45.0	14	70.0
	75% - 84.9%	4	20.0	4	20.0
	65% - 74.9%	4	20.0	1	5.0
	< 65%	3	15.0	1	5.0
Perturbaciones del sueño	0	1	5.0	4	20.0
	1 - 9	18	90.0	16	80.0
	10 -18	1	5.0	0	0.0

		Edad			
		30-34		60-64	
		n	%	n	%
Calidad subjetiva del sueño	Muy buena calidad subjetiva del sueño	9	45.0	8	40.0
	Bastante buena calidad subjetiva del sueño	10	50.0	12	60.0
	Bastante mala calidad subjetiva del sueño	1	5.0	0	0.0
Uso de medicación hipnótica	Ninguna vez en el último mes	19	95.0	17	85.0
	< 1 vez a la semana	1	5.0	1	5.0
	3 o más veces a la semana	0	0.0	2	10.0
Disfunción diurna	0 [ningún problema]	8	40.0	10	50.0
	1 o 2 [problema leve]	9	45.0	6	30.0
	3 o 4 [un problema]	3	15.0	4	20.0

ANEXO 9. Comparación de los parámetros evaluados en el SF-36.

Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes

	Comparación entre grupos de edad	Comparación entre sexo y grupo de edad		Comparación entre sexo, del mismo grupo de edad	
		Hombres	Mujeres	30-34 años	60-64 años
N total	40	20	20	20	20
Categoría evaluada					Sig (bilateral)
Función física	0.018	0.853	0.000	0.289	0.015
Rol físico	0.799	1.000	0.684	0.796	0.481
Dolor corporal	0.512	0.123	0.684	0.529	0.247
Salud general	0.620	0.529	0.853	1	0.796
Vitalidad	0.004	0.029	0.089	0.971	0.579
Función social	0.620	0.280	0.796	0.853	0.143
Rol emocional	0.211	0.247	0.529	0.631	0.393
Salud mental	0.445	0.631	0.579	0.436	0.579

ANEXO 10. Resultados de los modelos de regresión lineal múltiple.

Se presentan los resultados completos de los modelos de regresión lineal múltiple aplicados por subgrupo. En todos los casos se utilizó como variable dependiente 'sexo' o 'edad', dependiendo del modelo, y se evaluó el efecto de múltiples predictores estructurales, clínicos y bioquímicos. Ninguno de los modelos alcanzó significancia estadística global ($p > 0.05$).

Modelo 1. Grupo de edad 30–34 años (Variable dependiente: sexo)

Variable	Coefficiente	Error Estándar	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Total de asociaciones	0.0670	0.2720	0.8140	-0.6310	0.7660
Metafases con al menos una AS	0.0930	0.1510	0.5670	-0.2960	0.4810
Metafases con al menos una AS que involucre 2 CA	-0.1080	0.1920	0.5960	-0.6010	0.3850
Participación del CA 13	-0.0110	0.1210	0.9330	-0.3210	0.3000
Participación del CA 14	-0.0390	0.1030	0.7190	-0.3030	0.2250
Participación del CA 15	-0.0660	0.1260	0.6210	-0.3900	0.2570
Participación del CA 21	0.0040	0.0990	0.9670	-0.2490	0.2580
Participación del CA 22	-0.0760	0.1060	0.5060	-0.3490	0.1970
Nivel socioeconómico	0.3520	0.3560	0.3680	-0.5630	1.2680
Calidad de sueño	1.0330	0.4080	0.0530	-0.0170	2.0830
Categoría por IMC	0.2780	0.3980	0.5160	-0.7450	1.3010
Riesgo CV por índice cintura-cadera	0.0050	0.5580	0.9930	-1.4290	1.4390
Ácido fólico	0.0510	0.0440	0.3020	-0.0630	0.1650
Vitamina B12	0.0001	0.0022	0.9690	-0.0056	0.0058
_cons	0.3240	0.9170	0.7380	-2.0340	2.6820

Modelo 2. Grupo de edad 60–64 años (Variable dependiente: sexo)

Variable	Coefficiente	Error Estándar	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Total de asociaciones	0.2120	0.1150	0.1250	-0.0840	0.5090
Metafases con al menos una AS	0.1480	0.0610	0.0580	-0.0080	0.3030
Metafases con al menos una AS que involucre 2 CA	-0.0600	0.0480	0.2630	-0.1830	0.0630
Participación del CA 13	-0.1910	0.0780	0.0590	-0.3920	0.0110
Participación del CA 14	-0.0840	0.0450	0.1200	-0.1990	0.0310

Participación del CA 15	-0.0920	0.0470	0.1080	-0.2140	0.0290
Participación del CA 21	-0.1160	0.0580	0.1020	-0.2650	0.0330
Participación del CA 22	-0.1500	0.0710	0.0880	-0.3320	0.0320
Nivel socioeconómico	-0.2700	0.2570	0.3420	-0.9300	0.3910
Calidad de sueño	0.3580	0.4980	0.5050	-0.9230	1.6390
Categoría por IMC	-0.2160	0.2860	0.4840	-0.9510	0.5190
Riesgo CV por índice cintura-cadera	-0.5700	0.3830	0.1970	-1.5550	0.4140
Ácido fólico	0.0200	0.0270	0.4890	-0.0490	0.0890
Vitamina B12	0.0001	0.0001	0.3850	-0.0001	0.0002
_cons	-0.7760	0.9070	0.4310	-3.1070	1.5540

Modelo 3. Hombres (Variable dependiente: edad)

Variable	Coeficiente	Error Estándar	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Total de asociaciones	-0.1780	0.2980	0.5770	-0.9440	0.5880
Metafases con al menos una AS	0.0890	0.2060	0.6850	-0.4410	0.6180
Metafases con al menos una AS que involucre 2 CA	-0.0160	0.1940	0.9390	-0.5130	0.4820
Participación del CA 13	0.1050	0.1570	0.5320	-0.2980	0.5090
Participación del CA 14	0.0210	0.0870	0.8160	-0.2020	0.2440
Participación del CA 15	0.0490	0.1300	0.7190	-0.2840	0.3820
Participación del CA 21	0.0950	0.1240	0.4790	-0.2240	0.4150
Participación del CA 22	0.0190	0.1000	0.8550	-0.2380	0.2760
Nivel socioeconómico	0.5550	0.7080	0.4680	-1.2640	2.3740
Calidad de sueño	0.5990	0.5100	0.2930	-0.7120	1.9090
Categoría por IMC	-0.0650	0.4630	0.8940	-1.2560	1.1260
Riesgo CV por índice cintura-cadera	0.1510	0.5020	0.7760	-1.1390	1.4400
Ácido fólico	0.0350	0.0330	0.3480	-0.0510	0.1210
Vitamina B12	0.0002	0.0003	0.5860	-0.0005	0.0008
_cons	-0.6020	1.0450	0.5890	-3.2890	2.0840

Modelo 4. Mujeres (Variable dependiente: edad)

Variable	Coefficiente	Error Estándar	p-valor	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Total de asociaciones	0.2660	0.1310	0.0970	-0.0700	0.6020
Metafases con al menos una AS	0.0950	0.0780	0.2780	-0.1060	0.2960
Metafases con al menos una AS que involucre 2 CA	-0.0380	0.0460	0.4500	-0.1560	0.0810
Participación del CA 13	-0.1880	0.0820	0.0720	-0.4000	0.0240
Participación del CA 14	-0.1020	0.0540	0.1210	-0.2420	0.0390
Participación del CA 15	-0.0850	0.0500	0.1480	-0.2130	0.0430
Participación del CA 21	-0.1400	0.0550	0.0530	-0.2820	0.0020
Participación del CA 22	-0.1360	0.0770	0.1350	-0.3330	0.0600
Nivel socioeconómico	-0.4370	0.4130	0.3390	-1.4980	0.6250
Calidad de sueño	-0.7930	0.4080	0.1100	-1.8410	0.2560
Categoría por IMC	0.3610	0.4160	0.4250	-0.7080	1.4310
Riesgo CV por índice cintura-cadera	0.0820	0.3110	0.8010	-0.7160	0.8810
Ácido fólico	0.0180	0.0280	0.5600	-0.0550	0.0900
Vitamina B12	0.0001	0.0001	0.3570	-0.0001	0.0003
_cons	-2.5250	1.6820	0.1940	-6.8490	1.7990

Bibliografía

1. OMS/OPS. Década del Envejecimiento Saludable en las Américas (2021-2030) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2025 Apr 28]. Available from: <https://www.paho.org/es/decada-envejecimiento-saludable-americas-2021-2030>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional Sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) y encuesta de evaluación cognitiva 2021. 2023 Jul p. 33. Report No.: 394/23.
3. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020 Sep;139:6–11.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021–2030 [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 27]. Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf>
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243–78.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194–217.
7. Li Z, Zhang W, Duan Y, Niu Y, Chen Y, Liu X, et al. Progress in biological age research. *Front Public Health*. 2023 Apr 12;11:1074274.
8. Putin E, Mamoshina P, Aliper A, Korzinkin M, Moskalev A, Kolosov A, et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. 2016 May;8(5):1021–33.
9. Engelfriet PM, Jansen EHJM, Picavet HSJ, Dollé MET. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans. *Epidemiol Rev*. 2013 Feb 4;35:132–51.
10. Mladinic M, Kopjar N, Milic M, Dasovic AB, Huzak M, Zeljezic D. Genomic instability in a healthy elderly population: a pilot study of possible cytogenetic markers related to ageing. *Mutagenesis*. 2010 Sep;25(5):455–62.
11. Zietkiewicz E, Wojda A, Witt M. Cytogenetic perspective of ageing and longevity in men and women. *J Appl Genet*. 2009;50(3):261–73.
12. Hando JC, Nath J, Tucker JD. Sex chromosomes, micronuclei and aging in women. *Chromosoma*. 1994 Jun;103(3):186–92.

13. Nath J, Tucker JD, Hando JC. Y chromosome aneuploidy, micronuclei, kinetochores and aging in men. *Chromosoma*. 1995 Jul;103(10):725–31.
14. Bukvic N, Gentile M, Susca F, Fanelli M, Serio G, Buonadonna L, et al. Sex chromosome loss, micronuclei, sister chromatid exchange and aging: a study including 16 centenarians. *Mutat Res*. 2001 Nov 15;498(1–2):159–67.
15. Catalan J, Autio K, Sorsa M, Norppa H. Age-associated micronuclei containing centromeres and the sex chromosomes in lymphocytes of men. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1996 Aug;360(3):256–7.
16. Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet*. 1995 Nov;57(5):1143–50.
17. Perls T, Kunkel L, Puca A. The genetics of aging. *Curr Opin Genet Dev*. 2002 Jun;12(3):362–9.
18. Ferguson-Smith MA, Handmaker SD. Observations on the satellited human chromosomes. *Lancet*. 1961 Mar 25;1(7178):638–40.
19. Antonarakis SE. Short arms of human acrocentric chromosomes and the completion of the human genome sequence. *Genome Res*. 2022 Apr;32(4):599–607.
20. McStay B. The p-Arms of Human Acrocentric Chromosomes Play by a Different Set of Rules. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2023 Aug 25;24(1):63-83.
21. McStay B. Nucleolar organizer regions: genomic “dark matter” requiring illumination. *Genes Dev*. 2016 Jul 15;30(14):1598–610.
22. Caburet S, Conti C, Schurra C, Lebofsky R, Edelstein SJ, Bensimon A. Human ribosomal RNA gene arrays display a broad range of palindromic structures. *Genome Res*. 2005 Aug;15(8):1079–85.
23. Gonzalez IL, Sylvester JE. Human rDNA: evolutionary patterns within the genes and tandem arrays derived from multiple chromosomes. *Genomics*. 2001 May 1;73(3):255–63.
24. Diesch J, Hannan RD, Sanij E. Perturbations at the ribosomal genes loci are at the centre of cellular dysfunction and human disease. *Cell Biosci*. 2014 Aug 19;4:43.
25. Floutsakou I, Agrawal S, Nguyen TT, Seoighe C, Ganley ARD, McStay B. The shared genomic architecture of human nucleolar organizer regions. *Genome Res*. 2013 Dec;23(12):2003–12.

26. Guarracino A, Buonaiuto S, Potapova T, Rhie A, Koren S, Rubinstein B, et al. Recombination between heterologous human acrocentric chromosomes. *Nature*. 2023 May 11;617(7960):335-43.
27. McStay B, Grummt I. The epigenetics of rRNA genes: from molecular to chromosome biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2008 Nov;24:131-57.
28. de Capoa A, Marlekaj P, Baldini A, Rocchi M, Archidiacono N. Cytologic demonstration of differential activity of rRNA gene clusters in different human tissues. *Hum Genet*. 1985;69(3):212-7.
29. Warburton D, Atwood KC, Henderson AS. Variation in the number of genes for rRNA among human acrocentric chromosomes: correlation with frequency of satellite association. *Cytogenet Cell Genet*. 1976;17(4):221-30.
30. Németh A, Grummt I. Dynamic regulation of nucleolar architecture. *Curr Opin Cell Biol*. 2018 Jun;52:105-11.
31. van Koningsbruggen S, Gierlinski M, Schofield P, Martin D, Barton GJ, Ariyurek Y, et al. High-resolution whole-genome sequencing reveals that specific chromatin domains from most human chromosomes associate with nucleoli. *Mol Biol Cell*. 2010 Nov 1;21(21):3735-48.
32. Bersaglieri C, Santoro R. Genome Organization in and around the Nucleolus. *Cells*. 2019 Jun 12; 8(6):579.
33. Mangan H, Gailín MÓ, McStay B. Integrating the genomic architecture of human nucleolar organizer regions with the biophysical properties of nucleoli. *FEBS J*. 2017 Dec;284(23):3977-85.
34. Samarth RM, Sarma DK, Yadav V, Samartha M, Manda K. Assessment of acrocentric chromosome association/satellite associations in the human health conditions and exposure to genotoxic agents: A comprehensive review. *J Radiat Cancer Res*. 2024 Oct;15(4):189-99.
35. Lezhava TA, Chitashvili RY, Khmaladze EV. Use of the mathematical "satellite model" for determining the frequency of associations of acrocentric chromosomes depending on human age. *Int J Biomed Comput*. 1972 Jul;3(3):181-99.
36. Jacobs PA, Mayer M, Morton NE. Acrocentric Chromosome Associations in Man. *Am J Hum Genet*. 1976;28:567-76.
37. Cohen MM, Shaw MW. The association of acrocentric chromosomes in 1000 normal human male metaphase cells. *Ann Hum Genet*. 1967 Nov;31(2):129-40.

38. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. *Clin Genet*. 1975 Oct;8(4):223–43.
39. Mutchinick OM. Estudo comparativo das associações dos cromossomos acrocêntricos do grupo G em indivíduos de alto e baixo risco para não disjunção [Doctorate thesis]. 1976.
40. A.A. Prokofieva-Belgovskaya, V.M. Gindilis, K.N. Grinberg, E.A. Bogomasov, O.A. Podugolnikova, I.I. Isaeva, et al. Association of acrocentric chromosomes in relation to cell type and age of individuals. *Exp Cell Res* [Internet]. 1968 Mar [cited 2025 Jun 25];49(3):612–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0014482768902085?via%3Dihub>
41. Denton TE, Liem SL, Cheng KM, Barret JV. The relationship between aging and ribosomal gene activity in humans as evidence by silver staining. . *Mechanisms of Ageing and Development*. 1981;15:1–7.
42. Strehler BL, Chang MP, Johnson LK. Loss of hybridizable ribosomal DNA from human post-mitotic tissues during aging: I. Age-dependent loss in human myocardium. *Mech Ageing Dev*. 1979 Dec;11(5–6):371–8.
43. Sotelo Félix JI. Los organizadores nucleolares (NOR's) en cromosomas metafásicos humanos, y su posible relación con los mecanismos de envejecimiento celular. [Internet] [Master thesis]. UANL; 1982 [cited 2025 Apr 28]. Available from: <http://cdigital.dgb.uanl.mx/te/1020071137.PDF>
44. Thomas S, Mukherjee AB. A longitudinal study of human age-related ribosomal RNA gene activity as detected by silver-stained NORs. *Mech Ageing Dev*. 1996 Dec 20;92(2–3):101–9.
45. Héliot L, Mongelard F, Klein C, O'Donohue MF, Chassery JM, Robert-Nicoud M, et al. Nonrandom distribution of metaphase AgNOR staining patterns on human acrocentric chromosomes. *J Histochem Cytochem*. 2000 Jan;48(1):13–20.
46. Liem SL, Denton TE, Cheng KM. Distribution patterns of satellite associations in human lymphocytes relative to age and sex. *Clin Genet*. 1977 Aug;12(2):104–10.
47. Yashwanth R, Chandra N, Gopinath PM. Satellite associations in down syndrome. *Int J Hum Genet*. 2010 Mar;10(1–3):101–4.
48. Samarth RM, Gandhi P, Chaudhury NK. Co-occurrence of acrocentric chromosome associations with dicentric chromosomes in irradiated human lymphocytes. *Strahlenther Onkol*. 2023 Sep;199(9):862–8.

49. Sharma R, Ramanathan A. The Aging Metabolome-Biomarkers to Hub Metabolites. *Proteomics*. 2020 Mar;20(5–6):1800407.
50. Chen R, Wang Y, Zhang S, Bulloch G, Zhang J, Liao H, et al. Biomarkers of ageing: Current state-of-art, challenges, and opportunities. *MedComm – Future Medicine*. 2023 Jun;2(2): e50.
51. Cohen AA, Morissette-Thomas V, Ferrucci L, Fried LP. Deep biomarkers of aging are population-dependent. *Aging (Albany NY)*. 2016 Sep 8;8(9):2253–5.
52. Nalder L, Zheng B, Chiandet G, Middleton LT, de Jager CA. Vitamin B12 and Folate Status in Cognitively Healthy Older Adults and Associations with Cognitive Performance. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(3):287–94.
53. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*. 2002 Jun 22;324(7352):1512–5.
54. Raisinghani N, Kumar S, Acharya S, Gadegone A, Pai V. Does aging have an impact on hemoglobin? Study in elderly population at rural teaching hospital. *J Family Med Prim Care*. 2019 Oct 31;8(10):3345–9.
55. Corona LP, Andrade FCD, da Silva Alexandre T, de Brito TRP, Nunes DP, de Oliveira Duarte YA. Higher hemoglobin levels are associated with better physical performance among older adults without anemia: a longitudinal analysis. *BMC Geriatr*. 2022 Mar 21;22(1):233.
56. Mamoshina P, Kochetov K, Putin E, Cortese F, Aliper A, Lee W-S, et al. Population specific biomarkers of human aging: A big data study using south korean, canadian, and eastern european patient populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Oct 8;73(11):1482–90.
57. Vaarhorst AAM, Beekman M, Suchiman EHD, van Heemst D, Houwing-Duistermaat JJ, Westendorp RGJ, et al. Lipid metabolism in long-lived families: the Leiden Longevity Study. *Age (Dordr)*. 2011 Jun 1;33(2):219–27.
58. Mamoshina P, Kochetov K, Cortese F, Kovalchuk A, Aliper A, Putin E, et al. Blood biochemistry analysis to detect smoking status and quantify accelerated aging in smokers. *Sci Rep*. 2019 Jan 15;9(1):142.
59. Gialluisi A, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bonaccio M, Persichillo M, Magnacca S, et al. Exploring domains, clinical implications and environmental associations of a deep learning marker of biological ageing. *Eur J Epidemiol*. 2022 Jan;37(1):35–48.
60. Peretz L, Rappoport N. Deviation of Physiological from Chronological Age Is Associated with Health. *Stud Health Technol Inform*. 2022 May 25;294:224–8.

61. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019 Jul 10;571(7764):183–92.
62. Tessier A-J, Wang F, Korat AA, Eliassen AH, Chavarro J, Grodstein F, et al. Optimal dietary patterns for healthy aging. *Nat Med*. 2025 Mar 24.
63. Sánchez-García S, García-Peña C, Duque-López MX, Juárez-Cedillo T, Cortés-Núñez AR, Reyes-Beaman S. Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. *BMC Public Health*. 2007 Jan 3;7:2.
64. Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Guerra EC, Zavala-Romero L, Antonio-Villa NE, Fernández-Chirino L, et al. AnthroAge, a novel approach to integrate body composition into the estimation of biological age. *Aging Cell*. 2023 Jan;22(1):e13756.
65. Fermín-Martínez CA, Ramírez-García D, Antonio-Villa NE, Espinosa JP, Aguilar-Ramírez D, García-Peña C, et al. Multinational evaluation of anthropometric age (AnthroAge) as a measure of biological age in the USA, England, Mexico, Costa Rica, and China: a population-based longitudinal study. *npj Aging* 11, 52 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41514-025-00232-1>
66. Ovrum A, Gustavsen GW, Rickertsen K. Age and socioeconomic inequalities in health: examining the role of lifestyle choices. *Adv Life Course Res*. 2014 Mar;19:1–13.
67. Kollia N, Caballero FF, Sánchez-Niubó A, Tyrovolas S, Ayuso-Mateos JL, Haro JM, et al. Social determinants, health status and 10-year mortality among 10,906 older adults from the English longitudinal study of aging: the ATHLOS project. *BMC Public Health*. 2018 Dec 10;18(1):1357.
68. Esposito S, Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Ruggiero E, Persichillo M, Magnacca S, et al. Life-Course Socioeconomic Trajectories and Biological Aging: The Importance of Lifestyles and Physical Wellbeing. *Nutrients*. 2024 Oct 2;16(19), , 3353; <https://doi.org/10.3390/nu16193353>
69. Schrempft S, Belsky DW, Draganski B, Kliegel M, Vollenweider P, Marques-Vidal P, et al. Associations Between Life-Course Socioeconomic Conditions and the Pace of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022 Nov 21;77(11):2257–64.
70. vB Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet*. 2006 Apr;119(3):312–21.

71. Skytthe A, Pedersen NL, Kaprio J, Stazi MA, Hjelmborg J v.B., Iachine I, et al. Longevity studies in genome-wide twin. *Twin Res*. 2003 Oct;6(05):448–54.
72. Gudmundsson H, Gudbjartsson DF, Frigge M, Gulcher JR, Stefánsson K. Inheritance of human longevity in Iceland. *Eur J Hum Genet*. 2000 Oct;8(10):743–9.
73. Szychowska A, Drygas W. Physical activity as a determinant of successful aging: a narrative review article. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Jun;34(6):1209–14.
74. Thornton JS, Morley WN, Sinha SK. Move more, age well: prescribing physical activity for older adults. *CMAJ*. 2025 Jan 26;197(3):E59–67.
75. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334–59.
76. McArdle JJ. Longitudinal dynamic analyses of cognition in the health and retirement study panel. *Adv Stat Anal*. 2011 Dec;95(4):453–80.
77. Boyle PA, Wang T, Yu L, Wilson RS, Dawe R, Arfanakis K, et al. The “cognitive clock”: A novel indicator of brain health. *Alzheimers Dement*. 2021 Dec;17(12):1923–37.
78. Huy C, Schneider S, Thiel A. Perceptions of aging and health behavior: determinants of a healthy diet in an older German population. *J Nutr Health Aging*. 2010 May;14(5):381–5.
79. Fernández-Jiménez C, Dumitrache CG, Rubio L, Ruiz-Montero PJ. Self-perceptions of ageing and perceived health status: the mediating role of cognitive functioning and physical activity. *Ageing Soc*. 2024 Mar;44(3):622–41.
80. Brändle F, Frühbauer B, Jagannathan M. Principles and functions of pericentromeric satellite DNA clustering into chromocenters. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Aug;128:26–39.
81. van Sluis M, van Vuuren C, Mangan H, McStay B. NORs on human acrocentric chromosome p-arms are active by default and can associate with nucleoli independently of rDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 May 12;117(19):10368–77.
82. Tiku V, Antebi A. Nucleolar function in lifespan regulation. *Trends Cell Biol*. 2018 Aug;28(8):662–72.

83. Zeng Y, Nie C, Min J, Chen H, Liu X, Ye R, et al. Sex differences in genetic associations with longevity. *JAMA Netw Open*. 2018 Aug 24;1(4):e181670.
84. Fischer KE, Riddle NC. Sex differences in aging: genomic instability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Jan 16;73(2):166–74.
85. Kaplan RM, Kronick RG. Marital status and longevity in the United States population. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2006 Sep 1;60(9):760-5.
86. Uma AN, Pajanivel R, Raj S. Smoking-induced satellite associations in a rural population of south India: An in vitro study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2011 Jul 1;1(2):75-9.
87. Topiwala A, Taschler B, Ebmeier KP, Smith S, Zhou H, Levey DF, Codd V, Samani NJ, Gelernter J, Nichols TE, Burgess S. Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Mol Psychiatry* **27**, 4001–4008 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01690-9>.
88. Shan L, Li P, Yu H, Chen LL. Emerging roles of nuclear bodies in genome spatial organization. *Trends in Cell Biology*. 2024 Jul 1;34(7):595-605.