



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LOPEZ MATEOS  
ISSSTE

ASOCIACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DE LA  
COLÁGENA TIPO IX CON EL DESARROLLO DE ESTENOSIS  
DEGENERATIVA DE CONDUCTO ESPINAL  
EN PACIENTES MEXICANOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

Dr. José Alberto Cruz Cruz

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
Neurocirugía



ISSSTE

ASESOR:

DR. Broc Haro Guy Gilbert

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO

044.2017

AÑO.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2017



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.

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**

---

**DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE**  
**AVILA FEMAT**  
**JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA.**

---

**DR. MARTHA EUNICE**  
**RODRÍGUEZ ARELLANO**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN.**

---

**DR. BROCHARO GUY GILBERT  
PROFESOR TITULAR DEL  
SERVICIO DE NEUROCIRUGIA Y ASESOR DE TESIS**

---

**DR. OCTAVIO SALAZAR  
ASESOR DE TESIS**

## **INDICE.**

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>7</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>Definición del problema</b>	<b>10</b>
<b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>10</b>
<b>Objetivo general</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>11</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>11</b>
<b>Resultados</b>	<b>14</b>
<b>Discusión</b>	<b>15</b>
<b>Conclusión</b>	<b>16</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>17</b>
<b>Anexo</b>	<b>18</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la asociación entre los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana.

**ANTECEDENTES:** la patología de columna es una de las condiciones más incapacitantes a nivel mundial, es una enfermedad musculoesquelética con importantes factores genéticos determinantes. El colágeno tipo IX es una proteína importante en las articulaciones, los discos intervertebrales, conducto espinal y el cuerpo vítreo del ojo. Estudios experimentales han indicado asociaciones significativas entre el colágeno tipo IX y las enfermedades espinales y articulares (Matsui et al., 2004; Matsui, 2006; Hyun et al., 2011). Hasta el momento, el papel de los polimorfismos COL9A2 en el desarrollo de la enfermedad de columna.

**METODOS:** 50 pacientes con enfermedad de columna espinal y 30 controles sanos se inscribieron en el estudio. Cada sujeto fue examinado por separado clínica y radiológicamente para determinar la prevalencia de síntomas clínicos y gravedad de la enfermedad; realizándose además el análisis de su ADN para polimorfismos del gen de la colágena tipo IX rs12077871 y rs12722877.

**RESULTADOS:** Este estudio muestra hallazgos clínicos y radiológicos acordes a lo reportado en las diferentes series de estudio a nivel mundial en cuanto a patología de columna vertebral se refiere. Siendo el dolor el síntoma constante sin importar el nivel del conducto espinal en cuestión. Además se identifica una fuerte asociación en la presencia de polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877 con el desarrollo de la patología degenerativa del conducto espinal en la población mexicana tanto en nivel cervical como lumbar, aunque se necesitan más investigaciones para confirmar nuestros resultados.

**PALABRAS CLAVES:** ESTENOSIS, COLUMNA VERTEBRAL, POLIMORFISMOS, COL9A2

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the association between polymorphisms of the type IX collagen gene, rs12077871 and rs12722877, with the development of degenerative spinal canal stenosis in the Mexican population.

**BACKGROUND:** spinal pathology is one of the most disabling conditions worldwide, is a musculoskeletal disease with important genetic determinants. Type IX collagen is an important protein in the joints, intervertebral discs, spinal canal, and vitreous body of the eye. Experimental studies have indicated significant associations between type IX collagen and spinal and articular diseases (Matsui et al., 2004; Matsui, 2006; Hyun et al., 2011). So far, the role of COL9A2 polymorphisms in the development of spinal disease.

**METHODS:** 50 patients with spinal column disease and 30 healthy controls were enrolled in the study. Each subject was examined separately clinically and radiologically to determine the prevalence of clinical symptoms and severity of the disease; And DNA analysis for polymorphisms of the collagen type IX rs12077871 and rs12722877.

**RESULTS:** This study shows clinical and radiological findings consistent with what has been reported in the different study series worldwide in terms of spine pathology. The pain being the constant symptom regardless of the level of the spinal canal in question. In addition, a strong association is identified in the presence of polymorphisms of the type IX collagen gene, rs12077871 and rs12722877, with the development of the degenerative pathology of the spinal canal in the Mexican population, both at the cervical and lumbar levels, although more research is needed to confirm Our results.

**KEY WORDS:** STENOSIS, SPINAL CORD, POLYMORPHYSMS, COL9A2

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A mis Padres** por la confianza y cariño que me han dado. Por lo principios y valores morales que me enseñaron que forman los cimientos del médico que ahora soy.

**A mis profesores**, por la paciencia, orientación y dedicación que me brindaron a través de estos años para compartirme sus conocimientos y enseñarme las bases de una práctica clínica y quirúrgica apropiadas.

## MARCO TEORICO

La estenosis degenerativa del conducto espinal (EDCE) se define como el estrechamiento en el conducto espinal, recesos laterales o forámenes intervertebrales, congénitos o adquiridos. La estenosis congénita se debe a un estrechamiento idiopático del desarrollo del canal espinal, típicamente asociado con acondroplasia e hipocondroplasia. Mientras que la estenosis adquirida o degenerativa suele ser causada por hernia discal o cambios degenerativos en los discos intervertebrales, articulaciones facetarias y ligamento amarillo, pero también puede ser causada por espondilolistesis, tumores, Enfermedad de Paget u osificación del ligamento longitudinal posterior (OLLP) de la columna vertebral.

Aunque la estenosis congénita es rara, la estenosis degenerativa es uno de los trastornos espinales clínicamente más importantes en el envejecimiento poblacional. Los síntomas pueden ser unilaterales o bilaterales y pueden incluir la claudicación neurógena, el dolor lumbar, el entumecimiento, la debilidad y el dolor en la extensión de la estenosis espinal lumbar (LSS), que suelen afectar a los sujetos de más de 50 años de edad. La columna lumbar, y generalmente se puede aliviar mediante la flexión de la columna lumbosacra. La correlación de las anomalías presentes en los estudios de imagen con los síntomas y signos clínicos son en extremo importantes en el establecimiento del diagnóstico. La clínica es variable a lo largo de la evolución y diferente de unos individuos a otros con imágenes similares. Los factores de riesgo ocupacional como levantar cargas pesadas y conducir un vehículo de motor son bien conocidos.

El diagnóstico se establece por la presencia de síndrome clínico y la confirmación mediante imágenes de un canal lumbar estrecho. La historia natural e incidencia de este síndrome es desconocida, aunque la demanda de tratamiento quirúrgico ha sufrido un incremento muy importante. La fisiopatología está determinada por el estrechamiento progresivo del canal lumbar por enfermedad degenerativa (colapso discal e hipertrofia facetaria y de ligamento amarillo) que produce compresión mecánica (estática o dinámica) de las raíces de la cauda equina, alterando su nutrición y metabolismo, lo que desencadena dolor y alteraciones neurológicas de extremidades inferiores (claudicación neurógena).

La diversidad de resultados publicados, tanto del tratamiento conservador como del quirúrgico hace muy difícil establecer la técnica indicada y el pronóstico. Se considera obligatorio intentar el tratamiento conservador y ante su fracaso, el quirúrgico, que se basa en la descompresión, siendo discutible la necesidad de artrodesis y la instrumentación. Se revisan las exploraciones diagnósticas a realizar, las indicaciones y resultados del tratamiento conservador y quirúrgico.

Estudios recientes revelan riesgos genéticos significativos. El colágeno tipo IX, un heterotrímero de cadenas  $\alpha 1$  (IX),  $\alpha 2$  (IX) y  $\alpha 3$  (IX) genéticamente distintas, localizado en el cromosoma 1p34.2, es un componente estructural de la matriz del cartílago hialino que funciona como una proteína puente de enlace covalente entre la superficie de las fibras de colágeno tipo II. El colágeno tipo IX es importante para el desarrollo y mantenimiento normales del cartílago. Las mutaciones en los genes del colágeno tipo IX causan condrodisplasias en humanos (displasia epifisaria múltiple con desarrollo temprano de osteoartritis) y degeneración progresiva del cartílago articular y discos intervertebrales en ratones. De entre los principales polimorfismos encontramos los identificados como rs12077871 y rs12722877.

El análisis de los genes de colágeno tipo IX en una población finlandesa enlazó las variantes polimórficas que codifican Triptófano en la posición 326 de la cadena  $\alpha 2$  (IX) (Trp2) o en la posición 103 de la cadena  $\alpha 3$  (IX) (Trp3) a un riesgo aumentado de enfermedad de disco lumbar y radiculopatía crónica. Puesto que la degeneración lumbar no es una entidad pero consiste en varios fenotipos clínicos relacionados, es de suma importancia determinar si un determinado subconjunto de la degeneración de la columna lumbar está específicamente asociado con el triptófano polimorfismos.

La estenosis de canal lumbar es el diagnóstico más común en la cirugía de columna lumbar en mayores de 65 años en EUA, de hecho, en 1994, uno de cada mil americanos mayores de 65 años fueron operados con este diagnóstico. La tasa de cirugía de estenosis de canal, ajustada según edad, ha aumentado 19 veces desde 1979 a 1998 y sigue progresando. Este aumento de cirugía se debe a los progresos en el diagnóstico por imágenes (RM y TAC), la mayor expectativa de vida y demanda de los pacientes y las mejoras técnicas anestésicas y quirúrgicas. Aunque estas razones pueden justificar el aumento de la cirugía, se producen importantes variaciones entre países y áreas

geográficas e incluso dentro del mismo hospital, debidas a los diferentes criterios e indicaciones por parte de los cirujanos e incluso en dependencia del número de cirujanos de raquis por habitante.

## **DEFINICION DEL PROBLEMA**

Las variantes genéticas en la colágena tipo IX se han asociado con estenosis degenerativa del conducto lumbar (discopatía, listesis y osificación del ligamento longitudinal posterior) en la población caucásica y asiática; sin embargo, no existen estudios en población mexicana que demuestren esta relación, la cual puede ser muy significativa para la detección y tratamiento oportuno de dicha patología con el objetivo de modificar y/o detener su progresión. En este estudio se plantea analizar las asociaciones entre la estenosis degenerativa del conducto espinal y polimorfismos (rs12077871 y rs12722877) del gen de la colágena Tipo IX.

## **JUSTIFICACION**

En patología de columna el dolor lumbar es el más común de los trastornos musculoesqueléticos, siendo la primera causa de consulta por esta entidad y, constituye a largo una causa importante de incapacidad laboral y física de una buena parte de la población económicamente activa. El estudio permitirá correlacionar la estenosis degenerativa del conducto espinal en sus diferentes variantes clínicas y los polimorfismos del gen de la colágena Tipo IX en la población mexicana. De esta forma detección y tratamiento oportuno de dicha patología tratando de impedir su progresión hasta la incapacidad física en el paciente.

## **HIPOTESIS**

- Existe una asociación entre los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana.

- No existe una asociación entre los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar las variables clínicas y radiológicas de pacientes mexicanos con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal.
2. Genotipificar el ADN de pacientes con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal para los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877.
3. Realizar un análisis estadístico para determinar la asociación entre los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana en sus distintos niveles.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó un estudio clínico descriptivo, observacional y transversal de una muestra total de 50 pacientes mexicanos con diagnóstico clínico y radiológico de conducto espinal estrecho captados y tratados en el servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos durante el periodo comprendido de abril 2015 a abril 2017. El estudio se realizó en conjunto con el departamento de Medicina Genómica del mismo hospital, previa autorización del comité de ética institucional. Se evaluaron 30 controles sanos.

A todos los pacientes captados se hizo firmar una carta de consentimiento informado y se aplicó un cuestionario para extraer datos generales, clínicos y radiológicos durante la entrevista y revisión del expediente clínico; así como la toma de muestra sanguínea para su posterior procesamiento en el laboratorio de medicina genómica de la institución. Para confirmar los hallazgos radiológicos se consideró coincidiera el diagnóstico radiológico emitido por el servicio de radiología impreso y anexo al expediente clínico con la interpretación de las imágenes por un experto y experimentado neurocirujano de manera independiente.

#### CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes adultos con diagnóstico clínico y radiológico de estenosis degenerativa de conducto espinal tratados en el Hospital Regional Licenciado “Adolfo López Mateos” ISSSTE dentro del periodo de abril de 2015 a abril 2017.
2. Pacientes con edad de entre 25 y 60 años, sexo indistinto.
3. Pacientes con expediente clínico completo.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Patología infecciosa, congénita y traumática de columna vertebral.

#### CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Aquellos pacientes que no aceptaron participar con firma de consentimiento informado.

El análisis bioquímico sanguíneo se realizó de la siguiente manera:

- Análisis bioquímico y extracción del DNA

A todos los pacientes se les tomó una muestra sanguínea venosa de 15 ml para el análisis bioquímico y extracción de DNA. Del DNA extraído un alícuota de 5ng/ $\mu$ l de DNA se

usará para el análisis genómico. Tanto de controles como de casos se tomó 3 ml de suero total para el análisis bioquímico.

- Extracción y cuantificación de DNA genómico de pacientes y de controles.

El DNA genómico se obtendrá de una muestra de sanguínea de 5 ml mediante el extractor de DNA automático Invigenius® utilizando el kit Invimag asociado y muestra de saliva de los recién nacidos. La extracción de DNA se realiza mediante los siguientes pasos: 1.- lisis de la muestra y digestión de proteínas 2.- unión del DNA con las perlas magnéticas 3.- Lavado de las perlas unidas al DNA y eliminación del etanol 4.- elución del DNA. El DNA obtenido será cuantificado, un alícuota de 5ng/μl de DNA se usará para el análisis genómico. Se utilizará el sistema de genotipificado Taqman (Applied Biosystems) para los ensayos de genotipificación.

- Genotipificación de las muestras de casos y controles.

El genotipo se obtendrá mediante sondas TaqMan. Este ensayo utiliza la actividad 5' endonucleasa de la polimerasa junto con dos sondas TaqMan para discriminar entre los dos alelos de un SNP. Las dos sondas TaqMan son complementarias a los dos alelos de un SNP y cada una tiene un extintor de fluorescencia en su extremo 3' y una molécula fluorescente a 5'. Durante la fase de anillamiento-extensión, la sonda se hibrida a los amplicodones y la DNA polimerasa la rompe, lo que resulta en un incremento de la fluorescencia debido a que el extintor ya no se encuentra en las proximidades. La fluorescencia se detecta utilizando el ABI PRISM® 7500 fast Sequence Detector.

El análisis de datos fue univariado y uso de medidas de tendencia central y de dispersión en variables continuas, y de frecuencia cuando se trate de variables categóricas. El desecho de pruebas de biológicas se realizará de acuerdo a la NOM 087 de manejo de Residuos biológicos Peligrosos.

## RESULTADOS

Del total de paciente 50, 25 (50%) tenían diagnóstico de conducto cervical estrecho y los otros 25 (50%) de conducto lumbar estrecho. Un total de 30 mujeres y 20 hombres de entre 25 y 60 años de edad, media 44,17.

La distribución en cuanto a los síntomas para la patología cervical 5 pacientes (20%) presentaron mielopatía y los 20 restantes (80%) síndrome radicular, el 100% de los pacientes experimentaron en algún momento o presentaban dolor cervical irradiado a algún miembro torácico.

Para la patología lumbar la distribución en cuanto a los síntomas fue la siguiente: 20 pacientes (80%) presentaban síndrome radicular, 5 pacientes (20%) cursaba únicamente con claudicación neurógena como sintomatología. Mientras que el 100% de los pacientes de igual manera experimentaron en algún momento o presentaban dolor cervical irradiado a algún miembro torácico.

En cuanto a los resultados de imagen, para columna cervical 6 pacientes (24%) se encontraban con Grado 0 de estenosis de conducto espinal, 14 (56%) grado 1 y los 5 pacientes restantes grado 2 (20%). De acuerdo con la clasificación de Pfirrmann, empleada también en patología cervical: 2 pacientes (8%) manifestaban un grado I de discopatía, 4 (16%) un grado II, 10 pacientes (20) un grado III, 4 pacientes (16%) se ubicaron en grado IV y los 5 pacientes (20%) restantes en el grado V.

En patología de columna lumbar 2 pacientes (8%) se encontraban con Grado 0 de estenosis de conducto espinal, 18 (72%) grado 1 y los 5 pacientes restantes grado 2 (20%). De acuerdo con la clasificación de Pfirrmann: 2 pacientes (8%) manifestaban un grado I de

discopatía, 3 (12%) un grado II, 7 pacientes (28) un grado III, 9 pacientes (36%) se ubicaron en grado IV y los 4 pacientes (16%) restantes en el grado V.

Para el polimorfismo rs12077871 de la colágena tipo IX, 18 pacientes (72%) en patología cervical mostraron su presencia en el análisis de bioquímico del ADN, mientras que en aquellos pacientes con enfermedad lumbar un total de 22 (88%) mostraban su expresión. En tanto, para el polimorfismo rs12077871, 15 pacientes (60%) en patología cervical mostraron su presencia en el análisis de bioquímico del ADN, mientras que en aquellos pacientes con enfermedad lumbar un total de 22 (76%) mostraban su expresión.

## **DISCUSION**

Este estudio muestra hallazgos clínicos y radiológicos acordes a lo reportado en las diferentes series de estudio a nivel mundial en cuanto a patología de columna vertebral se refiere. Siendo el dolor el síntoma constante sin importar el nivel del conducto espinal en cuestión.

Investigaciones anteriores han sugerido que la fuerza de gravedad y la actividad ocupacional son los principales factores de riesgo de la enfermedad del disco intervertebral. Hasta la fecha, varios estudios han probado la asociación entre los polimorfismos del gen COL9A2 y el desarrollo de la enfermedad del disco intervertebral en varias poblaciones (Annunen et al., 1999, Kales y otros, 2004, Virtanen et al., 2007, Rathod et al., 2012 , Janeczko et al., 2014).

Nuestro estudio muestra si pues, una asociación fuerte en cuanto a existencia de los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo

de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana en sus distintos niveles como se muestra en los resultados, tablas y graficas de anexos.

El diseño de nuestro estudio tenía dos limitaciones importantes. En primer lugar, los participantes fueron seleccionados de la población de un solo hospital, y por lo tanto, puede no ser representativo de todos los pacientes con enfermedad degenerativa de columna vertebral y los individuos sanos en la población general mexicana. Por lo tanto, el sesgo de selección fue inevitable. En segundo lugar, otros genes pueden contribuir al desarrollo de esta condición, y la interacción gen-gen debe ser considerado en el futuro estudio. Por lo tanto, se necesitan más estudios con tamaños de muestra mayores y variados para verificar nuestras conclusiones.

## **CONCLUSIÓN**

En resumen, nuestros resultados sugieren una asociación fuerte en cuanto a existencia de los polimorfismos del gen de la colágena tipo IX, rs12077871 y rs12722877, con el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana tanto en nivel cervical como lumbar, aunque se necesitan más investigaciones para confirmar nuestros resultados.

## BIBLIOGRAFIA

Zhaobo Zhang, MD,, Meta-analysis of the Association Between COL9A2 Genetic Polymorphisms and Lumbar Disc Disease Susceptibility. SPINE 2016 Volume 39 , Number 20 , pp 1699 - 1706.

T. Meng, Q. Ren, Association between COL9A2 Gln326Arg mutations and the development of intervertebral disc disease in a Chinese population, Genetics and Molecular Research 15 (4): gmr15048958

Nikolay L. Martirosyan, Genetic Alterations in intervertebral Disc Disease. Frontiers in Surgery | www.frontiersin.org November 2016 | Volume 3 | Article 59

Zafer Orkun Toktas, Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor. Eur Spine J (2015) 24:2432–2441

Rajasekaran S , Kanna RM , Senthil N , et al. Phenotype variations affect genetic association studies of degenerative disc disease: conclusions of analysis of genetic association of 58 single nucleotide polymorphisms with highly specific phenotypes for disc degeneration in 332 subjects . Spine J 2013 ; 13 : 1309 – 20.

Hyun SJ , Park BG , Rhim SC , et al. A haplotype at the COL9A2 gene locus contributes to the genetic risk for lumbar spinal stenosis in the Korean population . Spine (Phila Pa 1976) 2011 ; 36 : 1273 – 8.

Seki S , Kawaguchi Y , Mori M , et al. Association study of COL9A2 with lumbar disc disease in the Japanese population . J Hum Genet 2006 ; 51 : 1063 – 7.

Chen T , Li GB , Liang KY , et al. Correlation between lumbar disc degeneration and COL9A2 gene single nucleotide polymorphisms. Chinese J Tissue Eng Res 2013 ; 17 : 1695 – 1701.

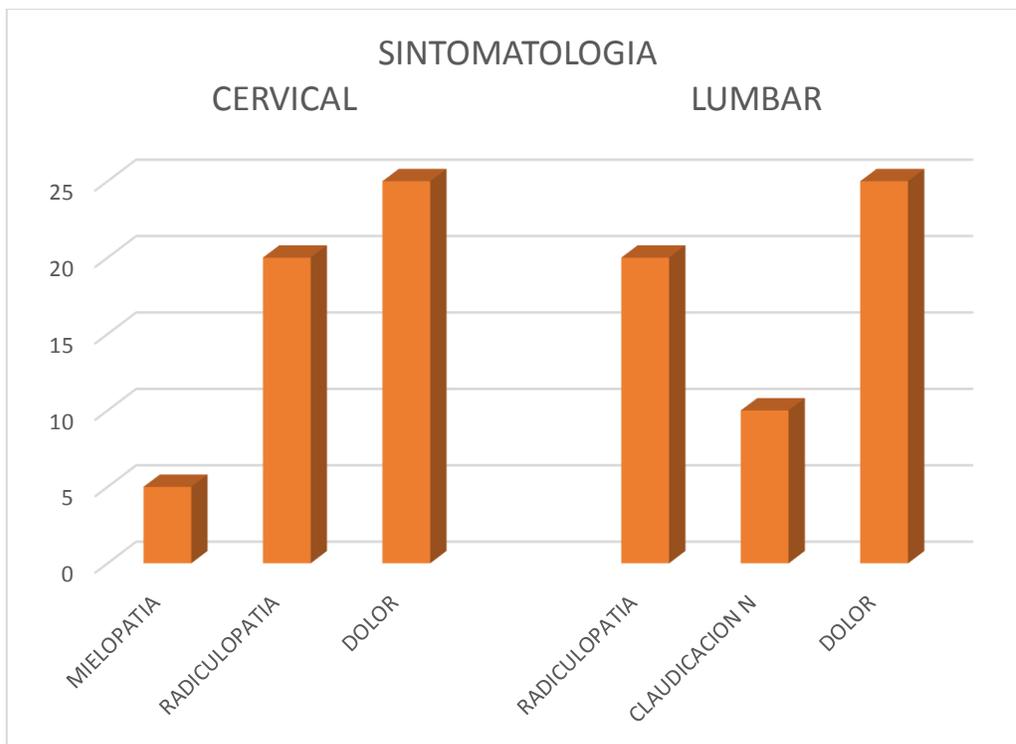
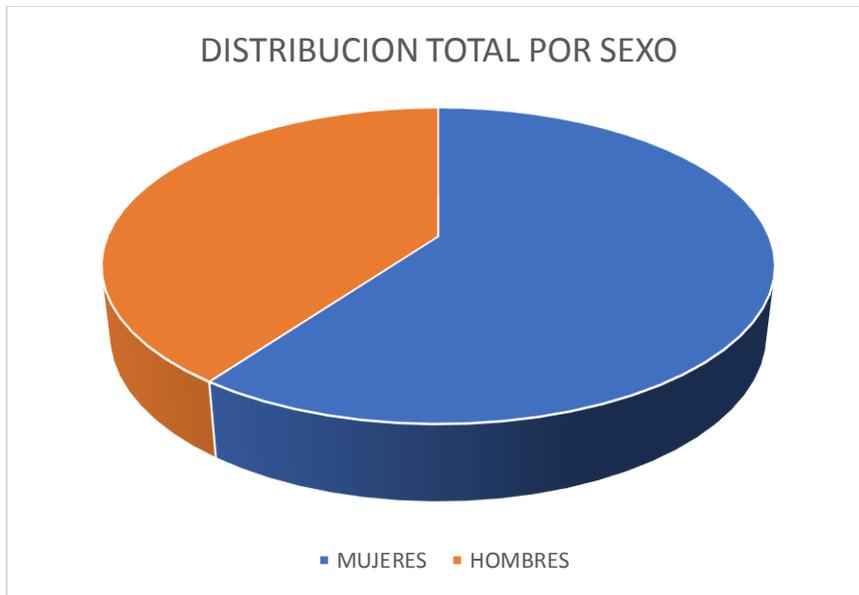
Annunen S , Paasilta P , Lohiniva J , et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease . Science 1999 ; 285 : 409 – 12 .

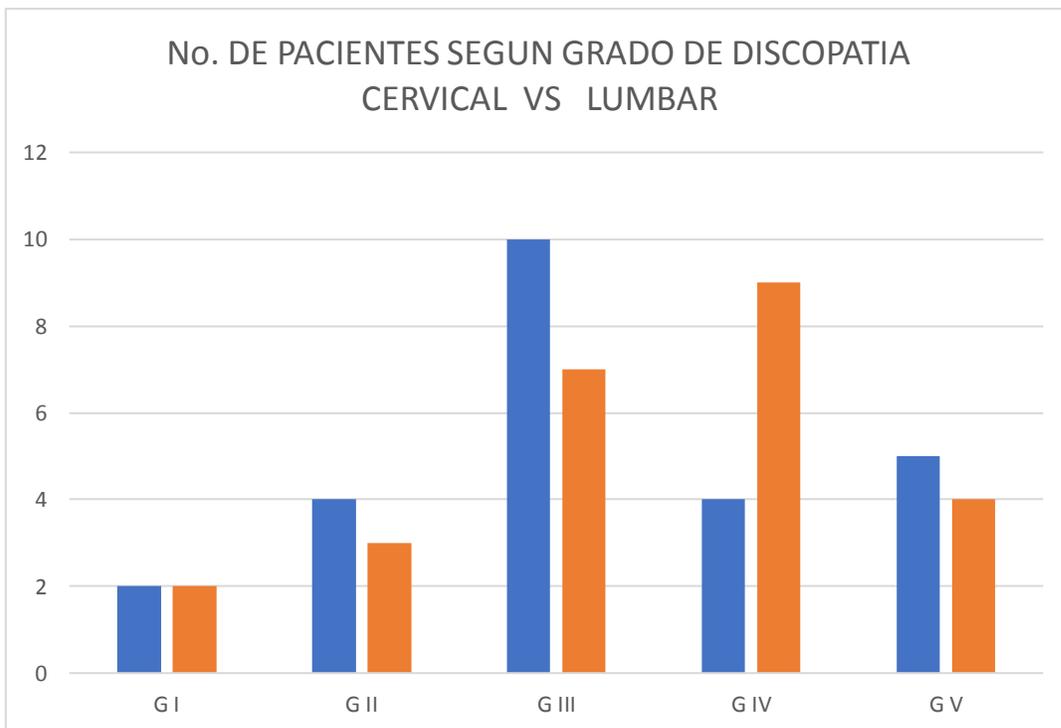
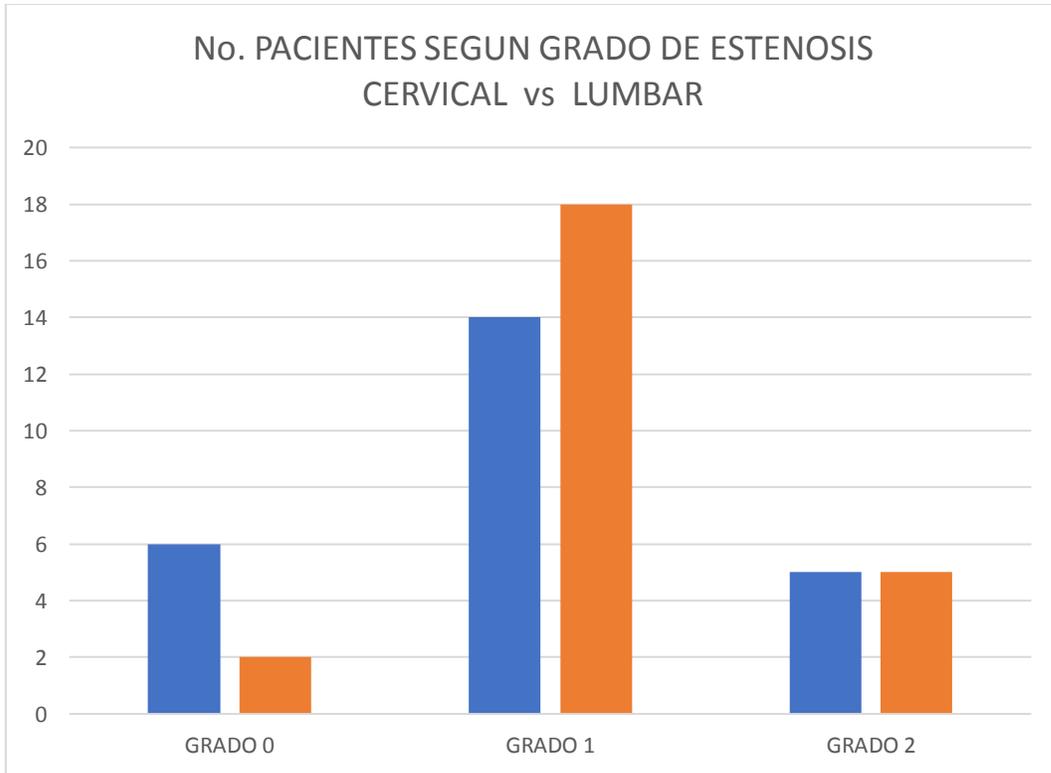
Karppinen J , Paakko E , Raina S , et al. Magnetic resonance imaging findings in relation to the COL9A2 tryptophan allele among patients with sciatica . Spine (Phila Pa 1976) 2002 ; 27 : 78 – 83 .

Wrocklage C , Wassmann H , Paulus W . COL9A2 allelotypes in intervertebral disc disease . Biochem Biophys Res Commun 2000 ; 279 : 398 – 400 .

Noponen-Hietala N , Kyllonen E , Mannikko M , et al. Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis . Ann Rheum Dis 2003 ; 62 : 1208 – 14 .

# ANEXOS





CONDUCTO CERVICAL ESTRECHO

PACIENTE	SEXO		CLINICA			IMAGEN ESTADIFICACION SEGÚN SECUENCIAS DE RM T2					POLIMORFISMO COLAGENA IX				
	H	M	MIGRATA	RADIOLORATA	DOLOR	ESTENOSIS			DISCOPATIA					rs12077871	rs12722877
						G1	G2	G3	G I	G II	G III	G IV	G V		
1		X		X	X		X				X			X	
2		X		X	X	X			X					X	X
3		X		X	X		X				X				
4	X			X	X		X				X			X	X
5		X		X	X		X				X			X	
6	X		X		X			X					X	X	X
7	X			X	X		X				X				
8		X		X	X		X				X				
9	X		X		X			X					X	X	X
10		X		X	X	X				X					X
11	X			X	X		X				X				X
12		X		X	X	X				X				X	
13	X			X	X	X			X		X				X
14		X		X	X		X					X			X
15		X		X	X		X					X		X	X
16		X	X		X			X					X	X	
17		X		X	X		X				X			X	
18		X		X	X	X				X				X	
19	X			X	X	X				X				X	
20	X		X		X			X					X	X	X
21	X		X		X			X					X	X	X
22		X		X	X		X				X			X	X
23		X		X	X		X					X		X	X
24		X		X	X		X				X			X	X
25	X			X	X		X					X		X	X
TOTALES	10	15	3	20	25	6	14	3	2	4	10	4	3	18	15

CONDUCTO LUMBAR ESTRECHO

PACIENTE	SEXO		CLINICA			IMAGEN ESTADIFICACION SEGÚN SECUENCIAS DE RM T2								POLIMORFISMO COLAGENA IX	
	H	M	RADICULOPATIA	CLAUDICACION N.	DOLOR	ESTENOSIS			DISCOPATIA					rs12077871	rs12722877
						G1	G2	G3	G I	G II	G III	G IV	G V		
1	X		X		X			X					X	X	X
2	X		X	X	X		X				X			X	
3	X		X		X			X				X		X	X
4		X		X	X	X			X					X	X
5	X		X		X		X					X		X	
6	X		X		X			X					X	X	X
7		X	X		X		X			X				X	
8	X		X	X	X		X					X		X	X
9	X		X		X		X				X			X	X
10		X		X	X	X			X						
11	X		X		X			X					X	X	X
12	X		X		X		X					X		X	X
13		X	X		X		X			X					X
14	X		X		X		X				X			X	X
15	X		X	X	X			X					X	X	X
16		X	X		X		X			X				X	X
17	X		X	X	X		X					X			X
18	X		X		X		X					X		X	X
19		X		X	X		X				X			X	X
20	X		X		X		X					X		X	X
21		X		X	X		X				X			X	
22	X		X		X		X					X		X	X
23	X		X	X	X		X					X		X	X
24	X		X		X		X				X			X	X
25	X			X	X		X				X			X	
TOTALES	18	7	20	10	25	2	18	5	2	3	7	9	4	22	19

## Evaluación de la estenosis del conducto espinal

### Cervical

Grado 0 (sin estenosis)

Grado 1 (leve a moderada) si el diámetro sagital del saco dural a nivel del disco era de 9-13 mm

Grado 2 (severo) si el diámetro era menor a 9 mm.

### Lumbar

Grado 0 (sin estenosis)

Grado 1 (leve a moderada) si el diámetro sagital del saco dural a nivel del disco era de 5 a 10 mm

Grado 2 (severo) si el diámetro era 5 mm.

## Evaluación de la degeneración de disco se evaluó

### a partir de la escala de Pfirrmann

**Cuadro 2.** Clasificación basada en imágenes de resonancia magnética<sup>35</sup>

Grado	Núcleo pulposo	Anillo fibroso	Placa terminal	Cuerpo vertebral
I	Homogéneo, brillante, demarcación distintiva	Homogéneo, gris oscuro	Línea oscura simple	Márgenes claros
II	Bandas oscuras horizontales se extienden alrededor del anillo fibroso centralmente	Área con intensidad de señal aumentada	Aumento de la concavidad central	Disminución de los márgenes
III	Intensidad de señal disminuida; tono gris oscuro y brillantez punteada	No distinguible del núcleo pulposo	Línea menos distinguible	Pequeñas proyecciones de los márgenes
IV	Proporción de la señal gris reducida; mayores regiones grises y brillantes	No distinguible del núcleo; algunas bandas grises continuas con el núcleo	Defectos focales en la línea	Proyecciones < 2 mm con igual intensidad que el esponjoso
V	Disminución de la altura, predomina el gris	Se confunde con el núcleo	Defectos en zonas afinadas	Proyecciones > 2 mm de esponjoso

# CUESTIONARIO

PACIENTE NO.

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

ASCENDENCIA:

BISABUELOS MATERNOS \_\_\_\_\_ PATERNOS \_\_\_\_\_  
ABUELOS: MATERNOS \_\_\_\_\_ PATERNOS \_\_\_\_\_  
PADRES: \_\_\_\_\_

CONDUCTO ESTRECHO:

CERVICAL: \_\_\_\_\_ LUMBAR: \_\_\_\_\_

DOLOR: SI NO  
INTRAXIAL EXTRAXIAL

PARESTESIAS  
SI NO

DISMINUCION DE LA FUERZA EN EXTREMIDAD  
SI NO

AFECCION REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS  
SI NO

REFLEJOS PATOLOGICOS:  
LASEGUE SI NO  
BRAGARD SI NO  
LASEGUE INVERTIDO SI NO

MIELOPATIA  
Hoffman SI NO  
Troemner SI NO

CALUDICACION NEUROGENA  
SI NO

## INVITACIÓN PARA SU PARTICIPACION EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

**PROYECTO:** *Asociación de variantes genéticas de la colágena tipo IX con el desarrollo de estenosis degenerativa de conducto espinal en pacientes mexicanos.*

Paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no debe conocer los objetivos de dicho proyecto y el impacto medico social que este pudiera tener; siéntase con absoluta libertada para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

### JUSTIFICACION

Ciertas variantes genéticas en los componentes estructurales de la columna vertebral del humano se han identificado como factores predisponentes para el desarrollo y manifestación clínica en la enfermedad de columna, esto en la población caucásica y asiática; además, se ha reportado otra asociación de sustancias en cuanto a la sensibilidad al dolor y la respuesta analgésica asociada con valor pronóstico en la mejoría del dolor y respuesta a la analgesia en pacientes operados por dicha enfermedad. Sin embargo, no existen estudios en población mexicana que demuestren esta relación.

### OBJETIVO DEL ESTUDIO

La detección y tratamiento oportuno de la patología de columna, “Estenosis Degenerativa Del Conducto Espinal”, con el objetivo de modificar y/o detener su progresión, así como el de identificar marcadores pronósticos y factores de riesgo presentes en la población mexicana, mismas que aportaran conocimiento sobre la su respuesta terapéutica médica y en la construcción modelos predictivos para estas enfermedades, además de entender que factores pueden tener un mayor impacto en la calidad de salud de los pacientes.

### BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio ayudará tener un mejor entendimiento de los factores de riesgo que están involucrados con esta enfermedad. En su turno esta información puede ser usada para respaldar la toma de decisiones del sistema de salud. Los exámenes de laboratorio son sin costo para usted y los resultados obtenidos serán proporcionados a los médicos quienes entregarán de manera personal a los participantes.

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

#### 1) PARTICIPANTES

Pacientes mexicanos de entre 20 y 85 años de edad sin importar el sexo, con diagnóstico clínico y radiológico preoperatorio de Conducto Espinal Estrecho quienes hayan sido tratados de manera quirúrgica o se encuentren en vías de serlo en las próximas semanas a través del servicio de Neurocirugía en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos dentro del periodo de junio 2012 a junio 2017, siempre que acepten la participación en el estudio y puedan ser contactados para el seguimiento médico y evaluación clínica de resultados quirúrgicos con respecto a manejo del dolor en algunos casos durante los próximos 12 meses.

#### 2) Entrevista, toma de muestra y resguardo

- a) Se le solicitará que responda un cuestionario sobre su historial médico y antecedentes familiares.
- b) El personal de salud medirá su estatura, peso e IMC.
- c) Se le tomará de la vena del brazo una muestra una muestra de sangre. Para ello, es necesario que se presente en ayuno de 12 horas, sin haber ingerido bebidas alcohólicas 24 horas antes.

- d) Su muestra será codificada de acuerdo al número que se le asigne en el estudio. Ningún dato de identificación personal se vinculará con los datos clínicos para proteger su privacidad.
- e) Su muestra de sangre servirá para obtener marcadores séricos de química sanguínea y ADN, el cual será utilizado para realizar estudios genéticos y/o será almacenado y resguardado por la Unidad de Medicina Genómica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos ISSSTE.
- f) Solo los investigadores involucrados en este estudio tendrán acceso a la información obtenida a través de estos estudios.
- g) Las muestras de material biológico obtenidas en este proyecto formarán parte de un reservorio de muestras biológicas que podrán ser utilizadas en proyectos futuros de medicina genómica. De igual manera, la información generada de este proyecto podrá ser utilizada para el desarrollo de investigaciones futuras.
- h) Los resultados de la investigación pueden ser publicados o discutidos en conferencias, siempre protegiendo su confidencialidad como marca la ley.

#### RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. En algunas personas se puede presentar un hematoma (moretón) que desaparecerá en algunos días.

#### ACLARACIONES

Su participación en esta investigación es voluntaria. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE o su derecho de salud u otros servicios a los que tiene derecho.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada y sin perjuicio de su cuidado futuro en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

- No tendrá que realizar ningún gasto durante la realización del estudio.
- No recibirá pago alguno por su participación.
- Durante la realización del estudio usted podrá solicitar información actualizada de éste y de sus resultados si así lo desea al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio será manejada con estricta confidencialidad por el grupo de trabajo, y acatará los criterios vigentes según la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

En caso de que tenga dudas, podrá comunicarse con los médicos residentes en la especialidad de neurocirugía: José Alberto Cruz Cruz (55 6070 6776).

**Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su partición, puede disponerse a firmar la siguiente Carta de Consentimiento Informado**

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en este estudio. Mi participación es voluntaria, he leído y comprendido la información antes presentada, al mismo tiempo que mis dudas e inquietudes han sido aclaradas plenamente. He sido informado que puedo retirarme del estudio en el momento que así lo decida, sin penalización alguna y sin perder beneficios como derechohabiente. Puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos potenciales o beneficios derivados de mi participación en este estudio. Puedo solicitar información sobre las conclusiones generales del estudio, a través de contactar a con los médicos residentes en la especialidad de neurocirugía: José Alberto Cruz Cruz (55 6070 6776) o Jorge Luis Guevara Moyano (55 3530 1181). Entiendo que los datos obtenidos por el estudio de investigación pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este formato de consentimiento.

ESTA PARTE DEBE SER COMPLETADA POR EL INVESTIGADOR (O SU REPRESENTANTE):

He explicado al señor(a): \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que su participación implica. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuesta se procedió a firmar el presente documento.

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Testigo 1 \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Testigo 2 \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Investigador (o representante): \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_