



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“BÚSQUEDA DE ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES
GENÉTICAS DE CATECOL-O-METILTRANSFERASA
RS4633 Y RS4680 EN PACIENTES MEXICANOS CON
DIAGNÓSTICO DE CONDUCTO ESPINAL ESTRECHO
DEGENERATIVO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. JORGE LUIS GUEVARA MOYANO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEUROCIROUGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. GUY GILBERT BROCH HARO
M. en C. JACQUELINE SOLARES TLAPECHCO**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO
268.2017**



CIUDAD DE MÉXICO 2018



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 RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARIA ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. GUY GILBERT BROC HARO
PROFESOR TITULAR

DR. GUY GILBERT BROC HARO
ASESOR DE TESIS

M. en C. JAQUELINE SOLARES TLAPECHCO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima que media la O-metilación de ciertos neurotransmisores de la vía del dolor catecolónico, incluidas las catecolaminas adrenalina, noradrenalina, dopamina, los catecolestrógenos y sus metabolitos hidroxilados, eliminando así su actividad biológica y toxicidad.

Se ha demostrado que los polimorfismos del gen COMT contribuyen a las variaciones interindividuales en la sensibilidad, gravedad y cronicidad del dolor, así como a su respuesta a los analgésicos.¹

Previos estudios han reportado la asociación de variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa de los polimorfismos rs4633, rs4680 en la mejoría de sensibilidad al dolor y la respuesta analgésica a largo plazo en pacientes con patología degenerativa de conducto espinal estrecho post operados de descompresión de canal espinal con o sin instrumentación en población caucásica, sin embargo no existen estudios en población mexicana que demuestren ésta relación.

En este estudio se realiza el diseño experimental para analizar la relación que existe entre los polimorfismos rs4633 y rs4680 de la enzima catecol-O-metiltransferasa en pacientes derechohabientes del HRLALM del ISSSTE con diagnóstico de conducto espinal estrecho degenerativo.

ABSTRACT:

Catechol-O-methyltransferase (COMT) is an enzyme that mediates O-methylation of certain neurotransmitters in the catecholontic pain pathway, including the catecholamines adrenaline, noradrenaline, dopamine, catecholestrogens and their hydroxylated metabolites, thereby eliminating their biological activity and toxicity.

It has been shown that the polymorphisms of the COMT gene are interindividual variations in the sensitivity, severity and chronicity of pain, as well as its response to analgesics.¹

Previous studies have reported the association of the genetic alternatives of catechol-O-methyltransferase of the polymorphisms rs4633, rs4680 in the improvement of pain sensitivity and the long-term analgesic response in patients with degenerative pathology of narrow spinal canal post-decompression surgery of spinal canal with or without instrumentation in the Caucasian population, however, there are no studies in the Mexican population that demonstrate this relationship.

In this study, the experimental design was carried out to analyze the relationship between the rs4633 and rs4680 polymorphisms of the catechol-O-methyltransferase enzyme in right-holders of the ISSSTE HRLALM with diagnosis of a narrow degenerative spinal canal.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guy Gilbert Broc Haro: Por brindarme la oportunidad de realizar mi formación como especialista bajo su tutela. Por ser una persona transparente, abierta al diálogo, tratándonos más como un amigo que como jefe de servicio, en quien se puede confiar o pedir un consejo. Gracias infinitas por compartir sus conocimientos, experiencias, correcciones y motivaciones que ahora me hacen mejor persona y profesional.

A mis maestros médicos adscritos: Por cada día dar una parte de ustedes, su tiempo, su dedicación, enseñanza, paciencia y sobre todo su amistad.

A mis compañeros residentes: Ahora más que compañeros me atrevo a llamarlos mis amigos, que a pesar de las personalidades tan diferentes entre cada uno de nosotros, siempre encontré apoyo en momentos desafortunados y alegrías en la convivencia que tenemos como una gran familia. Gracias por despertar esa sonrisa en aquellos días más difíciles y por compartir sus experiencias, miedos, alegrías, fortalezas y sobre todo parte de su vida.

ÍNDICE

I. INVESTIGADORES	3
II. RESUMEN	4
III. ABSTRACT	5
IV. AGRADECIMIENTOS	6
V. ÍNDICE	7
VI. DEDICATORIAS	8
VII. MARCO TEÓRICO	9
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	20
IX. RESULTADOS	22
X. DISCUSIÓN	25
XI. CONCLUSIONES	27
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
XIII. ANEXOS	30

DEDICATORIAS

A mis padres y hermanos: Por ser los pilares en mi vida, por enseñarme el valor del tiempo y el desapego a lo material. Por comprender y respetar el camino que he decidido tomar para lograr mis objetivos

A mi familia: Por enseñarme con sus vivencias, errores y aciertos de que la vida está hecha de momentos y de oportunidades que se presentan tal vez solo una vez y no vuelven. A mi abuelita que es mi segunda mamá y celebrará en el cielo este logro más que nadie. A mis tíos que fueron mi apoyo incondicional y siempre creyeron en mí.

A mi esposa: Por darme la oportunidad de amar. Por ser mi compañera, mi amiga en quien puedo confiar sin dudar. Gracias por darme una familia mexicana sin igual.

MARCO TEÓRICO

El gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) está localizado en el cromosoma 22 (22q.11.2). Los polimorfismos de la COMT han sido identificados como una variación interindividual en la sensibilidad, severidad y cronicidad del dolor como en la respuesta a los analgésicos. Sin embargo la intensidad del dolor está influida también por factores psicológicos, ansiedad y depresión los cuales están asociados con dolor crónico. Dai y cols., 2010 fueron los primeros en probar la asociación entre variables COMT y el resultado quirúrgico con respecto al dolor y la discapacidad en 69 pacientes con fusión lumbar. Reportaron una asociación entre la mejoría en la puntuación del Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) y un solo marcador (rs4633) y un haplotipo de COMT.¹ Sin embargo lo relacionó con la escala de ODI más no con el control del dolor pre y post operatorio.

Aunque los genes del dolor solo han podido explicar el 3.0% de la variabilidad en el cambio del dolor, existen co-variables que son factores importantes. Las co-variables más importantes son el uso informado de analgésicos y ansiedad, depresión en el seguimiento, ya que la variabilidad explicada en artículos aumentó de aproximadamente 11% para el gen del dolor con edad, sexo y tratamiento a aproximadamente 31% con adición de analgésicos y ansiedad y depresión.

Existe además una diferencia en la sensibilidad del dolor entre los pacientes homocigóticos y heterocigóticos y dentro de los pacientes homocigóticos de los Met / Met y los Val/ Val encontrando estudios que han demostrado que los tres genotipos del rs4680 influyen de forma diferente en la experiencia humana del dolor, siendo los pacientes homocigóticos Met / Met más sensibles al dolor en comparación con el Val / Val y los heterocigotos los cuales poseen una sensibilidad al dolor intermedia.¹

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima que media la O-metilación de ciertos neurotransmisores de la vía del dolor catecolónico, incluidas las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), la dopamina, los catecolestrógenos y sus metabolitos hidroxilados, eliminando así su actividad biológica y toxicidad. Se ha demostrado que los polimorfismos del gen COMT contribuyen a las variaciones interindividuales en la sensibilidad,

gravedad y cronicidad del dolor, así como a su respuesta a los analgésicos.¹

Previos estudios han reportado la asociación de variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa de los polimorfismos rs4633, rs4680 en la mejoría de sensibilidad al dolor y la respuesta analgésica a largo plazo en pacientes con patología degenerativa de conducto espinal estrecho post operados de descompresión de canal espinal con o sin instrumentación en población caucásica, sin embargo no existen estudios en población mexicana que demuestren ésta relación.

El gen COMT contiene el polimorfismo de nucleótido único funcional (SNP) rs4680, también conocido como COMT Val158Met que causa una sustitución de valina (Val) a metionina (Met) en el codón 158.²

Los estudios han encontrado que los factores genéticos explican más del 50% de la susceptibilidad al dolor lumbar. La variación en los genes implicados en la percepción del dolor, la modulación, la transducción, la transmisión y la conducción podrían dar lugar a variabilidad en la experiencia del dolor. Se han reportado asociaciones entre dolor crónico y polimorfismos de nucleótido único (SNP) del gen catecol-O-metiltransferasa (COMT), genes del receptor opioide (OPRM1, OPRD1), genes del potencial transitorio receptor (TRPV1, TRPA1), amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), una subunidad del gen del canal de sodio dependiente del voltaje (SCN9A) y del gen de la GTP ciclohidrolasa (GCH1). Se ha informado que el gen COMT y los SNP del gen OPRM1 están asociados con el dolor lumbar.³

El gen COMT codifica una enzima que podría influir en las vías del dolor al metabolizar los neurotransmisores adrenérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos implicados en la señalización del dolor, lo que lleva a la eliminación de su actividad biológica. Existen dos isoformas de COMT, una es soluble habiendo baja afinidad (S-COMT) y otra ligada a membrana con alta afinidad (MB-COMT). Estas variantes han sido reportadas para explicar las diferencias en la severidad del dolor, cronicidad y respuesta a la analgesia. La COMT SNP rs4680 es el polimorfismo más estudiado junto con rs4633 y rs4818, que se encuentran en la región de codificación de S y MB-COMT y también se conoce como Val158Met, donde el cambio de nucleótido único adenina a guanina causa la sustitución de valina (Val) por metionina (Met) en el codón 158 en MBCOMT.

Se ha informado que los nucleótidos rs4680 y rs4633 y los haplotipos en rs4633, rs4680, rs6269 y rs4818 están asociados con dolor lumbar y discapacidad.³

VÍNCULOS GENÉTICOS EN EL DOLOR CRÓNICO POST QUIRÚRGICO

Se cree que los genes responsables están involucrados en la respuesta inmunológica, en la expresión de citoquinas inflamatorias, función del receptor de glucocorticoides, enzimas reguladoras del dolor y en la regulación y función del receptor opioide.

El polimorfismo de un solo nucleótido con sus siglas en inglés (SNP) con cambios sutiles en las secuencias de nucleótidos en el genoma, pueden conducir a la síntesis anormal de proteínas y / o función de receptores que conducen a consecuencias posteriores y epigenética (cambio en la función del ADN, sin ningún cambio en la secuencia del genoma). Se ha demostrado que la estructura central puede afectar varias funciones en el procesamiento, la respuesta inflamatoria, corticoesteroides/ estrés y la matriz del dolor que influyen en la progresión del dolor agudo a la cronicidad.

La transición del dolor agudo a la crónica es un proceso complejo que implica múltiples pasos, incluida la evidencia reciente de activación de células gliales en el sistema nervioso central y hasta el momento no hay una sola causa genética identificada. Se cree que es un complejo interacción entre múltiples factores genéticos que involucran SNP y epigenética, en SNP ya sea aumentando los niveles de dolor posquirúrgico o disminuyendo los niveles de dolor, la llamada modulación de "ganancia de función" o "pérdida de función". SNP es una variación de la secuencia de ADN que ocurre cuando un solo nucleótido (adenina, citosina, timina y guanina) está alterado en la secuencia del genoma.⁴

Sin embargo, un estudio reciente de Montes y cols., 2015 no pudieron replicar muchos de los estudios previos que relacionan varios SNP y resultados bien establecidos (ambos favorables y desfavorables), su objetivo fue identificar los factores de riesgo y el polimorfismo genético funcional como predictores del riesgo de desarrollar DCPQ (Dolor Crónico Postquirúrgico), los autores concluyen sugiriendo el uso sistemático de factores clínicos para predecir y controlar el riesgo de DCPQ hasta que se identifiquen predictores genéticos equívocos.⁴

FACTORES EN EL PERÍODO PERIOPERATORIO

Se toman en consideración el tamaño, el sitio y el número de incisiones y la complejidad de las operaciones. Existen otros factores como el tiempo que dure la cirugía, unidades sanguíneas transfundidas, técnicas quirúrgicas abiertas versus laparoscópicas, suturas intracostales versus suturas peri-costales y daño a estructuras nerviosas en el intraoperatorio. El uso intraoperatorio de opioides especialmente remifentanil y el uso excesivo de opioides tanto en el perioperatorio como postoperatorio, posiblemente podrían contribuir al dolor crónico postquirúrgico.⁴

FACTORES EN EL PERÍODO POSTOPERATORIO

Varios factores como el mal control del dolor postoperatorio, presencia de drenajes, infección postoperatoria y la demora en la introducción de medicamentos antineuropáticos establecidos (medicación habitual del paciente) han demostrado influir en el desarrollo de dolor crónico postquirúrgico.⁴

Polimorfismos SNP involucrados en la modulación del dolor en humanos

GENES	FUNCIÓN	REFERENCIAS
COMT	Neurotransmisión	Kim y cols. 2006
SCN9A	Neurotransmisión	Edwards 2006
GCH1	Metabolismo	Edwards 2006
IL10 y IL1R2	Respuesta inmune	Stephens y cols. 2014
KCNS1	Neurotransmisión	Edwards, Costigan y cols. 2010 Young y cols (2014).
OPRM1	Neurotransmisión	Kolesnikov y cols 2013.
P2RX7	Neurotransmisión	Foulkes y Wood 2008
CACNG2	Neurotransmisión	Nissenbaum y cols. 2010.

Genes relacionados al dolor, asociados con neurotransmisores.

Gen	Sistema de neurotransmisores afectados	Fenotipo del dolor
GHC1	Serotonina, dopamina, norepinefrina, epinefrina	∇ Sensibilidad al experimentar dolor
	óxido nítrico	∇ Dolor postquirúrgico
COMT	Serotonina	Respuesta variable

EPIGENÉTICA Y SU INFLUENCIA EN DOLOR CRÓNICO POST QUIRÚRGICO

Epigenética es un término definido por primera vez por Conrad Waddington en 1942 y es usado para describir modificaciones a la función de genes que no alteran la secuencia de genes por sí mismo. Cada vez hay más pruebas, principalmente de modelos de roedores, sobre la participación de la epigenética en la modificación del dolor agudo y el desarrollo de dolor crónico postquirúrgico.⁴

ESTENOSIS DEL CANAL ESPINAL

La estenosis de canal lumbar es el diagnóstico más común en la cirugía de columna lumbar en mayores de 65 años en USA; 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 1990 y sigue progresando. Este aumento de cirugía se debe a los progresos en el diagnóstico por imágenes (RM: Resonancia Magnética y TAC: (tomografía axial computarizada), la mayor expectativa de vida y demanda de los pacientes y las mejoras técnicas anestésicas y quirúrgicas.⁵

La incidencia de estenosis vertebral lumbar aumenta durante la quinta década de la vida y varía desde el 1.7% hasta el 8% de la población general. No hay predominio de sexo en este trastorno, pero la estenosis lumbar asociada a espondilolistesis degenerativa se produce con más frecuencia en mujeres. No se ha encontrado ninguna asociación con la ocupación ni con el hábito corporal. La prevalencia de la estenosis vertebral como diagnóstico en la actualidad se debe a un aumento de la longevidad global además de la mayor sofisticación del conocimiento de los procesos anatomopatológicos implicados y de las herramientas diagnósticas de que se dispone en la actualidad.^{5,6,7}

La estenosis vertebral es una enfermedad progresiva y dinámica de alteraciones anatomopatológicas que se produce en la columna vertebral durante el envejecimiento. La localización y el grado de compresión neural son fundamentales para conocer las manifestaciones clínicas.⁷

CLASIFICACIÓN

La forma más común es la estenosis del canal lumbar, donde la claudicación neurogénica intermitente y la radiculopatía dominan el cuadro clínico. Luego está la estenosis del canal cervical con mielopatía asociada con o sin radiculopatía. La estenosis del canal torácico es mucho más rara presentándose mielopatía con o sin síntomas radiculares.⁷

Cuatro factores están asociados con los cambios degenerativos que causan la estenosis del canal espinal: hernia de disco, hipertrofia de la articulación facetaria, osteoartritis, hipertrofia del ligamento amarillo y la espondilolistesis.^{6,7}

El diámetro anteroposterior medio de un conducto raquídeo lumbar redondo u ovoide es de 12 mm y en L3 se ha encontrado que un diámetro transversal mínimo de 77+- 13mm proporciona espacio suficiente para los elementos neurales. Mediante tomografía se ha definido que la estenosis central absoluta y relativa corresponde a un diámetro menor de 10mm y menor de 13mm respectivamente.⁷

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Se han postulado tres teorías en la causa del dolor neurógeno en la estenosis de canal espinal: la isquémica, la mecánica y la anóxica.

La teoría isquémica se basa en que los requerimientos metabólicos aumentan con la actividad. Este aumento de demanda no puede ser suplido porque hay un insuficiente aporte sanguíneo debido a la compresión mecánica segmentaria, produciendo isquemia radicular y la aparición de dolor, pérdida de sensibilidad y déficit motor.⁸

La teoría mecánica. Basada en que los síntomas se desencadenan con la postura más que con la actividad y que con el simple cambio de postura (pasando de extensión a flexión) mejora sustancialmente el cuadro clínico.

La teoría del estancamiento anóxico une ambas teorías. La compresión mecánica de los elementos neurales por hueso y tejidos blandos provoca menor aporte sanguíneo y un peor drenaje venoso produciéndose éxtasis y aumento de presión de líquido

cefalorraquídeo.⁹ La consecuencia sería la desmielinización y cambios estructurales en las fibras nerviosas de las raíces que puede ser irreversible y producir dolor de forma permanente.^{10, 11.}

ESCALA VISUAL ANALÓGICA EN EL SEGUIMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

La Asociación Internacional del Dolor ha definido a esta entidad como una experiencia sensorial subjetiva y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial (IASP, 2011). El dolor es una experiencia subjetiva que varía de una persona a otra y tiene diferentes dimensiones: sensorial, emocional, cognitiva, psicológica y de comportamiento o conductual.¹² Por lo tanto siendo algo subjetivo referido por el paciente la base para tomar decisiones.

La intensidad del dolor es la dimensión del dolor más estudiada, existiendo distintas escalas para intentar graduar y medir esta intensidad. Entre éstas la escala visual analógica (EVA) es la que probablemente haya sido objeto de más estudios y ha sido ampliamente validada en el seguimiento del dolor crónico. Se ha mostrado superior a escalas verbales descriptivas o escalas con intervalos fijos. De esta manera, podemos considerar la EVA como el método de referencia en la evaluación de la intensidad del dolor. La mayor limitación de la EVA es que precisa unos niveles adecuado de agudeza visual, función motora y habilidad cognitiva para trasladar la sensación de dolor en una distancia medida en una regla, elementos normalmente disminuidos en el paciente sedado o anciano y factores concurrentes en una gran mayoría de nuestros pacientes postoperados.¹³

La escala visual analógica mide la intensidad del dolor que se representa en una línea de 10 cm. En donde 0 equivale a no dolor y 10 el peor dolor imaginable. Siendo así se determina que un valor de 1 a 3 es leve a moderado, de 4 a 6 es moderado a grave y mayor de 6 es muy intenso. Puede disponer o no de marcas cada centímetro, aunque para algunos autores la presencia de estas marcas disminuye su precisión. La EVA es confiable y válida para muchas poblaciones de pacientes.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima que media la O-metilación de ciertos neurotransmisores de la vía del dolor catecolónico, incluidas las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), la dopamina, los catecolestrógenos y sus metabolitos hidroxilados, eliminando así su actividad biológica y toxicidad.

Se ha demostrado que los polimorfismos del gen COMT contribuyen a las variaciones interindividuales en la sensibilidad, gravedad y cronicidad del dolor, así como a su respuesta a los analgésicos .

Previos estudios han reportado la asociación de variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa de los polimorfismos rs4633, rs4680 en la mejoría de sensibilidad al dolor y la respuesta analgésica a largo plazo en pacientes con patología degenerativa de conducto espinal estrecho post operados de descompresión de canal espinal con o sin instrumentación en población caucásica, sin embargo no existen estudios en población mexicana que demuestren ésta relación.

La estenosis del canal espinal se refiere a las condiciones diversas que disminuyen el área total del canal espinal, receso lateral o agujero de conjunción que generalmente se dividen en cambios del desarrollo o congénitos y de tipo adquirido. En este estudio nos enfocaremos en las patologías degenerativas del canal espinal que causan cervicalgia y dorso lumbalgia con o sin radiculopatía, en aumento debido a la prolongación de esperanza de vida en México ya que ocupa la segunda causa de las consultas médicas, quinto puesto en causas de admisión en hospitales, y la tercera causa de cirugía. Se considera que es un proceso doloroso crónico cuando supera las últimas de 7 a 12 semanas. La tasa de cirugía de estenosis de canal, ajustada según edad, ha aumentado 19 veces desde 1979 a 1990 y sigue progresando. La estenosis vertebral es una enfermedad progresiva y dinámica de alteraciones anatomopatológicas que se produce en la columna vertebral durante el envejecimiento. Cuatro factores están asociados con los cambios degenerativos que causan la estenosis del canal espinal: hernia de disco, hipertrofia de la articulación facetaria, osteoartritis, hipertrofia del ligamento amarillo y la espondilolistesis. La entidad clínica en la cual tanto la porción cervical como la lumbar se encuentran con estrechez del canal se conoce como tándem y ésta ocurre en 5 – 28% de todas las personas.

JUSTIFICACIÓN

El estudio permitirá establecer una relación entre la mejoría del dolor utilizando la escala visual analógica (EVA) en pacientes con patología degenerativa de conducto espinal estrecho post operados de descompresión de canal espinal con o sin instrumentación y la presencia de los polimorfismo del gen catecol-O-metiltransferasa (rs4633, rs4680) en población mexicana del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

Se compararán los resultados obtenidos en este estudio con la literatura anglosajona para corroborar que exista la presencia de polimorfismo del gen catecol-O-metiltransferasa (rs4633, rs4680) en población mexicana, obteniendo al mismo tiempo la presencia de variantes heterocigotos y homocigotos de esta enzima como predictores de la mejoría del dolor post quirúrgico.

Al demostrar esta relación de los polimorfismos en la población mexicana se podrá predecir la evolución post operatoria del dolor y determinar la utilidad de terapias alternativas coadyuvantes como rehabilitación física, terapia ocupacional, analgésicos y apoyo psicológico.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa (H1): Determinar si existe una asociación entre la mejoría del dolor post operatorio en pacientes con diagnóstico de conducto espinal estrecho degenerativo sometidos a descompresión espinal con o sin instrumentación y las variables genéticas de la Catecol-O-Metiltransferasa rs4633 y rs4680 en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE.

Hipótesis Nula (O): Determinar si existe una asociación entre la mejoría del dolor post operatorio en pacientes con diagnóstico de conducto espinal estrecho degenerativo sometidos a descompresión espinal con o sin instrumentación y las variables genéticas de la Catecol-O-Metiltransferasa rs4633 y rs4680 en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe una asociación entre la mejoría del dolor post operatorio en pacientes con diagnóstico de conducto espinal estrecho degenerativo sometidos a descompresión espinal con o sin instrumentación y las variables genéticas de la Catecol-O-Metiltransferasa rs4633 y rs4680 en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Obtener los datos clínicos con Escala Visual Analógica (EVA) que evalúen el dolor pre y post operatorio en pacientes mexicanos con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal, sometidos a descompresión espinal con o sin instrumentación.
2. Genotipificar el ADN de pacientes con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal para los polimorfismos rs4633, rs4680.
3. Realizar un análisis estadístico para determinar la asociación entre las variables genéticas rs4633, rs4680 con la mejoría del dolor post operatorio en la estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana

MATERIAL Y MÉTODOS

Se integraron al estudio pacientes valorados e ingresados al servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Licenciado “Adolfo López Mateos” ISSSTE con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal que cumplieron con los criterios de inclusión a quienes se complementaron con protocolo quirúrgico y consentimiento informado.

Durante su estancia hospitalaria, previa cirugía se obtuvo una muestra sanguínea de 5 ml de sangre venosa con EDTA, enviándose al Laboratorio de Medicina Genómica y Biología Molecular para la extracción del DNA genómico mediante el equipo automatizado Invigenius® utilizando el kit Invimag asociado.

El ADN se conserva a -70 grados centígrados hasta su genotipificación con sondas Taqman por medio del Termociclador 7500 de Applied Biosystems.

Se resolvió dicho padecimiento con cirugía de descompresión del conducto espinal con o sin instrumentación. Se sometieron a los pacientes el día de su ingreso a hospitalización a evaluación del dolor mediante la Escala Visual Analógica (EVA) y posteriormente en la consulta externa del servicio de Neurocirugía.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes derecho habientes del Hospital Regional Licenciado “Adolfo López Mateos” ISSSTE.
2. Género masculino y femenino.
3. Ambos padres mexicanos.
4. 40 a 90 años de edad.
5. Diagnóstico de canal espinal estrecho degenerativo
6. Operados de descompresión espinal con o sin instrumentación
7. Que acepten participar de manera voluntaria con firma de consentimiento informado
8. Enfermedades crónico degenerativas como diabetes mellitus tipo2 o hipertensión arterial sistémica controladas

Criterios de exclusión:

1. Pacientes no derecho habientes del Hospital Regional Licenciado "Adolfo López Mateos" ISSSTE.
2. Padres no mexicanos
3. Menores de 40 y mayores de 90 años de edad.
4. Diagnóstico de canal espinal estrecho no degenerativo
5. Que no acepten participar de manera voluntaria con firma de consentimiento informado
6. Enfermedades crónico degenerativas como diabetes mellitus tipo2 o hipertensión arterial sistémica descontroladas
7. Comorbilidades como artritis reumatoidea, polineuropatía diabética, cáncer, enfermedades psiquiátricas, abuso de alcohol y drogas.
8. Enfermedades genéticas

Criterios de eliminación:

1. Participantes que se retiran voluntariamente del proyecto.
2. Pacientes que no acudan al seguimiento en la consulta externa.

RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo en el periodo de Enero del 2017 a Marzo del 2018. Se obtuvo una muestra de 31 pacientes de 100 esperados los cuales se encontraron hospitalizados a cargo del servicio de neurocirugía del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE con diagnóstico de canal espinal estrecho cumpliendo los criterios de inclusión especificados para esta investigación, de los cuales 17 (54%) pacientes fueron del género femenino y 14 (46%) del género masculino (grafica 1), el rango de edad de 60 a 69 años fue el más frecuente correspondiendo al 33% de la población quedando en segundo lugar el rango de 70 a 79 años con el 29% de la población total (grafica 2).

De la patología espinal estudiada se observaron 20 pacientes (65%) con patología lumbar y 17 pacientes (35%) con patología cervical no encontrándose patología en sitio torácico (grafica 3). De este grupo de estudio se realizó descompresión espinal sin instrumentación a 16 pacientes (52%) y a 15 pacientes (48%) con instrumentación (grafica 4).

Se aplicó la Escala Visual Análoga (EVA) a toda la población durante su primer día de hospitalización previo evento quirúrgico obteniendo un resultado de entre 7 a 10 puntos de la escala en el 100% (31) de los pacientes. Se empleó de nuevo la escala E.V.A. al mismo grupo de pacientes a un mes de su evento quirúrgico observando en 74% (23) de los pacientes un resultado de 4 a 6 de puntaje y observándose fuera de este rango al 26%(8) de ellos. A los 3 meses de seguimiento postquirúrgico por la consulta externa se utilizó de nuevo la escala de E.V.A. para valorar la evolución del dolor del paciente encontrando una puntuación de 3 a 5 en el 80%(25) de la población de pacientes y 20%(6) fuera del rango (grafica 5).

A los 31 pacientes se les extrajo 5 ml de sangre periférica a su ingreso para enviarse al Laboratorio de Medicina Genómica y

Biología Molecular para la genotipificación del DNA genómico. Sin embargo aún no se cuentan con los resultados genéticos de los mismos ya que se valoraran al recabar el número de pacientes especificados para este estudio de investigación los cuales son 100 pacientes y solo en este año se pudieron ingresar 31 pacientes que cumplieran los criterios específicos y que estuvieron de acuerdo en participar, se continuara con la adición de pacientes al estudio durante los años venideros hasta complementar el número de muestras requeridas y se continuara el seguimiento de pacientes ya tratados para valorar evolución del dolor mediante escala de E.V.A. y corroborar la presencia o ausencia de las variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa rs4633 y rs4680.



Gráfica 1



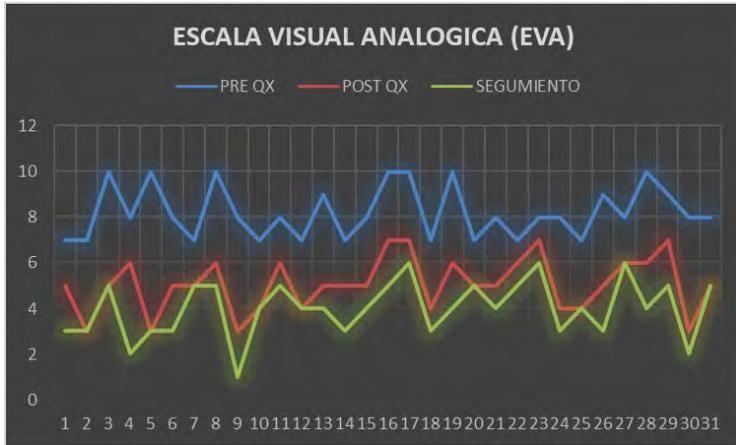
Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4



Gráfica 5

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados obtenidos se observa una población equiparable a la pirámide poblacional de México en cuanto a la distribución de género siendo el 54% de mujeres y 46% en hombres. Dentro del rango de edad estudiado el que prevaleció fue de 60 a 79 años siendo el 62% de la población en estudio siendo comparable al rango de edad presentado en la literatura internacional para la presentación de la patología de conducto espinal estrecho degenerativo.

Otro dato que se puede comparar es el segmento vertebral afectado, ya que en la bibliografía internacional es muy raro encontrar afectación a nivel torácico siendo apenas del 1% y más frecuente a nivel lumbar sobrepasando el 55 %, en este estudio el segmento lumbar obtuvo el primer lugar en afectación abarcando el 65% de la población en estudio, el cervical en segundo con 35% y no se encontró patología a nivel torácico siendo muy similar a la estadística de la literatura mundial.

La resolución quirúrgica en este tipo de patología que ofrece nuestro hospital a sus derecho habientes es comparable a la que existe a nivel mundial, los procedimientos que se pueden realizar son: laminectomía, discoidectomía, flavectomía, foraminotomía y laminoplastía con o sin artrodesis con tornillos transpediculares y transfacetarios con colocación de barras, procedimientos que se pueden hacer de manera abierta o mínimamente invasiva. En este estudio se englobaron los procedimientos en dos grupos, los que requirieron instrumentación y los que no la requirieron, obteniendo el 48% en instrumentados y 52% en los no instrumentados.

Para valorar el dolor preoperatorio y post operatorio se decidió la Escala Visual Analógica (EVA) misma que es muy fácil de aplicar por el personal médico y de enfermería y viable de entender a casi todos los pacientes, valorando lo subjetivo es decir, el dolor que siente el paciente.

Se observó en este estudio un puntaje preoperatorio entre 7 a 10 puntos de la escala en el 100% de la población estudiada, sin embargo durante el post operatorio y en el seguimiento de la consulta externa se observó una marcada mejoría y estabilización de los síntomas con un rango de 3 a 5 puntos en el 80%(25) de la población de pacientes y 20%(6) fuera del rango. Lo que nos habla de una mejoría al someterse a un tratamiento quirúrgico y rehabilitación física posterior. Observándose que la mejoría no es total debido a tiempo de evolución de la patología, el daño compresivo mecánico e isquémico de las estructuras nerviosas.

Aún no se cuentan con los resultados genéticos de los mismos ya que se valoraran al recabar el número de pacientes especificados para este estudio de investigación los cuales son 100 pacientes y solo en este año se pudieron ingresar 31 pacientes que cumplían los criterios específicos y que estuvieron de acuerdo en participar, se continuara con la adición de pacientes al estudio durante los años venideros hasta complementar el número de muestras requeridas y se continuara el seguimiento de pacientes ya tratados para valorar evolución del dolor mediante escala de E.V.A. y corroborar la presencia o ausencia de las variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa rs4633 y rs4680.

CONCLUSIONES

Este estudio es el primero en realizarse en pacientes de etnia mexicana para corroborar los datos publicados en artículos de literatura anglosajona, sin embargo los resultados genéticos aun no pueden ser publicados debido a que los pacientes ingresados al estudio desde enero del 2017 a marzo del 2018 fueron de 31% no alcanzando la meta especificada para ser estadísticamente significativa por lo que se continuarán ingresando pacientes al estudio que cumplan con los criterios de inclusión y que deseen participar de manera voluntaria. Se completará el estudio sin límite de tiempo para un resultado fidedigno con un seguimiento a largo plazo de la evolución del dolor de los pacientes post quirúrgicos de conducto espinal estrecho degenerativo. Sin embargo este estudio nos ha ayudado a comparar y corroborar que la edad promedio de presentación de esta enfermedad se encuentra en los parámetros de la población mundial y que el tratamiento quirúrgico sigue siendo la alternativa de elección de esta patología ya que muestra una mejoría del dolor considerable para una óptima terapéutica. A pesar de esto se observa que algunos pacientes continúan con dolor es por eso el interés de buscar la correlación de factores genéticos que pueden estar involucrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase variants in treatment outcome of low back pain: a prospective genetic association study. Omair et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2012.
- 2.- The COMT rs4680 Met allele contributes to long-lasting low back pain, sciatica and disability after lumbar disc herniation. Eur J Pain 16 (2012) 1064–1069
- 3.- Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms are associated with baseline disability but not long-term treatment outcome in patients with chronic low back pain – Euro Spine Journal-Springer 06.03.2015
- 4.- Chronic postsurgical pain: is there a possible genetic link? - British Journal of Pain 2017, Vol 11(4) 178 –185
- 5.- Estenosis de canal lumbar. Elsevier. Rev Ortop Traumatol 2002;4:351-372.
- 6.- Manual de Neurocirugía Mark S. Greenberg Segunda edición.
- 7.- Estenosis vertebral: Fisiopatología, diagnóstico clínico y diagnóstico diferencial. La columna – Rothman Simeone – Capítulo 60 Volumen 2.
- 8.- Blau JN, Logue V. The natural history of intermittent claudication of the cauda equina. Brain 1978;101:211-22.
- 9.- Rydevik B, Holm S, Brown M, Lundborg G. Diffusion from the cerebrospinal fluid as a nutritional pathway for spinal nerve roots. Acta Physiol Scand 1990;138:247-8

- 10.- Konno S, Olmarker K, Byröd G, Rydevik B, Kikuchi S. Intermittent cauda equina compression. A experimental study of the porcine cauda equina with analyses of nerve impulse conduction properties. *Spine* 1995;20:1223-6.
- 11.- Rydevik B. Neurophysiology of cauda equina compression. *Acta Orthop Scand* 1993;64:52-5.
- 12.- Puntillo KA, White C, Bonham Morris A, et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *American Journal of Critical Care* 2001; 10: 238–251.
- 13.- Concordancia entre la escala verbal numérica y la escala visual analógica en el seguimiento del dolor agudo postoperatorio. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2011;58:279-282

ANEXO

INVITACIÓN PARA SU PARTICIPACION EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MÉDICA

Título del Proyecto: *Búsqueda de asociación de las variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa en pacientes mexicanos con diagnóstico de conducto espinal estrecho degenerativo*

Mediante el presente se le invita a usted a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si acepta o no participar, debe conocer los objetivos del proyecto y el impacto en la salud que este pudiera tener. **Su participación es valiosa e irremplazable**, por lo que su colaboración durante todas las evaluaciones es necesaria. Por favor, tome el tiempo necesario para leer este documento y siéntase con absoluta libertad de preguntar para ayudarle a aclarar sus dudas.

JUSTIFICACION

Ciertos cambios en la herencia determinan una predisposición para el desarrollo y manifestación clínica de enfermedades de la columna vertebral, se han reportado estudios en población no mexicanas que asocian la sensibilidad al dolor y la respuesta analgésica con cambios de herencia en los individuos, sin embargo, no existen estudios en población mexicana, por lo que su participación en este proyecto servirá para buscar o validar posibles asociaciones genéticas encontradas en otras poblaciones estudiadas.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Relacionar cambios en la herencia con la sensibilidad al dolor y respuesta analgésica en individuos con enfermedades de la columna vertebral, que permitan la construcción de modelos predictivos de pronóstico presentes en la población mexicana.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio aportará conocimiento científico para un mejor entendimiento de la relación que hay entre la sensibilidad al dolor y determinados cambios de herencia. En su turno esta información puede ser usada para respaldar la toma de decisiones, para un mayor impacto en la calidad de salud.

CONFIDENCIALIDAD

La información proporcionada será manejada con estricta confidencialidad de acuerdo con los criterios vigentes establecidos en la ley para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Las muestras se codificarán para proteger su identidad. Su información y los códigos estarán solo disponibles a los investigadores titulares.

Los datos obtenidos como parte de este estudio serán utilizados con fines científicos como publicaciones o presentaciones médicas, siempre conservando su confidencialidad. Si en algún momento quisiéramos consignar su información personal en las publicaciones, le pediremos su autorización oportunamente.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El presente estudio está delimitado a pacientes mexicanos mayores de 40 años de padres y abuelos mexicanos, ambos géneros, con diagnóstico clínico y radiológico preoperatorio de Conducto Espinal Estrecho degenerativo, quienes hayan agotado el tratamiento conservador y se encuentren en vías de cirugía en las próximas semanas a través del servicio de Neurocirugía en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López, 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 mejoría del dolor.

Su participación en este estudio consiste en:

- A. Una entrevista sobre su historial médico y antecedentes familiares.
- B. El personal de salud medirá su estatura, peso, IMC.
- C. Se le tomará de la vena del brazo 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.

- E. Su muestra de sangre servirá para realizar determinaciones de químicas y para obtener ADN genómico para realizar estudios genéticos. Las muestras serán almacenadas y resguardadas por el área de Investigación y 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. Usted podrá solicitar las conclusiones finales del estudio al responsable del proyecto.

La información generada de este proyecto y su muestra podrá ser utilizada para el desarrollo de investigaciones futuras, resguardando en todo momento su confidencialidad.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Los riesgos asociados son mínimos y estos podrían ser durante el procedimiento para obtener la toma de muestra de sangre de una vena del brazo, en donde puede sentir alguna molestia o dolor ligero. No tendrá pago alguno por su participación o lesiones.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es voluntaria. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE u otros servicios a los que tiene derecho. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada y sin perjuicio alguno para usted.

El investigador responsable es el médico residente de la especialidad de neurocirugía: Jorge Luis Guevara Moyano, a quien podrá contactar al 55 3530 1181 en caso de que tenga dudas.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, 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 el médico residente en la especialidad de neurocirugía: 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.

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

He _____ explicado _____ al _____ C.:
_____ la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que su participación implica. He contestado a las preguntas 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 siendo _____ las:

Acepto mi participación para los procedimientos descritos

Investigador o representante

Nombre _____

Dirección _____

Teléfono _____

Testigo 1

Nombre _____

Parentesco con el participante

Dirección _____

Teléfono _____

Firma o huella digital

Testigo 2

Nombre _____

Parentesco con el participante _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma o huella digital