



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“BÚSQUEDA DE ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS
EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE
CONDUCTO ESPINAL ESTRECHO DEGENERATIVO”**

**TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:
DR. HARIM AXEL ARAUJO SÁNCHEZ**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEUROCIRUGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
M.C. JACQUELINE SOLARES TLAPECHCO
DR. GUY GILBERT BROCHERO**



ISSSTE

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 677.2020

CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. RAMÓN MINGUET ROMERO

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FÉLIX ESPINAL SOLÍS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. GUY GILBERT BROCHARO

PROFESOR TITULAR

M. en C. JACQUELINE SOLARES TLAPECHCO

ASESOR DE TESIS

DR. GUY GILBERT BROCHARO

ASESOR DE TESIS

RESUMEN

El conducto espinal estrecho degenerativo es un proceso crónico, causado por las modificaciones estructurales de la columna vertebral. Esto a su vez causa alteración en la función normal de la columna y puede llegar a desencadenar un cuadro clínico que dependerá de la localización y de la estrechez del conducto espinal. Es común que las patologías que se generan por este proceso causen diversos grados de incapacidad en las personas, por lo que requerirán de manejo médico, rehabilitación física e incluso cirugía. Dentro de la fisiopatología de la degeneración de la columna que conlleva a un conducto espinal estrecho se ha buscado la asociación con factores genéticos, enfocado en diversos polimorfismos genéticos, entre ellos los del gen de colágeno. El colágeno XI es una proteína heterotrimérica; formado por tres cadenas alfa diferentes y que junto con el colágeno IX constituyen aproximadamente de un 5% a 10% del colágeno total del cartílago. El polimorfismo rs1337185 de colágeno tipo XI se ha asociado a la degeneración del disco lumbar en diferentes poblaciones. En este estudio se buscó determinar la asociación entre el polimorfismo rs1337185 del colágeno XI y la estenosis del conducto espinal degenerativa en la población mexicana. MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal, observacional de casos y controles, con un total de 118 participantes (54 casos y 64 controles) mayores de 40 años, se obtuvieron datos clínicos y se genotiparon para el polimorfismo rs1337185. Las frecuencias alélicas entre casos y controles se analizaron mediante modelos de regresión logística con los modelos genéticos recesivos, dominantes y aditivos. RESULTADOS: El porcentaje de la grasa corporal fue mayor en los casos con una media de 28.83 (\pm 3.45), mientras que en los controles se obtuvo una media de 26.90 (\pm 0.84) con una $P=0.0005$. No se encontró asociación estadística entre el diagnóstico de conducto espinal estrecho y el polimorfismo rs1337185.

ABSTRACT:

The degenerative spinal canal stenosis is a chronic process, caused by structural modifications of the spine. This in turn causes alteration in the normal function of the spine and can lead to a clinical data that depends on the location and stenosis of the spinal canal. It is common for the pathologies that are generated by this process to cause various degrees of disability in people, which is why they require medical management, physical rehabilitation and even surgery. Within the pathophysiology of spinal degeneration that involves a spinal canal stenosis, the association with genetic factors has been sought, focusing on various genetic polymorphisms, including those of the collagen gene. Collagen XI is a heterotrimeric protein; formed by three different alpha chains and that together with collagen IX constitute approximately 5% to 10% of the total collagen of cartilage. The type XI collagen rs1337185 polymorphism has been associated with lumbar disc degeneration in different populations. This study sought to determine the association between the rs1337185 polymorphism of collagen XI and degenerative spinal canal stenosis in the Mexican population. **MATERIAL AND METHODS:** A cross-sectional, observational study of cases and controls was carried out. A total of 118 participants (54 cases and 64 controls) over 40 years of age, obtained clinical data and genotyped for the rs1337185 polymorphism. The allelic frequencies between cases and controls were analyzed using logistic regression models with recessive, dominant and additive genetic models. **RESULTS:** The percentage of body fat was higher in the cases with a mean of 28.83 (\pm 3.45), while in the controls a mean of 26.90 (\pm 0.84) was obtained with a $P = 0.0005$. No statistical association was found between the diagnosis of spinal canal stenosis and the rs1337185 polymorphism.

AGRADECIMIENTOS:

Dr. Guy Gilbert Broc Haro, Dr. Octavio Antonio Salazar Castillo, Dr. Javier Valdés García, Dra. María del Rosario Sosa García, Dr. Juan Antonio Ponce Gómez, Dr. Roberto Casarrubias Islas, Dr. Christopher Mader Alba, Dr. Antonio Navarro Peña, Dr. Mauro Ivan Hernández Ramírez, Dr. Anibal Vargas Herrera, Dr. Juan de Dios del Castillo Calcáneo, a todos ustedes agradezco infinitamente el tiempo que me han brindado, los consejos y las enseñanzas. Me siento dichoso de haberlos conocido, afortunado de haber compartido con ustedes momentos inolvidales y honrado por haber contado con su guía durante esta etapa de mi vida tan importante.

M.C. Jacqueline Solares Tlapechco, agradezco su interés y dedicación en el área de la investigación, en especial los consejos y orientación que me brindó.

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	19
IX. RESULTADOS	24
X. DISCUSIÓN	30
XI. CONCLUSIONES	32
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
XIII. ANEXOS	35

DEDICATORIAS

A mis padres, porque gracias a ellos he podido conseguir este logro profesional. Y porque durante este largo camino recorrido estuvieron siempre a mi lado, para brindarme su apoyo, sus consejos y su amor incondicional. No hay palabras para expresar la dicha de tener unos papás cómo los que yo he tenido la fortuna de tener. Quiero que sepan que este logro es también de ustedes.

Agradezco a mi hermana por escucharme, por aconsejarme, por alentarme en momentos difíciles y por seguir siendo mi mejor amiga.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES Y ESTRUCTURAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral comprende 33 vértebras divididas en cinco secciones (7 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y 4 coccígeas). La longitud de la columna vertebral es de 72 cm en promedio en los hombres y de 7 a 10 cm menos en las mujeres. El canal vertebral se extiende a lo largo de la columna y protege la médula espinal, el cono medular y la cola de caballo. [1]

Las vértebras individuales están conectadas por articulaciones entre los arcos neurales y entre los cuerpos. Las articulaciones entre los arcos neurales son las articulaciones cigapofisarias o articulaciones facetarias. Las articulaciones intersomáticas contienen estructuras especializadas llamadas discos intervertebrales. Estos discos se encuentran a lo largo de la columna vertebral, excepto entre la primera y la segunda vértebra cervical.[1]

El disco se comporta como un elemento estabilizador y amortiguador entre dos cuerpos vertebrales. Para ello debe tener unas propiedades mecánicas, que se derivan de su composición. [2]

Consta de tres partes: el núcleo pulposos o zona central del disco es una matriz gelatinosa altamente hidratada y compuesta de proteoglicanos, colágeno y escasas células. El colágeno provee al núcleo de un almacén donde se asientan los proteoglicanos y las células. Desempeña, además, un papel fundamental en la transmisión de fuerzas dentro del núcleo. En el núcleo el tipo de colágeno predominante es el tipo II (80%), el resto se distribuye entre otros tipos VI, IX y XI. [2]

El annulus fibrosus es la parte externa del disco. Consta de varias capas fibrosas concéntricas que se disponen alrededor del núcleo pulposos. El elemento principal de su composición es el colágeno. El colágeno predominante en esta zona del disco es el tipo I (80%), representando el 70% del peso en seco del anillo fibroso (en el núcleo pulposos solo es el 20%). [2]

El tercer elemento del disco es el cartílago hialino del platillo intervertebral. Este cartílago está compuesto por condrocitos y una matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos y agua). Tendrá una función fundamental en el transporte de solutos desde la vértebra (elemento vascularizado) al disco (elemento avascular). El principal mecanismo de transporte será la difusión. De esta manera, la alteración por fenómenos degenerativos en esta estructura tendrá un papel fundamental en la degeneración del disco.[2]

DEGENERACIÓN DE LA COLUMNA VERTEBRAL

Como se ha descrito anteriormente la columna vertebral es una estructura anatómica compleja con diversos elementos que le permiten una función adecuada tanto en movilidad, como en estabilidad.

Todas estas estructuras pueden sufrir cambios degenerativos, morfológicos y funcionales con la edad. Los discos intervertebrales son parte de la conexión entre dos cuerpos intervertebrales adyacentes y tienen dos funciones principales: permitir el movimiento y al mismo tiempo servir como amortiguadores. El movimiento en un solo nivel es limitado; el movimiento combinado de múltiples niveles permite un rango de movimiento significativo. La columna cervical y lumbar en comparación con la columna torácica tiene relativamente más altura del disco, por lo que el movimiento en estos segmentos es mayor.[3]

Resnick y Nywayama concluyen que hay dos procesos diferentes de degeneración: un primer tipo, que puede considerarse envejecimiento normal, que afecta al anillo fibroso y la apófisis del anillo adyacente (espondilosis deformante), y un segundo tipo, llamado osteocondrosis intervertebral, afectando el núcleo pulposo y las placas terminales vertebrales, correspondiente a un proceso de envejecimiento patológico.[3]

Otra teoría de la degeneración de la columna vertebral menciona que todas las columnas presentan degeneración. Dividiendo el proceso degenerativo en tres etapas.

La primera etapa es la disfunción, en personas de 15 a 45 años. Caracterizada por desgarros circunferenciales y radiales en el anillo del disco y sinovitis localizada de las articulaciones facetarias.[4]

La siguiente etapa es la inestabilidad, en individuos de 35 a 70 años, se caracteriza por ruptura interna del disco, reabsorción progresiva del disco y degeneración de las articulaciones facetarias con laxitud capsular, subluxación y erosión articular. [4]

La etapa final, presente en individuos mayores de 60 años, es la estabilización. En esta etapa, cada segmento espinal se degenera a un ritmo diferente. Como un nivel está en la etapa de disfunción, otro puede estar entrando en la etapa de estabilización. La hernia de disco en este esquema se considera una complicación de la degeneración del disco en las etapas de disfunción e inestabilidad. La estenosis espinal por artritis degenerativa en este esquema es una complicación del sobrecrecimiento óseo que compromete el tejido neural en las etapas tardías de inestabilidad y estabilización temprana.[4]

Las siguientes estructuras pueden ser las causas de una estenosis vertebral degenerativa: hueso (espondilolistesis, espondilólisis, osteofitosis), ligamento (hipertrofia de los ligamentos vertebrales, sobre todo del amarillo), carillas articulares (hipertrofia de carillas, quiste sinovial) y disco (protrusión y hernia). [5]

El conducto espinal estrecho degenerativo es un proceso crónico que es causado por las modificaciones estructurales de la columna vertebral. Esto a su vez causa alteración en la función normal de la columna y puede llegar a desencadenar un cuadro clínico que dependa de la localización y de la estrechez del conducto espinal. Es común que las patologías que se generan por este proceso causen diversos grados de incapacidad en las personas, por lo que requieran de manejo médico, rehabilitación física e incluso cirugía.

FACTORES GENÉTICOS Y SU RELACIÓN CON EL CONDUCTO ESPINAL ESTRECHO DEGENERATIVO

La fisiopatología de la degeneración de la columna que conlleva a un conducto espinal estrecho se ha estudiado para tratar de determinar los factores con mayor relevancia. Dentro de los factores asociados que se han estudiado están los factores ambientales, ocupacionales, edad, obesidad, entre otras.

Actualmente se pueden encontrar artículos en los cuales se estudia la posibilidad de una etiología genética en la degeneración de los componentes estructurales de la columna, que puede condicionar un conducto espinal estrecho. Se ha buscado también la asociación con factores genéticos, enfocado en diversos polimorfismos, entre ellos los del colágeno[6].

El colágeno es una proteína abundante en los mamíferos, que llega a constituir hasta una tercera parte del contenido proteico, es el principal elemento estructural de la matriz extracelular, proporciona forma y dota de fuerza y flexibilidad a los tejidos[7]. El colágeno XI es heterotrimérico, es decir formado por tres cadenas alfa diferentes y que junto con el colágeno IX constituyen aproximadamente de un 5% a 10% del colágeno total del cartilago.

El polimorfismo rs1337185 de colágeno tipo XI es uno de los que se han estudiado. En el artículo titulado “Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing” publicado en 2009 en la revista de “American college of Rheumatology” se reportó una asociación de la variante rs1337185 con el abombamiento discal y estrechez del canal espinal ($p = 0.015$)[8]. Esta asociación también se reporto en el estudio “Genetic susceptibility of lumbar degenerative disc disease in young Indian adults” publicado en 2014 en “European Spine Journal”, mencionando una asociación significava en la degeneración grave del disco intervertebral en paciente juvenes ($p = 0.04$)[9].

De manera mas específica en el artículo titulado “Association between *COL11A1* (rs1337185) and *ADAMTS5* (rs162509) gene polymorphisms and lumbar spine pathologies in Chinese Han population: an observational study” publicado en el 2017 en la “BMJ open”, en rs1337185 se encontró una asociación significativa entre el alelo C (alelo de riesgo) y la presencia de hernia discal (OR = 1,80; IC del 95%: 1,21 a 2,68; $p = 0,003$, p ajustado = 0,012) y la presencia de estenosis espinal y espondilolistesis (OR = 1,92; IC del 95%: 1,29 a 2,89; $p = 0,001$, p ajustado = 0,004).[10]

En la revisión sistemática realizada por Samuel Kalb et al., se concluyó que el polimorfismo del gen COL11A1 del colageno XI si estuvo relacionado con degenración del disco intervertebral en población finlandesa y japonesa[11]. De igual forma en la revisión realizada por

Jillian E. Mayer et al., se reporta esta relación, solo en población finlandesa[12].

El polimorfismo rs1337185 de colágeno tipo XI se ha asociado a la degeneración del disco lumbar en diferentes poblaciones, sin embargo, actualmente no existen estudios en población mexicana.

La variación genética se produce tanto dentro como entre poblaciones diferentes, y contribuye a la variación de rasgos, incluyendo a la susceptibilidad de la enfermedad entre los individuos. Las variaciones más comunes son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés).

Para poder detectar estos polimorfismos genéticos se utiliza la genotipificación a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), la cual es la detección de variantes en una secuencia de ADN determinada, a través de la presencia de dos sondas con dos posibles variantes en el sitio del polimorfismos en una secuencia diana, conocido como discriminación alélica. Las sondas utilizadas son del tipo Taq Man, cada una de estas secuencias posee un fluorocromo diferente en el extremo 5' y un quencher en el extremo 3'. Durante la fase de extensión de la reacción de PCR la ADN polimerasa rompe la sonda hibridada con el ADN, separando el fluorocromo del quencher y detectándose emisión de fluorescencia de una de las sondas (homocigoto) o de ambas (heterocigoto). Estas señales de fluorescencia se detectan en un termociclador de PCR de tiempo real, el cual procesa y presenta los datos en tablas y gráficos como la figura 1. [13]

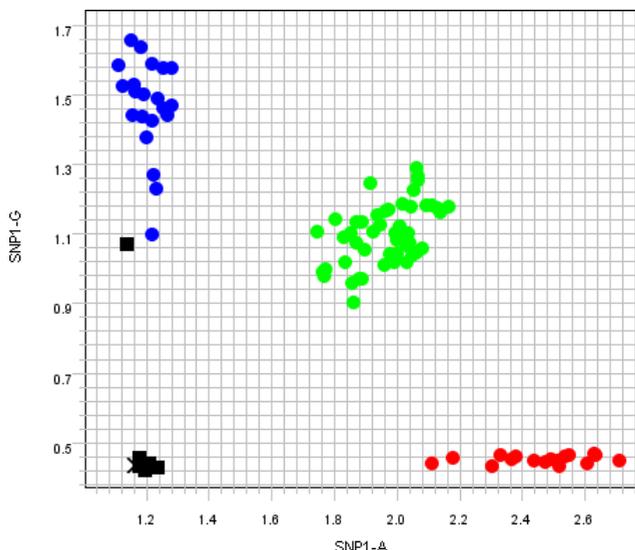


Figura 1 Esquema de agrupación de datos de Genotipificación. La acumulación de los puntos puede variar en los ejes vertical y horizontal, esta variación es el resultado de diferencias en el grado de intensidad de fluorescente del indicador después de la amplificación del polimorfismo por PCR. Los colores azul y amarillo representan la variante homocigoto y el verde la variante heterocigoto.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Previos estudios han reportado la asociación de variantes genéticas en el colágeno tipo XI y el desarrollo de estenosis degenerativa del conducto lumbar.

Sin embargo estos estudios se han realizado en la población asiática y caucásica y no existen estudios en población mexicana que demuestren ésta relación, la cual puede ser muy significativa para la detección oportuna y atención de la estenosis degenerativa.

JUSTIFICACIÓN

El estudio permitirá buscar la correlación de la estenosis degenerativa del conducto espinal en sus diferentes variantes clínicas con el polimorfismo del gen colágeno en la población mexicana. Con la detección del polimorfismo del gen colágeno (rs1337185) se podría realizar la detección y tratamiento oportuno para evitar el desarrollo de la patología.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (O): No existe una asociación entre el polimorfismo de colágeno y el desarrollo de estenosis conducto espinal estrecho degenerativo en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Hipótesis Alternativa (H1): Existe una asociación entre el polimorfismo de colágeno y el desarrollo de estenosis conducto espinal estrecho degenerativo en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el polimorfismo de colágeno y la patología de estenosis del conducto espinal degenerativa en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Reclutamiento de la muestra
2. Revisión de estudios radiológicos que sustenten el diagnóstico clínico de estenosis degenerativa de conducto espinal.
3. Determinar las variables clínicas y radiológicas.
4. Genotipificar el ADN de pacientes con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal para el polimorfismo de colágeno tipo XI.
5. Realizar un análisis estadístico para determinar la asociación entre el polimorfismo genético de colágeno tipo XI y la estenosis degenerativa del conducto espinal en la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional de casos y controles. Los criterios de inclusión de los casos son pacientes adultos con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal, tratados en el Hospital Regional Licenciado "Adolfo López Mateos" ISSSTE, y que acepten participar con firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 40 años de edad.
2. Que no acepten participar con firma de consentimiento informado.
3. Que la etiología del conducto espinal no sea degenerativa.
4. Comorbilidades como enfermedad reumática, polineuropatía diabética, cáncer, enfermedades psiquiátricas, abuso de alcohol y drogas o con cirugías previas de columna en el mismo sitio estudiado.

Criterios de eliminación

- 1- Participantes que se retiran voluntariamente del proyecto
- 2- Pacientes cuyos datos fueran incompletos (historial incompleto).

Los controles fueron sujetos aparentemente sanos sin diagnóstico o conocimiento de estenosis degenerativa de conducto espinal, mayores de 40 años, ambos géneros, que no presenten comorbilidades como enfermedad reumática, polineuropatía diabética, cáncer, enfermedades psiquiátricas, abuso de alcohol y drogas o con cirugías previas de columna en el mismo sitio estudiado y que firmen carta de consentimiento informado.

Previo firma del consentimiento informado a los participantes se les tomó una muestra sanguínea de 5 ml para la extracción de ADN. Se les realizó historia clínica completa durante su estancia hospitalaria o en la consulta externa y se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, porcentaje de grasa corporal, estatura, índice de masa corporal, antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, datos por resonancia magnética de discopatía y/o estenosis del canal medular en cualquier nivel de la columna vertebral, datos clínicos de parestesias, afección motriz, alteración de los reflejos osteotendinosos, claudicación neurógena y dolor. Los datos mencionados

anteriormente se clasificaran de acuerdo a la siguiente tabla. (Tabla 1)

Tabla 1_CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

Variable	Tipo de Variable	Definición	Escala de Medición
Edad	Cuantitativa ordinal	Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Sexo biológico que determina diferentes características anatómicas y distintos roles en la reproducción	HOMBRE=1 MUJER=2
Comorbilidades			
%grasa corporal	Cuantitativa Continua	Porcentaje de masa grasa corporal presente en el organismo	%
Peso	Cuantitativa Continua	El peso corporales la suma de la masa grasa y la masa libre de la grasa	Kg
Estatura	Cuantitativa Continua	Medición Lineal de la distancia desde el piso o superficie plana hasta la parte más alta	

Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa Continua	Índice de masa corporal, es un indicador de la relación entre el peso y la talla. Se utiliza para identificar sobrepeso y obesidad	Kg/m ²
Estenosis	Cualitativa nominal	Clasificación radiológica del grado de estrechez del conducto raquídeo	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.
Discopatía	Cualitativa nominal	Clasificación radiológica del grado de discopatía	0 sin cambios de señal Grado 1 ligera disminución de la intensidad de la señal en el núcleo Grado 2 núcleo hipoplásico pulposo con altura normal del disco Grado 3 núcleo hipointenso con espacio discal estrechamiento

Parestesias	Cualitativa nominal	Síntoma clínico en estenosis de conducto raquídeo	PRESENTE = 1 AUSENTE = 0
Afección motriz	Cualitativa nominal	Signo clínico en estenosis de conducto raquídeo	PRESENTE = 1 AUSENTE = 0
Alteración de Reflejos Osteotendinosos	Cualitativa nominal	Signo clínico en estenosis de conducto raquídeo	PRESENTE = 1 AUSENTE = 0
Dolor	Cualitativa nominal	Síntoma clínico en estenosis de conducto raquídeo	PRESENTE = 1 AUSENTE = 0
Claudicación neurógena	Cualitativa nominal	Síntoma clínico en estenosis de conducto raquídeo	PRESENTE = 1 AUSENTE = 0

Extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN)

Se aisló ADN genómico de 200 µl de sangre con EDTA de los pacientes y controles a través del Kit QIAam 96 DNA Blood (Qiagen, Hilden, Alemania), se cuantificó y evaluó la calidad del ADN a través del espectrofotómetro Nanodrop 8000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos). Una vez cuantificado el ADN se realizaron diluciones para obtener una concentración final de 5ng/µL.

Genotipificación

La genotipificación del polimorfismo rs1337185 de colágeno tipo XI, fueron analizados utilizando ensayos de discriminación alélica TaqMan en un sistema de PCR en Tiempo real 7500 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Se preparó una mezcla maestra de reacción, para 96 reacciones, con los siguientes componentes:

Mezcla maestra de reacción

Reactivo	Volumen
Master Mix 2x	528 μ L
Sonda rs1337185 (40x)	26.4 μ L
H2O grado Biología Molecular	300 μ L

Después de preparar la mezcla maestra de reacción se colocaron 8 μ L de esta mezcla en cada pocillo de la placa de 96 pozos: MicroAmp optical, cat. 4306737 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) y se agregaron 2 μ L de ADN de cada paciente y control en una concentración de 5ng/ μ L en cada pocillo, para tener un volumen final de 10 μ L. terminado de adicionar todas las muestras de ADN se selló con una película adhesiva MicroAmp, cat. 4311971. Se dio vortex a la placa y se centrifugo a 2000 rpm/ 1 min. La placa se ingresó al equipo Tiempo real 7500, y se corrió la placa bajo las siguientes condiciones de amplificación:

Etapa de precalentamiento 60 °C /1min, 95 °C /10 min.

40 ciclos de 95 °C /15 seg, 60 °C /1min

1 ciclo de 60 °C /1min

Análisis estadístico

Las características generales de los casos y los controles se compararon mediante la prueba t de Student utilizando STATA / SE12.0 (StataCorp College Station, TX, EE. UU.). Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg utilizando PLINK v1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>, Universidad de Harvard, Cambridge, MA, EE.UU). Se utilizaron modelos de regresión logística para probar la asociación entre cada polimorfismo y el diagnóstico de conducto espinal estrecho, ajustando por sexo y edad bajo modelos de herencia aditiva, dominante y recesiva usando PLINK v1.

RESULTADOS

En la tabla 2 se muestran las características clínicas que se lograron obtener de la población estudiada. Se observa que la muestra final fue de 118, 54 para los casos y 64 para los controles. De esta población estudiada la edad media fue de 62.81 (± 11.04) en los casos y de 65.89 (± 0.90) en los controles con una $P= 0.17$. En cuanto al género el porcentaje de hombres fue ligeramente mayor con un 16.9% en los casos y 37.2% en los controles, representando un 54.1%. El porcentaje de la grasa corporal fue mayor en los casos con una media de 28.83 (± 3.45), mientras que en los controles se obtuvo una media de 26.90 (± 0.84) con una $P=0.0005$. La diabetes mellitus es un antecedente personal patológico presente en el 74% de los casos y en el 60.9% de los controles con una $P=0.13$, mientras que la hipertensión arterial sistémica está presente en el 51.8% de los casos y en el 57.8% de los controles con una $P=0.51$. Los datos que se mencionan a continuación estaban ausentes en los controles, por lo que se mencionan los resultados obtenidos en los casos. Respecto a la estenosis del conducto espinal el grado 1 se presentó en un mayor porcentaje con un 85.1%. Las discopatías que se dividieron en 4 grados, se presentaron de la siguiente manera: grado 1 en un 46.2%, grado 2 en un 40.7% y grado 3 en un 12.9%. Los datos clínicos que se obtuvieron mediante interrogatorio y exploración física se presentaron de la siguiente forma: parestesias y dolor en el 100% de la población de los casos, afección motriz en un 79.6%, alteración de los reflejos osteotendinosos en un 42.5% y claudicación neurógena en un 62.9%.

Tabla 2_ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

	CASOS (n=54)	CONTROLES (n=64)	P
EDAD EN AÑOS	62.81 (± 11.04)	65.89 (± 0.90)	0.17
GENERO			
HOMBRES	20 (16.9 %)	44 (37.2 %)	
MUJERES	34 (28.8 %)	20 (16.9 %)	

GRASA CORPORAL (%)	28.83 (± 3.45)	26.90 (± 0.84)	0.0005
INDICE DE MASA CORPORAL	26.23 (± 1.23)	25.97 (± 1.42)	0.29
DIABETES MELLITUS	40 (74 %)	39 (60.9 %)	0.13
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA	28 (51.8 %)	37 (57.8 %)	0.51
ESTENOSIS GRADO 1	46 (85.1 %)	0	
GRADO 2	8 (14.8 %)	0	
DISCOPATIAS			
GRADO 0	0 (0 %)	0	
GRADO 1	25 (46.2 %)	0	
GRADO 2	22 (40.7 %)	0	
GRADO 3	7 (12.9 %)	0	
PARESTESIAS	54 (100%)	0	
AFECCIÓN MOTRIZ	43 (79.6 %)	0	
ALTERACIÓN DE REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS	23 (42.5 %)	0	

DOLOR	54 (100%)	0	
CLAUDICACIÓN NEURÓGENA	34 (62.9 %)	0	

Los resultados de la genotipificación del polimorfismo rs1337185 se muestran en la gráfica 2 y la tabla 3.

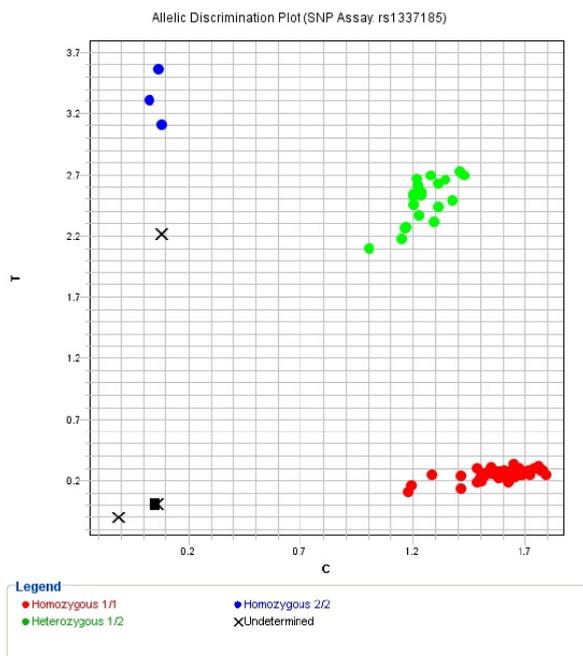


Figura 2_ Discriminación alélica. Los colores azul y rojo representan a los individuos homocigotos y en verde a los individuos heterocigotos. Rojo genotipo C/C, Verde genotipo C/T, azul Genotipo T/T.

Well	Sample	SNP Assay	Task	Allele 1 ΔRn	Allele 2 ΔRn	Call	Quality Threshold	Call Type
A1	CEE1	rs1337185	UNKNOWN	1.3928	0.1761	C/C	0.9941	Auto
A2	CEE2	rs1337185	UNKNOWN	1.2592	0.2854	C/C	0.986	Auto
A3	CEE3	rs1337185	UNKNOWN	1.5232	0.3461	C/C	0.9992	Auto
A4	CEE4	rs1337185	UNKNOWN	1.5357	0.3252	C/C	0.9996	Auto
A5	CEE5	rs1337185	UNKNOWN	1.4899	0.2974	C/C	0.999	Auto
A6	CEE6	rs1337185	UNKNOWN	0.0569	2.2634	Undetermined	0.9489	Auto
A7	CEE7	rs1337185	UNKNOWN	0.9811	2.1436	C/T	0.9838	Auto
A8	CEE8	rs1337185	UNKNOWN	1.1436	2.3041	C/T	0.9967	Auto
A9	CEE9	rs1337185	UNKNOWN	1.2873	2.665	C/T	0.9986	Auto
A10	CEE10	rs1337185	UNKNOWN	1.2038	2.4104	C/T	0.9992	Auto
A11	CEE11	rs1337185	UNKNOWN	1.1696	0.2026	C/C	0.9769	Auto
A12	CEE12	rs1337185	UNKNOWN	0.0037	3.3475	T/T	0.9994	Auto
B1	CEE13	rs1337185	UNKNOWN	1.6227	0.3708	C/C	0.999	Auto
B2	CEE14	rs1337185	UNKNOWN	1.1789	2.5576	C/T	0.9992	Auto
B3	CEE15	rs1337185	UNKNOWN	1.3932	0.2773	C/C	0.9955	Auto
B4	CEE16	rs1337185	UNKNOWN	1.6065	0.3143	C/C	0.9998	Auto
B5	CEE17	rs1337185	UNKNOWN	1.1566	0.1528	C/C	0.9741	Auto
B6	CEE18	rs1337185	UNKNOWN	1.5829	0.2811	C/C	1	Auto
B7	CEE19	rs1337185	UNKNOWN	1.6241	0.33	C/C	0.9995	Auto
B8	CEE20	rs1337185	UNKNOWN	1.2545	2.735	C/T	0.9975	Auto
B9	CEE21	rs1337185	UNKNOWN	1.6528	0.3404	C/C	0.9988	Auto
B10	CEE22	rs1337185	UNKNOWN	1.7195	0.3389	C/C	0.9967	Auto
B11	CEE23	rs1337185	UNKNOWN	1.653	0.3179	C/C	0.999	Auto
B12	CEE24	rs1337185	UNKNOWN	1.178	2.5745	C/T	0.999	Auto
C1	CEE25	rs1337185	UNKNOWN	1.1964	2.6446	C/T	0.9985	Auto
C2	CEE26	rs1337185	UNKNOWN	1.5815	0.3239	C/C	0.9999	Auto
C3	CEE27	rs1337185	UNKNOWN	1.4751	0.2634	C/C	0.9987	Auto
C4	CEE28	rs1337185	UNKNOWN	0.0376	0.0524	Undetermined	0.0916	Auto
C5	CEE29	rs1337185	UNKNOWN	1.5594	0.2662	C/C	0.9999	Auto
C6	CEE30	rs1337185	UNKNOWN	1.4832	0.2351	C/C	0.9986	Auto
C7	CEE31	rs1337185	UNKNOWN	1.128	2.2185	C/T	0.994	Auto
C8	CEE32	rs1337185	UNKNOWN	0.0614	3.1476	T/T	0.9981	Auto
C9	CEE33	rs1337185	UNKNOWN	1.7454	0.3219	C/C	0.9956	Auto
C10	CEE34	rs1337185	UNKNOWN	1.2683	2.3506	C/T	0.9966	Auto
C11	CEE35	rs1337185	UNKNOWN	1.6937	0.3201	C/C	0.9978	Auto
C12	CEE36	rs1337185	UNKNOWN	0.0463	3.6016	T/T	0.9971	Auto
D1	CEE37	rs1337185	UNKNOWN	1.5796	0.3136	C/C	0.9999	Auto
D2	CEE38	rs1337185	UNKNOWN	1.4951	0.2826	C/C	0.9992	Auto
D3	CEE39	rs1337185	UNKNOWN	1.5311	0.2976	C/C	0.9998	Auto
D4	CEE40	rs1337185	UNKNOWN	1.6051	0.3081	C/C	0.9998	Auto
D5	CEE41	rs1337185	UNKNOWN	1.5064	0.3085	C/C	0.9993	Auto

Well	Sample	SNP Assay	Task	Allele 1 ΔRn	Allele 2 ΔRn	Call	Quality Threshold	Call Type
D6	CEE42	rs1337185	UNKNOWN	1.6525	0.298	C/C	0.999	Auto
D7	CEE43	rs1337185	UNKNOWN	1.6147	0.2906	C/C	0.9997	Auto
D8	CEE44	rs1337185	UNKNOWN	1.6103	0.2909	C/C	0.9998	Auto
D9	CEE45	rs1337185	UNKNOWN	1.407	2.7326	C/T	0.9927	Auto
D10	CEE46	rs1337185	UNKNOWN	1.3877	2.7664	C/T	0.9933	Auto
D11	CEE47	rs1337185	UNKNOWN	1.744	0.3321	C/C	0.9956	Auto
D12	CEE48	rs1337185	UNKNOWN	1.2889	2.4756	C/T	0.9985	Auto
E1	CEE49	rs1337185	UNKNOWN	1.5652	0.2726	C/C	1	Auto
E2	CEE50	rs1337185	UNKNOWN	1.6817	0.3141	C/C	0.9982	Auto
E3	CEE51	rs1337185	UNKNOWN	1.4816	0.2774	C/C	0.9989	Auto
E4	CEE52	rs1337185	UNKNOWN	1.5578	0.3137	C/C	0.9999	Auto
E5	CEE53	rs1337185	UNKNOWN	1.6599	0.288	C/C	0.9989	Auto
E6	CEE54	rs1337185	UNKNOWN	1.6054	0.2443	C/C	0.9995	Auto
E7	CEE56	rs1337185	UNKNOWN	1.4647	0.3404	C/C	0.9979	Auto
E8	CEE57	rs1337185	UNKNOWN	1.4621	0.2297	C/C	0.998	Auto
E9	CEE58	rs1337185	UNKNOWN	1.6237	0.2782	C/C	0.9996	Auto
E10	CEE59	rs1337185	UNKNOWN	1.3552	2.526	C/T	0.996	Auto
E11	CEE60	rs1337185	UNKNOWN	1.7375	0.3592	C/C	0.9957	Auto
E12	CONTROL1	rs1337185	UNKNOWN	1.609	0.3104	C/C	0.9998	Auto
F1	CONTROL2	rs1337185	UNKNOWN	1.5621	0.2716	C/C	1	Auto
F2	CONTROL3	rs1337185	UNKNOWN	1.5989	0.227	C/C	0.9994	Auto
F3	CONTROL4	rs1337185	UNKNOWN	1.6644	0.2903	C/C	0.9987	Auto
F4	CONTROL5	rs1337185	UNKNOWN	1.2125	2.5945	C/T	0.9995	Auto
F5	CONTROL6	rs1337185	UNKNOWN	1.1799	2.495	C/T	0.9995	Auto
F6	CONTROL7	rs1337185	UNKNOWN	1.2113	2.571	C/T	0.9997	Auto
F7	CONTROL8	rs1337185	UNKNOWN	1.5759	0.2733	C/C	1	Auto
F8	CONTROL9	rs1337185	UNKNOWN	1.1472	2.3137	C/T	0.997	Auto
F9	CONTROL10	rs1337185	UNKNOWN	1.628	0.2703	C/C	0.9995	Auto
F10	CONTROL11	rs1337185	UNKNOWN	1.769	0.2878	C/C	0.9943	Auto
F11	CONTROL12	rs1337185	UNKNOWN	1.3231	2.7023	C/T	0.9972	Auto
F12	CONTROL13	rs1337185	UNKNOWN	1.6994	0.288	C/C	0.9976	Auto
G1	CONTROL14	rs1337185	UNKNOWN	-0.1368	-0.0545	Undetermined	0	Auto
G2	CONTROL15	rs1337185	UNKNOWN	1.7575	0.3194	C/C	0.995	Auto
G3	CONTROL16	rs1337185	UNKNOWN	1.1951	2.705	C/T	0.9971	Auto
G4		rs1337185	NTC	0.0256	0.0581	NTC	1	Auto
G5		rs1337185	NTC	0.0293	0.0566	NTC	1	Auto
G6		rs1337185	NTC	0.0272	0.0504	NTC	1	Auto

Figura 3_ Tabla de resultados de genotipificación. En la columna sample se encuentra el ID de la muestra del paciente o control, en la columna SNP la identificación del polimorfismo analizado, y en Call el genotipo de cada individuo.

El polimorfismo rs1337185 se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. Después de realizar los análisis de regresión logística no se encontró asociación estadística entre el diagnóstico de conducto espinal estrecho y el polimorfismo rs1337185 TABLA 3.

Tabla 3. Análisis de asociación de la variante rs1337185. Ajustada por edad y sexo.					
SNP	Alelo	MAF	OR_{dom} (95 % CI), <i>p</i>	OR_{rec} (95 % CI), <i>p</i>	OR_{AD} (95 % CI), <i>p</i>
Rs 1337185	T/C	0.22	0.500 (0.21- 1.16), 0.10	2.74 (0.43 - 17.32), 0.28	0.72 (0.36- 1.44), 0.36

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos se observa que la edad media en pacientes con conducto espinal estrecho fue de 62.81 años con una desviación estandar de ± 11.04 , lo cual es similar a los datos reportados en otros estudios. Peter Cowley et al., mencionan que la estenosis lumbar sintomática ocurre en aproximadamente el 10% de la población y la estenosis cervical en el 9% mayores de 70 años[14]. Clayton L. Dean et al., en estudio de estenosis a nivel cervical realizado en cadáveres reportó que en mayores de 50 años, el 29,1% presentaba al menos un nivel de estenosis y en los mayores de 70 años, se encontró que el 33,3% tenía al menos un nivel de estenosis, con estos datos concluyeron que se produce una mayor incidencia de estenosis cervical con el aumento de la edad[15]. Respecto al género, la muestra obtenida en los casos (n=54) fue de un 37 % (n=20) de hombres y 63% (n=34) mujeres, sin embargo se requiere de una muestra mas representativa para dar valor a este dato. C. Cano Gomez et al., menciona que la degeneración comienza en la segunda década en hombres y en la tercera en mujeres. A los 40 años están degenerados de forma moderada el 80% de los discos en los hombres y 65% en las mujeres[15]. En cuanto al índice de masa corporal, no obtuvimos una significancia estadística entre este índice y la estenosis degenerativa del canal espinal, obteniendo una media de 26.23 en los casos y de 25.97 en los controles, con una $P=0.29$; a diferencia de otros artículos en donde si se ha reportado la relación. Christopher E. Chaput et al., reportaron que la obesidad se ha relacionado con afecciones hiperostóticas como la hiperostosis esquelética idiopática difusa y la osificación del ligamento longitudinal posterior, debido a que el exceso de tejido adiposo y la resistencia a la insulina pueden causar un aumento sistémico de los niveles séricos de citocinas proinflamatorias y estas señales pueden afectar el metabolismo óseo[16]. Incluso tambien se menciona el índice de masa corporal como un predictor de complicaciones en pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos de columna, como lo menciona Olivia J. Bono et al., quienes concluyen que hay un aumento significativo de complicaciones, específicamente infecciones y complicaciones quirúrgicas, en pacientes con $IMC \geq 35$ después de la cirugía de columna lumbar, y esa tasa aumenta aún más con un índice de masa corporal ≥ 40 [17]. Uno de los resultados con significancia estadística obtenido fue el porcentaje de grasa corporal, en el cual se obtuvo una $P=0.0005$, esto es apoyo por el artículo de Christopher E. Chaput et

al., en donde se reportó que en relación a la grasa abdominal visceral, hubo una correlación positiva significativa con la calcificación del ligamento longitudinal anterior (grupo $r = 0.58767$, $p < .0001$), ligamento longitudinal posterior, (grupo $r = 0.31012$, $p < .0001$) y ligamento amarillo (grupo $r = 0.36414$, $p < .0001$)[16].

El polimorfismo rs1337185 del gen del colágeno XI se ha relacionado con enfermedades degenerativas del disco lumbar en diferentes poblaciones, nosotros analizamos este polimorfismo en población mexicana, no encontramos relación entre la patología y el polimorfismo rs1337185, sin embargo, este resultado puede deberse al número reducido de participantes reclutados. Los 54 casos obtenidos se empezaron a reclutar en 2018, apartir de la pandemia de COVID-19 las condiciones no favorecieron poder reclutar a más participantes. Es importante realizar un estudio con un mayor número de muestras para poder verificar nuestro resultado.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos obtenidos se concluyó que el porcentaje de grasa corporal se encuentra asociado al proceso degenerativo de la columna que conlleva a un conducto espinal estrecho. También pudimos observar que el conducto espinal estrecho es una patología con mayor incidencia en la sexta y séptima década de la vida.

Respecto al polimorfismo rs1337185 no se encontró asociación estadística con el diagnóstico de Conducto Espinal Estrecho

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] R. J. Gardocki, *Chapter 37 - Anatomic Approaches to the Spine*, Fourteenth. Elsevier Inc., 2021.
- [2] C. Cano-Gómez, J. Rodríguez de la Rúa, G. García-Guerrero, J. Juliá-Bueno, and J. Marante-Fuertes, “Fisiopatología de la degeneración y del dolor de la columna lumbar,” *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.*, vol. 52, no. 1, pp. 37–46, 2008, doi: 10.1016/s1888-4415(08)74792-1.
- [3] M. Gallucci, N. Limbucci, A. Paonessa, and A. Splendiani, *Degenerative Disease of the Spine*, Seventh Ed., vol. 17, no. 1. Elsevier Ltd, 2007.
- [4] K. Singh, A. Saxena, and A. R. Vaccaro, *Thoracic and Lumbar Spine Trauma*, Fourteenth. Elsevier Inc., 2005.
- [5] D. S. Jacobs, *Capítulo 18 - Enfermedades degenerativas de la columna*, 5th ed. Elsevier España, S.L., 2021.
- [6] J. P. Y. Cheung *et al.*, “Etiology of developmental spinal stenosis: A genome-wide association study,” *J. Orthop. Res.*, vol. 36, no. 4, pp. 1262–1268, 2018, doi: 10.1002/jor.23746.
- [7] M. A. Lizarbe, “El colágeno, ¿un cemento biológico que mantiene la arquitectura y plasticidad tisular?,” *Real Acad. Ciencias*, pp. 119–138, 2004, [Online]. Available: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00370.pdf>.
- [8] T. Videman *et al.*, “Associations of 25 Structural , Degradative , and Inflammatory Candidate Genes With Lumbar Disc Desiccation , Bulging , and Height Narrowing,” vol. 60, no. 2, pp. 470–481, 2009, doi: 10.1002/art.24268.
- [9] S. Rajasekaran *et al.*, “Genetic susceptibility of lumbar degenerative disc disease in young Indian adults,” *Eur. Spine J.*, vol. 24, no. 9, pp. 1969–1975, 2015, doi: 10.1007/s00586-014-3687-y.
- [10] H. Jiang, Q. Yang, J. Jiang, X. Zhan, and Z. Xiao, “Association between COL11A1 (rs1337185) and ADAMTS5 (rs162509) gene polymorphisms and lumbar spine pathologies in Chinese Han population: An observational study,” *BMJ Open*, vol. 7, no. 5, pp. 1–8, 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2016-015644.
- [11] S. Kalb, N. L. Martirosyan, M. Y. S. Kalani, G. G. Broc, and N. Theodore, “Genetics of the degenerated intervertebral disc,” *World Neurosurg.*, vol. 77, no. 3–4, pp. 491–501, 2012, doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.014.

- [12] J. E. Mayer, J. C. Iatridis, D. Chan, S. A. Qureshi, O. Gottesman, and A. C. Hecht, "Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration," *Spine J.*, vol. 13, no. 3, pp. 299–317, 2013, doi: 10.1016/j.spinee.2013.01.041.
- [13] A. Biosystems, "Applied Biosystems StepOne Real-Time PCR System Guía de reactivos PN 4377718b."
- [14] P. Cowley, "Neuroimaging of Spinal Canal Stenosis," *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, vol. 24, no. 3, pp. 523–539, 2016, doi: 10.1016/j.mric.2016.04.009.
- [15] C. L. Dean, M. J. Lee, and E. H. Cassinelli, "Incidence of Cervical Stenosis: Radiographic and Anatomic," *Semin. Spine Surg.*, vol. 19, no. 1, pp. 12–17, 2007, doi: 10.1053/j.semss.2007.01.003.
- [16] C. D. Chaput, M. Siddiqui, and M. D. Rahm, "Obesity and calcification of the ligaments of the spine: a comprehensive CT analysis of the entire spine in a random trauma population," *Spine J.*, vol. 19, no. 8, pp. 1346–1353, 2019, doi: 10.1016/j.spinee.2019.03.003.
- [17] O. J. Bono *et al.*, "Body mass index predicts risk of complications in lumbar spine surgery based on surgical invasiveness," *Spine J.*, vol. 18, no. 7, pp. 1204–1210, 2018, doi: 10.1016/j.spinee.2017.11.015.

ANEXO 1. Carta de consentimiento informado

INVITACIÓN PARA SU PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del Proyecto: *Búsqueda de Asociación de las variantes genéticas 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.

JUSTIFICACIÓN

El estudio permitirá buscar la correlación de la estenosis degenerativa del conducto espinal en sus diferentes variantes clínicas con el polimorfismo del gen colágeno en la población mexicana. Con la detección del polimorfismo del gen colágeno (rs1337185) se podría realizar la detección y tratamiento oportuno para evitar el desarrollo de la patología.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar la asociación entre el polimorfismo de colágeno y la patología de estenosis del conducto espinal degenerativa en la población mexicana atendida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio aportará conocimiento científico para un mejor entendimiento de la relación que hay entre las variantes genéticas y la degeneración de la columna que causa conducto espinal estrecho. 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 adultos con diagnóstico de estenosis degenerativa de conducto espinal, tratados en el Hospital Regional Licenciado “Adolfo López Mateos” ISSSTE, y que acepten participar con firma de consentimiento informado.

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 y porcentaje de grasa corporal.
- C. Se le tomará de la vena del brazo una muestra de sangre.
- 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: Harim Axel Araujo Sanchez, a quien podrá contactar al 7474791842 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: Harim Axel Araujo Sanchez (7474791842). Entiendo que los datos obtenidos por el estudio de investigación pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

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

Nombre del participante:

Dirección _____

Teléfono _____

Firma o huella digital

Investigador o representante

Nombre _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma o huella digital

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