



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Estudo da repercusión da hipertrofia do  
ligamento amarelo na estenose de canal lumbar.**

**Estudio de la repercusión de la hipertrofia del  
ligamento amarillo en la estenosis de canal  
lumbar.**

**Study of the repercussion of the ligamentum  
flavum hypertrophy in lumbar spinal stenosis.**

**Autor:** Varela Piñeiro, Alejandro

**Titor:** Pino Mínguez, Jesús

**Cotitor:** Gualillo, Oreste

**Departamento:** Cirurxía e Especialidades  
Médico-Cirúrxicas

XUÑO 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

## *Agradecimientos*

*Al Dr. Jesús Pino Mínguez, por ser un referente tanto en el aula como fuera de ella y guiarme en la realización de este trabajo. Al Dr. Gude Sampedro, por su altruismo y gran ayuda para realizar el análisis estadístico. A mis amigos y familia, por apoyarme durante todos estos años de manera incondicional. Por todo ello y por mucho más, gracias.*

# ÍNDICE

<b>RESUMO/RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
1. DOLOR. DEFINICIÓN Y TIPOS.....	7
1.1.1 Definición.....	7
1.1.2 Tipos de dolor.....	7
1.2 DOLOR LUMBAR CRÓNICO .....	10
1.2.1 Concepto.....	10
1.2.2 Epidemiología .....	10
1.2.3 Etiopatogenia.....	12
1.3 ESTENOSIS DE CANAL.....	14
1.3.1 Clínica .....	14
1.3.2 Clasificación.....	15
1.3.3 Métodos de medición .....	16
1.3.4 Protrusión discal.....	17
1.3.5 Hipertrofia facetaria .....	19
1.3.6 Hipertrofia del ligamento amarillo .....	20
Anatomía .....	20
Histología .....	20
Factores de riesgo.....	21
Vías moleculares .....	23
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	27
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	27
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
3.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	27
3.1.1 Tipo de estudio .....	27
3.1.2 Ámbito de estudio .....	27
3.1.3 Periodo de estudio .....	28
3.1.4 Criterios de inclusión y exclusión .....	28
3.1.5 Tamaño muestral .....	28
3.2 SELECCIÓN DE MUESTRA Y RECOGIDA DE DATOS.....	28
3.3 VARIABLES .....	30
3.3.1 Variables cuantitativas.....	30
3.3.2 Variables cualitativas.....	30

3.4 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES .....	31
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	31
4.1.1 Género .....	32
4.1.2 Edad.....	32
4.1.3 Espesor del ligamento amarillo .....	32
4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL.....	33
4.3 RESULTADOS DE LABORATORIO .....	36
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>6. LIMITACIONES Y DIFICULTADES.....</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>40</b>

**Anexos:**

- **Anexo 1:** Consentimiento informado
- **Anexo 2:** Dictamen del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo

## RESUMO/RESUMEN/ABSTRACT

A hipertrofia do ligamento amarelo (LFH) é un dos compoñentes etiopatoxénicos máis importantes da estenose de canal espinal lumbar (LSS). Desta forma, realizar estudos en termos de composición e microambiente celular, así como cuantificar cal é o seu grao de implicación e de que forma intervén na estreitura do canal é capital para achar posibles estratexias terapéuticas que poidan ser eficaces. No presente estudo levouse a cabo unha revisión bibliográfica da literatura dispoñible acerca da LFH, unha análise “in vitro” de células de ligamento amarelo obtidas de pacientes intervidos mediante descompresión cirúrxica por estenose de canal lumbar sintomática e un exame do raquis en imaxe de resonancia magnética nuclear (RMN), tomando medidas a nivel L4-L5 do espesor do ligamento, tamaño do canal e grao de protrusión discal. Por un lado, definimos a importancia dos factores metabolómicos na hipertrofia do ligamento amarelo e a posibilidade de usar a dexametasona como axente anti-fibrótico. Noutra instancia, observamos a correlación negativa existente entre dita hipertrofia no lado dereito do eixo e o tamaño do canal espinal lumbar.

La hipertrofia del ligamento amarillo (LFH) es uno de los componentes etiopatogénicos más importantes de la estenosis de canal espinal lumbar (LSS). De esta forma, realizar estudios en términos de composición y microambiente celular, así como cuantificar cuál es su grado de implicación y de qué forma interviene en el estrechamiento del canal es capital para encontrar posibles estrategias terapéuticas que puedan ser eficaces. En el presente estudio se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura disponible acerca de la LFH, un análisis “in vitro” de células de ligamento amarillo obtenidas de pacientes intervenidos mediante descompresión quirúrgica por estenosis de canal lumbar sintomática y un examen del raquis en imagen de resonancia magnética nuclear (RMN), tomando medidas a nivel L4-L5 del espesor del ligamento, tamaño del canal y grado de protrusión discal. Por un lado, definimos la importancia de los factores metabolómicos en la hipertrofia del ligamento amarillo y la posibilidad de usar dexametasona como agente anti-fibrótico. En otra instancia, observamos la correlación negativa existente entre dicha hipertrofia al lado derecho del eje y el tamaño del canal espinal lumbar.

Hypertrophy of the ligamentum flavum (LFH) is one of the most important etiopathogenic factors in lumbar spinal stenosis (LSS). Thus, conducting studies in terms of composition and celular microenvironment, as well as quantifying its degree of involvement and how it contributes to the narrowing of the vertebral canal is crucial to find potentially effective therapeutic strategies. The current study analyzed the most recent available literature about LFH, along with an “in vitro” analysis of ligamentum flavum cells obtained from patients undergoing surgical desompression for symptomatic lumbar spinal stenosis and an examination of the spine using magnetic resonance imaging (MRI). Measuring of the ligament thickness, spinal canal size and disc bulging was performed at the L4-L5 space. In the first place, we defined the importance of metabolomic factors in ligamentum flavum hypertrophy and the possibility of using dexamethasone as an anti-fibrotic agent. Additionally, we noticed the negative correlation between hypertrophy on the right side of the axis and the size of the lumbar spinal canal as significant.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 DOLOR. DEFINICIÓN Y TIPOS.

### 1.1.1 Definición

La RAE define el término “defensa” como un arma, instrumento u otro elemento con quien alguien se defiende de un peligro. Desde un punto de vista biológico, la academia se refiere al mismo como un mecanismo natural por el que un organismo es capaz de protegerse de lesiones externas. El dolor, de esta forma, no es más que un mecanismo de defensa de nuestro cuerpo que tiene como objetivo detectar un proceso o noxa capaz de generar un daño y desencadenar un impulso que suscita en el individuo una determinada respuesta frente a dicha alarma.

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño” [1].

Teniendo esto en cuenta, ¿podríamos decir que el dolor y la nocicepción son conceptos sinónimos? Como podemos observar, en la definición se hace un especial hincapié sobre el componente afectivo del dolor, y es que éste no deja de ser un fenómeno puramente subjetivo, una escultura cuyo autor es nuestra experiencia y que va adquiriendo su forma durante los primeros años de nuestra vida. Esto explica por qué cada individuo tiene una percepción desemejante del dolor, así como la posibilidad de que determinados estímulos sean capaces de generar una sensación rayana sin que exista un daño real apreciable e incluso en aquellos casos en los que éste es meramente potencial.

Una vez entendido esto, resulta fácil comprender que el dolor y la nocicepción son conceptos mucho más dispares de lo que semejan. No podemos reducir el dolor a un simple proceso biológico basado en receptores e impulsos eléctricos, sino que va mucho más allá, gozando de un componente psicógeno ciclópeo, de ahí a su gran capacidad inhabilitante y al elevado coste sociosanitario que acarrea, en especial el dolor crónico [2, 9].

### 1.1.2 Tipos de dolor

Dada la complejidad del fenómeno, es esperable que se hayan postulado múltiples formas de clasificación, pudiendo seguir criterios de temporalidad, causalidad, evolutivos, refractariedad...

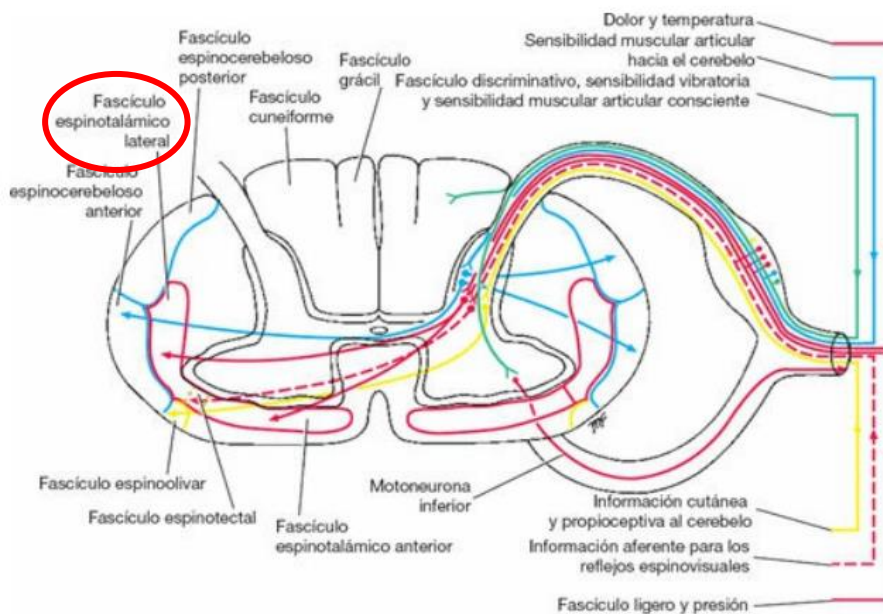
Según su duración, distinguimos:

- **Dolor agudo:** la IASP lo define en “*Multidisciplinary Pain Center Development Manual*” como aquel que se extiende desde unos pocos segundos hasta 3 meses, asociando habitualmente un daño tisular real o amenazante [2]. Por lo general suele estar bien localizado, existiendo una relación directamente proporcional entre la magnitud del estímulo y la intensidad de la respuesta. Acostumbra a ser transitorio, desapareciendo con el cese de la noxa.

- **Dolor crónico:** aquel que se mantiene o recurre durante un periodo de más de tres meses. El grupo de trabajo de la IASP lo subclasifica en primario y secundario, en función de si hay una causa definida subyacente [2].
  - Dolor crónico primario: es la forma más frecuente de presentación, así como la más pendenciera desde el punto de vista terapéutico, dada la ausencia de una causa aparente y el importante estrés emocional y físico que conlleva, limitando cuantiosamente la calidad de vida de los pacientes, aumentando la incapacidad y dependencia de éstos y restringiéndolos en su rol y relaciones sociales. El paradigma del dolor crónico primario es el musculoesquelético, en especial el de la región lumbar [2].
  - Dolor crónico secundario: como su nombre indica, existe una causa subyacente reconocible. El manual de manejo multidisciplinar del dolor de la IASP agrupa las diferentes patologías que lo pueden producir en 6 categorías: dolor crónico relacionado con el cáncer, neuropático crónico, secundario visceral, postraumático o postquirúrgico, dolor orofacial o cefalea crónica y, por último, dolor crónico secundario musculoesquelético [2].

Desde otra perspectiva, según su patogenia, el dolor puede ser:

- **Dolor nociceptivo:** activación de receptores del dolor (nociceptores) ante la presencia de un estímulo que es capaz de superar un determinado umbral [1]. A partir de ahí se genera un impulso que alcanzará el haz espinotalámico lateral de la hemimédula contralateral a través de las raíces posteriores y se dirigirá al tálamo y a la corteza cerebral, acompañado de la sensibilidad térmica. (Fig.1).
- **Dolor neuropático:** por lesión directa de las vías nerviosas somatosensoriales, centrales y/o periféricas. Los pacientes suelen referirlo como un dolor distinto, habitualmente quemante/lancinante, que suele asociar otros síntomas sensitivos como alodinia, hiperalgesia, disestesias, parestesias... La IASP sentencia que el dolor neuropático es un término descriptivo clínico y no diagnóstico, el cual requiere la existencia de una lesión o enfermedad demostrable que satisfaga los criterios diagnósticos neurológicos establecidos. El concepto de lesión se usa habitualmente en el rastreo diagnóstico (estudios de imagen, biopsias, pruebas de laboratorio) o cuando existe un antecedente traumático obvio. El concepto de enfermedad suele reservarse para cuando existe una causa subyacente definida de dicha lesión [1].
- **Dolor psicógeno:** no se puede justificar completamente por ninguno de los dos mecanismos anteriores. Está muy influenciado por los factores biopsicosociales que circundan al individuo y con frecuencia se relaciona con una patología somática de base, la cual intensifica.



*Figura 1. Corte transversal de la médula espinal y principales fascículos sensitivos ascendentes. Véase el haz espinotalámico lateral, encargado de guiar la sensibilidad termoanalgésica a nivel central. Fuente: Snell, R. Neuroanatomía clínica [Figura]. Ed. Wolters Kluwer. Ed. 7a.; 2014. Disponible en <https://n9.cl/6sr6m>.*

En función de la localización del dolor, encontramos:

- **Dolor somático:** aquel generado por una sobreestimulación de nociceptores somáticos, ya sea superficiales o profundos, pertenecientes a la piel, músculo, hueso, ligamentos... Se trata de un dolor fácil de señalar a punta de dedo (epicrítico), punzante, con posibilidad de irradiación.
- **Dolor visceral:** como su nombre indica, en este caso los receptores se encuentran a nivel visceral, con mayor tendencia protopática y mayor profundidad. Suele acompañarse de cortejo vegetativo y puede cursar con dolor referido.

En cuanto a su curso/evolutivo, diferenciamos:

- **Irruptivo:** pico de dolor agudo que se produce sobre uno basal, ya sea incidental o espontáneo, habitualmente de inicio paroxístico, corta duración e intensidad muy elevada.
- **Continuo:** controlado y no controlado, en función de la respuesta analgésica.
- **Intermitente**

Para finalizar, es preciso recalcar que existen otras muchas clasificaciones posibles, ya sea según su intensidad (leve, moderado, severo), respuesta/refractoriedad terapéutica e incluso algunos son dolores mixtos, lo que dificulta todavía más su abordaje [1,2].

## 1.2 DOLOR LUMBAR CRÓNICO

### 1.2.1 Concepto

La IASP define el dolor crónico como aquel que persiste durante un tiempo mayor al esperado para su curación [3]. No obstante, otras escuelas realizan definiciones más descriptivas, así, la ASIPP (American Society of Interventional Pain Physicians) habla de un dolor que permanece al menos 6 meses tras una lesión determinada, que se extiende más allá del curso habitual de una enfermedad aguda o de un tiempo razonable para que dicha lesión cure. Acostumbra a ir asociado a procesos patológicos crónicos que causan dolor continuo o intermitente durante meses o años, pudiendo persistir en presencia o ausencia de una entidad patológica demostrable y siendo con frecuencia refractario a las estrategias habituales de control del dolor, pudiendo incluso no alcanzar la sanación [4].

De esta forma, podemos reducir a la lumbalgia crónica a un dolor situado en la región baja de la espalda, comprendida entre la base de las costillas XII y las crestas ilíacas, que tiende a persistir por definición y que más del 80% de la población presentará en algún momento de su vida [11].

### 1.2.2 Epidemiología

En cuanto a su epidemiología, cabe destacar que el cLBP (chronic low back pain) es uno de los mayores retos en temas de salud pública contra los que luchamos en la actualidad, no sólo en nuestro país, sino de manera ecuménica. Es por ello por lo que múltiples estudios tratan de abordar el tema y describir el gran impacto que tiene a nivel socioeconómico [5-8].

Sin ir más lejos, en el GBD 2016 (The Global Burden of Disease Study 2016), un estudio realizado por el IHME (Institute of Health Metrics Evaluation) cuyo objetivo es realizar un análisis de la carga que tienen las enfermedades, lesiones y factores de riesgo en términos de mortalidad e incapacidad a nivel global, se nos muestra el peso que tienen las patologías musculoesqueléticas, concretamente el dolor cervical y sobre todo el dolor lumbar, con un gran impacto en términos de prevalencia (511.048), incidencia (250.277) y años vividos con discapacidad o YLDs (57.658). [7]. (Tabla 1).

	Prevalence in thousands (95% UI)	Incidence in thousands (95% UI)	YLDs in thousands (95% UI)		
	2016 counts	2016 counts	2016 counts	Percentage change in counts between 2006 and 2016	Percentage change in age-standardised rates between 2006 and 2016
(Continued from previous page)					
Low back and neck pain	748 081 (721 756 to 766 729)	313 434 (281 503 to 347 952)	86 584 (61 335 to 113 628)	19.3 (17.7 to 20.7)†	-1.3 (-2.4 to -0.5)†
<b>Low back pain</b>	511 048 (457 208 to 572 056)	250 277 (220 585 to 283 681)	57 648 (40 820 to 75 877)	18.0 (16.0 to 20.1)†	-2.0 (-3.6 to -0.9)†
Neck pain	290 524 (254 815 to 332 009)	63 157 (55 205 to 74 075)	28 936 (19 578 to 40 543)	21.9 (19.9 to 24.0)†	0.1 (-1.3 to 1.4)
Gout	33 977 (30 617 to 37 923)	6 435 (5 666 to 7 248)	1 071 (742 to 1 455)	26.2 (24.3 to 27.9)†	-0.1 (-1.3 to 1.1)
Other musculoskeletal disorders	337 859 (289 444 to 390 647)	316 267 (266 448 to 375 370)	28 904 (19 554 to 40 812)	14.4 (11.5 to 17.2)†	-3.5 (-5.7 to -1.6)†

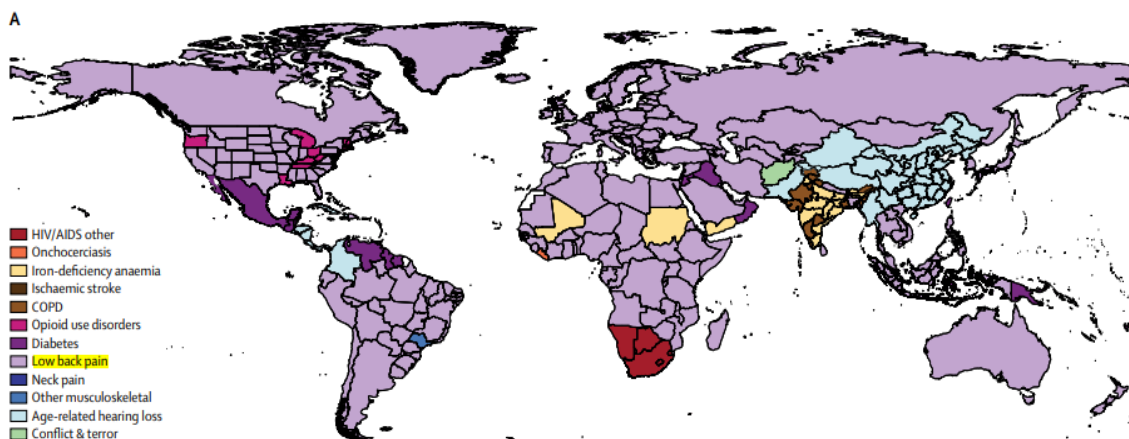
*Tabla 1: Prevalencia global, incidencia e YLDs en 2016, cambio porcentual de los YLDs e YLDs ajustados por edad entre el 2006 y 2016. Fuente: GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016 [Tabla]. 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605509/>.*

En este mismo estudio, las diferentes patologías son organizadas jerárquicamente en 5 niveles, partiendo de aquellas más amplias y/o menos definidas a aquellas más específicas. Así, en el nivel 1 se encuentran las enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales y las no transmisibles y las lesiones; mientras que en el nivel 5 se incluyen posibles secuelas. A partir de ahí, se enumeran las causas líderes de YLDs para todas las edades y estandarizadas según la misma, así como el cambio porcentual producido con respecto a 2006. Este estudio muestra que la 1ª causa de nivel 4 es el dolor lumbar, seguido de la migraña y de la presbiacusia [7]. En comparación, en el GBD 2019 se incluye al dolor lumbar dentro de causas del nivel 3, obteniendo un puesto nº 9, en este caso medido en DALYs o años de vida ajustados por discapacidad. (Tabla 2). [8].

Leading causes 2019	Percentage of DALYs 2019	Percentage change in number of DALYs, 1990-2019	Percentage change in age-standardised DALY rate, 1990-2019
1 Neonatal disorders	7.3 (6.4 to 8.4)	-32.3 (-41.7 to -20.8)	-32.6 (-42.1 to -21.2)
2 Ischaemic heart disease	7.2 (6.5 to 7.9)	50.4 (39.9 to 60.2)	-28.6 (-33.3 to -24.2)
3 Stroke	5.7 (5.1 to 6.2)	32.4 (22.0 to 42.2)	-35.2 (-40.5 to -30.5)
4 Lower respiratory infections	3.8 (3.3 to 4.3)	-56.7 (-64.2 to -47.5)	-62.5 (-69.0 to -54.9)
5 Diarrhoeal diseases	3.2 (2.6 to 4.0)	-57.5 (-66.2 to -44.7)	-64.6 (-71.7 to -54.2)
6 COPD	2.9 (2.6 to 3.2)	25.6 (15.1 to 46.0)	-39.8 (-44.9 to -30.2)
7 Road injuries	2.9 (2.6 to 3.0)	2.4 (-6.9 to 10.8)	-31.0 (-37.1 to -25.4)
8 Diabetes	2.8 (2.5 to 3.1)	147.9 (135.9 to 158.9)	24.4 (18.5 to 29.7)
9 Low back pain	2.5 (1.9 to 3.1)	46.9 (43.3 to 50.5)	-16.3 (-17.1 to -15.5)
10 Congenital birth defects	2.1 (1.7 to 2.6)	-37.3 (-50.6 to -12.8)	-40.0 (-52.7 to -17.1)

Tabla 2. Causas líderes de DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) de nivel 3, porcentaje de DALYs, cambio porcentual para todas las edades y ajustado por edad entre 1990 y 2019. Fuente: GBD 2019 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2019 [Tabla]. 2019. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30925-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30925-9/fulltext).

De manera más visual, en el GBD 2016 se incluyen mapas globales con la distribución por países de las causas líderes de nivel 4 de YLDs, estandarizadas por edad y por sexo, el primero para hombres (Fig. 2A) y el segundo para mujeres (Fig. 2B). El peso del cLBP viene representado en tinte malva, siendo vasta su extensión en ambos sexos, aunque ligeramente superior en los hombres [7].



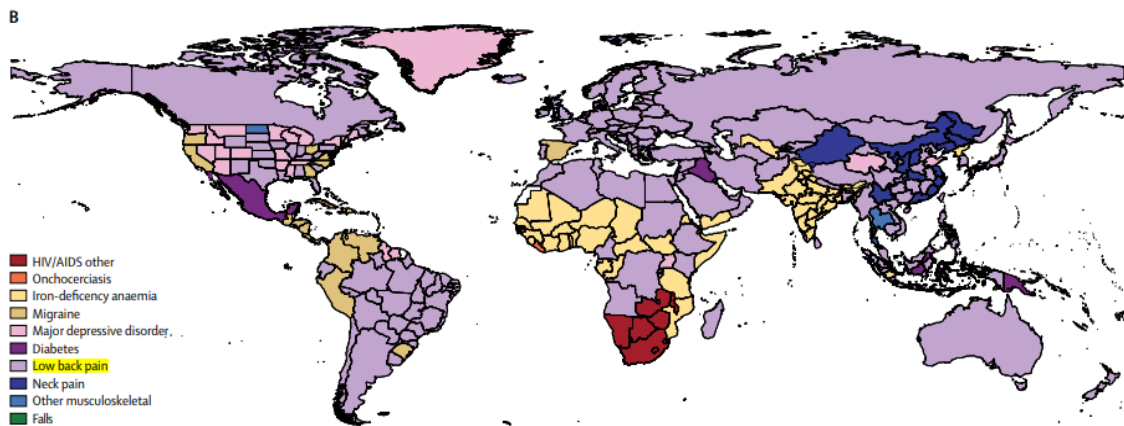


Figura 2A y 2B. Causas líderes de nivel 4 de YLDs ajustados por edad, por país y por sexo en 2016. 2A: hombres. 2B: mujeres. Fuente: GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016 [Figura]. 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605509/>.

Tras analizar todos estos datos podemos inferir el impacto colosal que tiene el cLBP a nivel mundial, así como la carga que supone a todos los niveles. De hecho, en E.E.U.U. los gastos por trastornos musculoesqueléticos ascienden hasta los 183.5 billones de dólares, con una tendencia exponencial al alza, siendo el dolor lumbar y el cervical los mayores protagonistas [9, 10]. (Fig. 3).

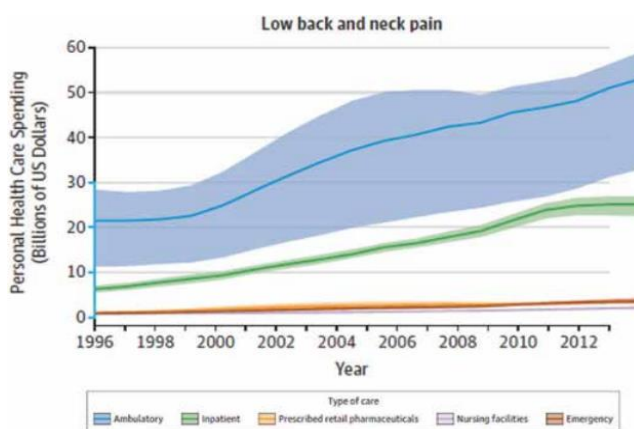


Figura 3: Gasto en E.E.U.U. en dolor lumbar y cervical. Fuente: Dieleman JL. US spending on personal health care and public health, 1996-2013 [Figura]. 2016. Disponible en: <https://n9.cl/tolyvz>.

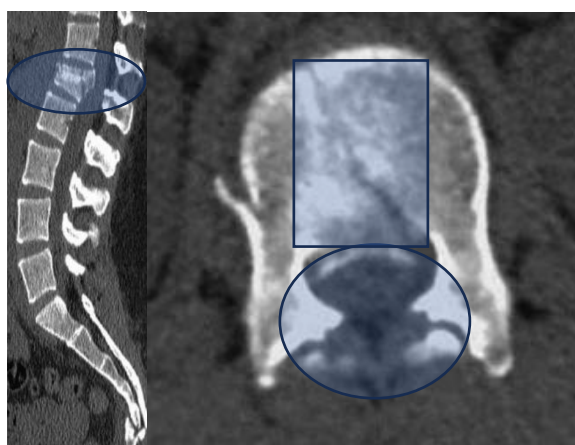
### 1.2.3 Etiopatogenia

Con respecto a los factores etiológicos, una parte importante de los dolores espinales bajos tienen como origen una lesión en alguna de las estructuras vertebrales, habitualmente tras un traumatismo, sobreesfuerzo repetido, sobrecarga mantenida o error ergonómico. No obstante, como vimos al inicio de nuestro trabajo, la forma más frecuente de presentación es la primaria o idiopática (alrededor de un 80-90% de los casos según datos aportados por la OMS), donde el cLBP carece de una causa definida [2].

En aquellos casos en los que existe una sospecha diagnóstica plausible, existen diferentes patologías que debemos considerar en el diferencial. Así, el Hospital Universitario 12 de Octubre, realiza en su web una clasificación de los posibles procesos responsables, pudiendo ser degenerativos, traumáticos, deformativos, malformativos o tumorales.

Dentro de los procesos degenerativos, destacamos la hernia discal, la espondiloartrosis lumbar, la espondilolistesis degenerativa y la **estenosis de canal**. Esta última constituye la base sobre la que se cimenta nuestro trabajo, por lo que la describiremos con mayor detenimiento a continuación.

En lo referido a los traumatismos de la columna lumbar, una de sus temibles consecuencias es la fractura vertebral, ya sea por impactos de alta energía (habitualmente en gente joven en relación con accidentes de tráfico y caídas desde gran altitud) o de baja energía, típico de personas ancianas frágiles y baja densidad ósea que caen desde su propia altura. (Fig. 4A y 4B).

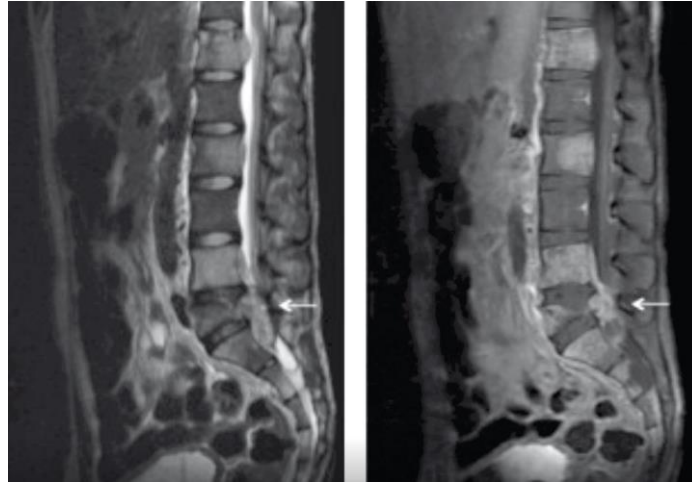


*Figura 4A y 4B. Mujer de 28 años. Fractura-estallido conminuta de L1 tras traumatismo de alta energía. Retropulsión de fragmentos vertebrales póstero-superiores con compresión medular secundaria. Fuente: Navani, A. Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines [Imagen]. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717500/>.*

En cuanto a la patología deformativa, si bien suelen tratarse de entidades poco frecuentes y de gran variabilidad clínica, algunas de éstas son lo suficientemente importantes como para generar un compromiso vital, acarreando no sólo complicaciones neurológicas sino también respiratorias. Es el caso de las escoliosis, las enfermedades por depósito y las espondiloartritis.

Los procesos malformativos están muy relacionados con los deformativos, si bien el término hace mayor hincapié en posibles alteraciones en el desarrollo intraútero y en el crecimiento postnatal tanto en fase 1 (fase de medro rápido del niño), como en fase 2 (fase de crecimiento relativamente constante).

Por último, tenemos a la patología tumoral, cada vez más prevalente en nuestro medio en relación con el envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y la mejoría en los métodos de detección. Todo esto, sumado a una mayor tendencia a la cronicidad, explica el aumento exponencial en el número de casos en las últimas décadas, tanto de óseos primarios como de metástasis óseas, siendo estas últimas las más frecuentes [12]. (Fig. 5).



*Figura 5. Múltiples metástasis óseas de un primario testicular no seminomatoso. Sección medular completa. Fuente: Cornejo-Dávila, V. Metástasis óseas y sección medular secundaria a tumor testicular no seminomatoso [Imagen]. 2014. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-pdf-S2007408515300197>.*

### 1.3 ESTENOSIS DE CANAL

La estenosis de canal lumbar (lumbar spinal stenosis o LSS) es el estrechamiento o disminución del volumen del canal vertebral lumbar (véase Fig. 6A), que puede asociarse o no a estenosis foraminal y es capaz de generar daño por compresión del tejido neural.

#### 1.3.1 Clínica

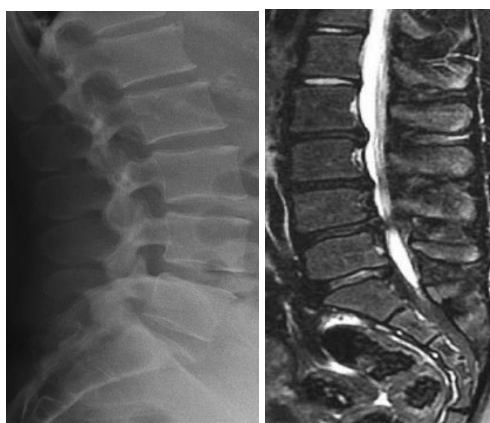
Estos pacientes pueden experimentar parestesias, debilidad y dolor incapacitante en ambos M.M.I.I., síntomas de radiculopatía y claudicación neurógena, probablemente causados por transgresión de las raíces nerviosas de la cauda equina. Esta sintomatología acostumbra a iniciarse y a empeorar con la deambulación, determinadas posturas y/o esfuerzos capaces de agravar la compresión radicular, mejorando con la sedestación y el descanso y con posibilidad de recuperación espontánea tras el reposo [13-15].

El grado de estrechamiento necesario para que aparezca la clínica no está definido, aunque se ha observado que en la estenosis de canal espinal congénita (lumbar developmental spinal stenosis o DSS), los pacientes tienen una mayor susceptibilidad para la compresión medular [14].

Por otra parte, el mecanismo por el cual el fruncimiento de las raíces nerviosas da lugar a estos síntomas no está del todo claro. Algunas teorías apuestan por una causa isquémica, por compresión de pequeñas arteriolas nutricias radicales, mientras que otros defienden que el mecanismo centinela podría ser una mayor dificultad en el drenaje venoso, dada la hipertrofia ligamentosa y la formación de osteofitos, que, entre otros factores, producen un aumento de la presión venosa de retorno [15]. Desde un punto de vista fisiopatológico, como suele ocurrir, lo más probable es que coexistan ambas hipótesis.

### 1.3.2 Clasificación

- **Congénita:** resulta de un desarrollo fetal y postnatal de la columna lumbar anormal, lo que produce una reducción del diámetro anteroposterior del canal espinal a este nivel de  $>10$  mm [13] (Fig. 6B). Este valor se ha alcanzado a través de valoraciones intraoperatorias en pacientes tratados quirúrgicamente, en un número reducido de casos, lo que dificulta su extrapolación a las pruebas de imagen. Por si esto no fuera suficiente, también se debe tener en cuenta otras posibles fuentes de sesgo, como las diferencias inter-observador, variantes anatómicas individuales y errores de interpretación [16].



*Figura 6. A: Ejemplo de un canal espinal normal. B: Varón de 18 años con estenosis de canal lumbar congénita. RMN potenciada en T2, corte sagital. Véase el estrechamiento del canal espinal central, así como múltiples protrusiones discuales L2-L5 que contribuyen al cierre del canal. Fuentes: A: Cheung, J. P. Y. Radiographic indices for lumbar developmental spinal stenosis [Imagen]. 2017. Recuperado de <https://n9.cl/7rhkt>. B: Navani, A. Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines [Imagen]. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717500/>.*

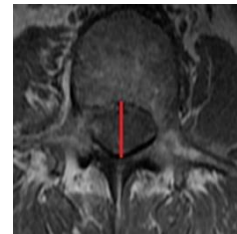
- **Degenerativa:** es la forma más frecuente de estenosis de canal. Se trata de una entidad adquirida, íntimamente relacionada con la edad del paciente. Los cambios degenerativos asociados al paso del tiempo, así como a otros factores como la sobrecarga, incluyen: protrusión discal crónica, hipertrofia del ligamento amarillo, hipertrofia de las facetas articulares y espondilolistesis. Todos estos elementos interactúan entre sí y generan un círculo sumamente vicioso: si el disco intervertebral pierde altura, la distribución de cargas varía, aumentando así el trabajo facetario, lo que a su vez favorece la formación de osteofitos. Secundariamente el ligamento amarillo y el longitudinal posterior sufren un mayor estrés mecánico y responden hipertrofiándose. Esto contribuye a la compresión y desplazamiento de las raíces nerviosas de la médula espinal y/o de los agujeros de conjunción y los recesos laterales, lo que produce la clínica [16].
- **Mixta:** DSS que progresa ligada a cambios degenerativos adquiridos. También pacientes con anomalías congénitas que desarrollan estenosis de canal a posteriori al sumársele una causa degenerativa.

### 1.3.3 Métodos de medición

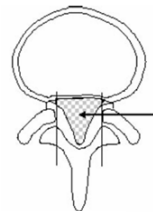
A la hora de buscar índices que se puedan correlacionar de forma específica con la LSS, así como con su grado de severidad, cabe destacar que múltiples grupos han puesto en práctica métodos diferentes en distintas pruebas de imagen, lo que dificulta el análisis de los datos dada la gran heterogeneidad que existe en términos de metodología y disparidad de resultados. En este caso, nos centraremos en radiografía de columna lumbosacra y RMN [14, 17]:

#### **Resonancia Magnética Nuclear:**

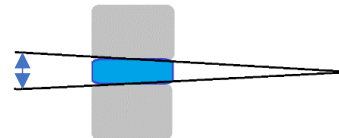
- Diámetro A-P del canal espinal óseo: recta que atraviesa al foramen vertebral de la médula espinal por la mitad, desde la cara foraminal del cuerpo vertebral hasta la zona de unión de las láminas.



- Área de sección transversal del canal espinal: imaginemos una línea que delimita externamente al área del canal, extendiéndose desde el borde posterior del disco intervertebral hacia atrás atravesando la faceta articular en su canto medial.



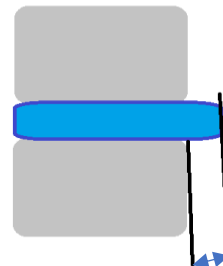
- Ángulo intervertebral (IA): ángulo formado por dos líneas que pasan por el platillo superior de la vértebra subyacente y el inferior de la suprayacente.



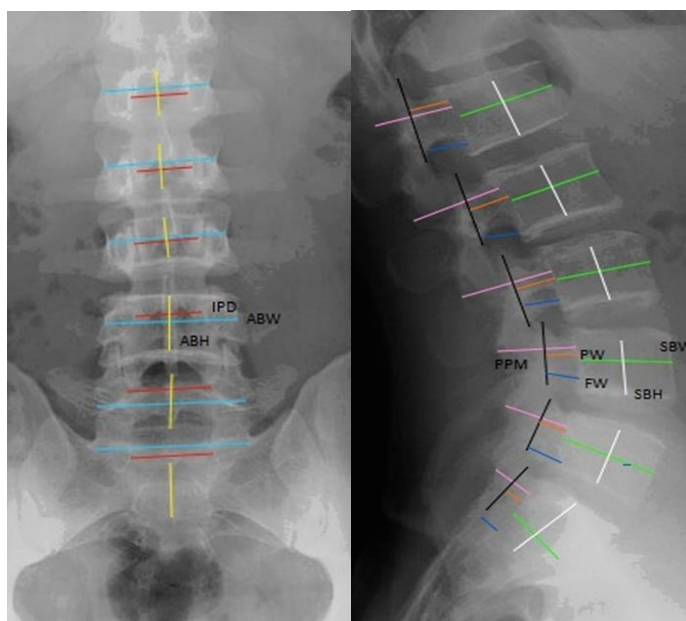
- Grosor del ligamento amarillo o flavum (LF): se puede medir de diferentes maneras, una forma sencilla de tallarlo es trazar una línea a través de su eje mayor y medir su espesor a la mitad de ésta, idealmente en un corte axial de RM potenciada en T1. En general, se prefiere la secuencia T1 por encima de la T2 ya que permite una mejor delineación del LF y de las facetas articulares [18].



- Protrusión discal en proyección sagital: en casos de prolapso de disco se puede medir el grado de estenosis esbozando una línea que une el margen posterior de las dos vértebras adyacentes con el punto de mayor turgencia del disco intervertebral.



**Radiografía de columna lumbosacra:** se han descrito índices de utilidad tanto en radiografía AP como en lateral, dado que ambas proyecciones forman parte del estudio básico del paciente con sospecha de estenosis de canal. Destacamos: IPD o distancia interpedicular, ABW o anchura axial del cuerpo vertebral y ABH o altura axial del cuerpo vertebral, cuantificables en proyecciones anteroposteriores. (Fig. 7A). En Rx lateral: FW o ancho foraminal, PW o anchura pedicular, PPM o margen posterior pedicular, SBW o anchura sagital del cuerpo vertebral y SBH o altura sagital del cuerpo vertebral. (Fig. 7B). [14].



*Figura 7. A: Mediciones para la proyección A-P. ABW (azul cielo) o anchura axial del cuerpo vertebral, ABH (amarillo) o altura axial del cuerpo vertebral, IPD (rojo) o distancia interpedicular. B: Mediciones para la proyección lateral. SBW (verde) o anchura sagital del cuerpo vertebral, SBH (blanco) o altura sagital del cuerpo vertebral, PW (naranja) o ancho pedicular, PPM (rosa) o margen posterior pedicular, FW (azul oscuro) o ancho foraminal. La línea negra indica como se deberían orientar las facetas articulares para poder identificar el margen posterior del pedículo. Fuente: Cheung, J. P. Y. Radiographic indices for lumbar developmental spinal stenosis. Scoliosis and spinal disorders [Imagen]. 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13013-017-0113-3>.*

Para finalizar con la estenosis de canal lumbar, nos adentraremos en sus tres causas principales, no sólo en términos de prevalencia, sino también por su relevancia clínica e implicaciones terapéuticas. Estas son: la protrusión discal crónica, la hipertrofia facetaria y la hipertrofia del ligamento amarillo, constituyendo esta última el eje central de nuestro trabajo.

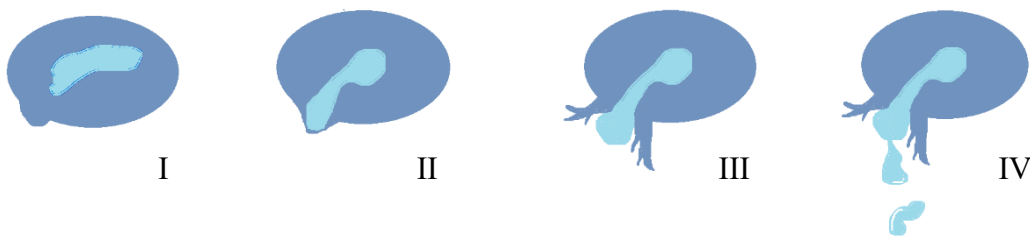
### 1.3.4 Protrusión discal

En primer lugar, es importante aclarar que el dolor lumbar discogénico puede presentarse tanto con hernia de disco como sin ella [10]. Esto se debe a que la patología discal se puede presentar de forma diversa y variable, pudiendo observarse una disrupción interna del disco intervertebral (disco degenerado, pero anillo fibroso intacto), herniación del

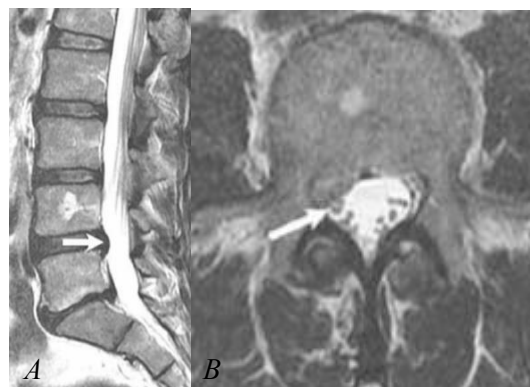
núcleo pulposo (protrusión, extrusión o incluso fragmento libre) o dolor discogénico por fuga de líquido a través de una fisura del anillo de fibrocartílago [10].

Así, en diversas publicaciones se hace referencia a 4 estadios/etapas de la hernia de disco:

- Degeneración (I): fase inicial de deterioro del disco, perdiendo elasticidad y resistencia y por lo tanto altura y capacidad para el manejo de cargas.
- Prolapso (II): el núcleo pulposo protruye a través del anillo fibroso que lo rodea sin romperlo.
- Extrusión (III): rotura del anillo y salida del contenido del núcleo pulposo.
- Secuestro (IV): el contenido del núcleo pulposo extruido se libera al espacio del canal medular.



Teniendo todo esto en cuenta, resulta sencillo comprender cómo la degeneración y posterior herniación del disco intervertebral puede producir estenosis de canal, así como obstrucción foraminal [10, 18, 44, 45]. Desde un punto de vista fisiopatológico, lo que suele ocurrir primariamente es una pérdida del contenido acuoso del núcleo pulposo del disco, con su consecuente pérdida de altura, seguido de la fisuración de la parte interna del anillo fibroso, a través del cual protruye el contenido del núcleo. (Fig. 8). Todos estos cambios en la morfología y biomecánica del disco alteran la ergonomía de la columna vertebral, favoreciendo la transgresión de la médula y las raíces nerviosas, ya sea por irritación, compresión directa, desplazamiento o compromiso vascular [10].

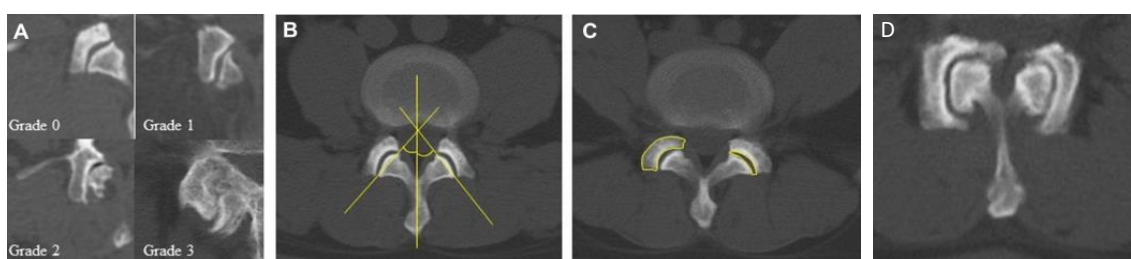


*Figura 8. A: RM potenciada en T2, corte sagital. Protrusión discal posterior, hacia el canal medular. B: Corte axial. Extrusión discal con migración posteroinferior, compromiso de la raíz L4 derecha. Fuente: Manchikanti, L. Lumbar Disk Herniation [Imagen]. 2017. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717500/>.*

### 1.3.5 Hipertrofia facetaria

Las facetas articulares son las principales responsables de la unión y estabilidad del segmento vertebral en su parte posterior. Están formadas por unos procesos superiores e inferiores que se disponen verticalmente en el espacio desde la unión pedículo-laminal, reuniéndose a nivel póstero-lateral con las de las vértebras adyacentes para formar las articulaciones facetarias, implicadas junto con el disco intervertebral en delimitar la capacidad de movimiento vertebral a la vez que colaboran en la transmisión de cargas. Con todo, las facetas articulares se diferencian del disco en que este último constituye una articulación tipo anfiartrosis, concretamente una sínfisis, mientras que las primeras forman una articulación sinovial verdadera, con su vaina y líquido sinoviales y cápsula articular. Por otro lado, no nos debemos olvidar del complejo ligamentario posterior, formado por el ligamento amarillo, el ligamento facetario y los ligamentos supra e interespinosos, que contribuyen en su conjunto a la estabilidad facetaria y vertebral, lo que explica que su lesión pueda producir perjuicio facetario, siendo el nivel L4-L5 el más afectado, seguido de L3-L4 y de L5-S1 [19]. De esta forma, el deterioro de las facetas articulares se suma al círculo vicioso de la degeneración discal y colabora en la fisiopatología de entidades como la estenosis foraminal y la estenosis de canal lumbar [10, 18-20].

Esta descripción hace referencia a la forma más frecuente de patología facetaria, la artrosis, o como dirían los anglosajones, la osteoartritis (OA). En la práctica, ésta viene definida por una serie de cambios morfológicos que alteran la mecánica articular y que se pueden apreciar en las pruebas de imagen: estrechamiento del espacio articular, irregularidad de las superficies óseas articulares, gas intraarticular, osteofitosis, erosiones endocondrales, quistes o geodas subcondrales, esclerosis e hipertrofia facetaria [19, 20]. (Fig. 9D). Todos estos cambios nos permiten realizar una estadificación radiológica según cuán avanzada sea la artrosis facetaria (Fig. 9A), de ahí a que también se hayan desarrollado métodos de medición para valorar el grado de hipertrofia y deterioro de estas apófisis. (Fig. 9B y 9C). [20].



*Figura 9: A: TC de columna lumbar, grados de artrosis facetaria según la clasificación de Weishaupt, desde la normalidad (0) a mayor severidad (3). B: TC axial de columna lumbar, línea que atraviesa el eje principal del cuerpo vertebral y otras dos que conectan los márgenes anterior y posterior de los procesos articulares superiores (SAPs). Se forman dos ángulos que nos permiten medir el tropismo facetario al calcular su diferencia absoluta y la orientación de las facetas al calcular su ángulo medio. C: Estimación del área facetaria y del área de sección transversal de la apófisis articular superior (SAPA) mediante el delineado del proceso articular superior (SAP) y del espacio articular. D: Hipertrofia severa y sagitalización. Fuente: Wang, A. *Quantitative Radiological Characteristics of the Facet Joints in Patients with Lumbar Foraminal Stenosis* [Imagen]. 2022. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393112/>.*

### 1.3.6 Hipertrofia del ligamento amarillo

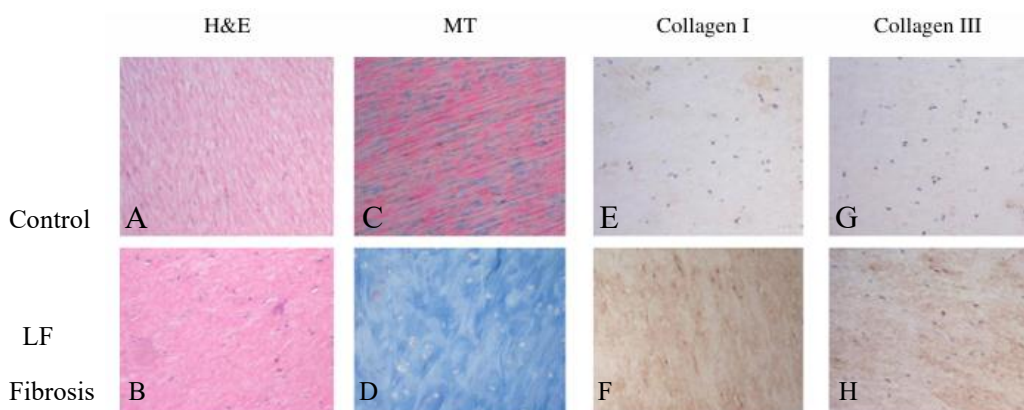
#### Anatomía

Como vimos anteriormente, el ligamento amarillo o flavum (LF) es una estructura conectiva que forma parte del complejo posterior de la columna vertebral. Entre sus funciones se encuentra controlar el rango de movimiento de la columna vertebral, limitando su capacidad de hiperflexión, así como contribuir a su estabilidad a nivel póstero-lateral. Por otro lado, recubre a la duramadre espinal en su margen posterior, por lo que también goza de una función protectora medular [21, 22]. Anatómicamente, son ligamentos pares, cuadriláteros, de tono pajizo, que se extienden desde la superficie ventral de la lámina superior hasta la parte superior de la lámina subyacente, desde el axis hasta la columna lumbo-sacra.

Su hipertrofia (LFH) es una causa bien definida de estenosis de canal y por lo tanto de dolor lumbar crónico, aunque todavía se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual se produce. En este sentido se están estudiando algunos factores de riesgo que puedan estar relacionados, tratando de establecer relaciones de causalidad que permitan encontrar dianas terapéuticas potenciales [21-23].

#### Histología

Dadas sus funciones, el ligamento amarillo está compuesto por fibras conectivas que le aportan gran flexibilidad y resiliencia. Histológicamente, el LF está integrado en condiciones normales por un 80% de fibras elásticas y un 20% colágenas [22, 25]. No obstante, a medida que progresa la hipertrofia, el tejido va perdiendo fibras elásticas, que se ven sustituidas por fibras colágenas. Este proceso, denominado fibrosis, constituye la base fisiopatológica de la hipertrofia del ligamento amarillo (LFH). [21-25].



*Figura 10: Análisis histológico de especímenes de LF. En la fila superior (control), LF normal. En la inferior, LF fibrótico. Hematoxilina-eosina: distribución regular de las fibras en el grupo control (A), pérdida focal y desorganización de las fibras de elastina (B). Tricrómico de Masson: se tiñen las fibras elásticas de color rosa y las colágenas de azul. Área extensa de predominio rosado en el grupo control, indicando abundantes fibras elásticas (C), predominio del tinte azul en la imagen inferior, indicando cambios fibróticos (D). Análisis IHQ de colágeno tipo I y III: gran acúmulo de fibras colágenas en LF con cambios fibróticos (F, H) en comparación con controles (E, G). Fuente: Sun, C. Ligamentum flavum fibrosis and hypertrophy: Molecular pathways, cellular mechanisms, and future directions [Imagen]. 2020. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32608536/>.*

Como podemos observar estupendamente en la imagen del Tricrómico de Masson (Fig. 10 C), el LF está compuesto principalmente por fibras de elastina que se disponen de manera ordenada en el espacio, paralelas al eje mayor del LF. Entre ellas, se esbozan algunas fibras de colágeno y fibroblastos dispersos. Habitualmente, las fibras elásticas predominan en la región dorsal del ligamento y la estirpe celular preponderante son los fibroblastos, pudiendo observarse algunas líneas condrales en las zonas de unión. Los proteoglicanos se disponen entre las fibras colágenas dando lugar a una estructura fibrilar que regulariza el tejido y aporta soporte mecánico [22].

En las filas inferiores (Fig. 10 B, D, F, H) se aprecia con gran nitidez como afecta la fibrosis a la estructura del LF. A medida que ésta avanza, se van perdiendo fibras elásticas y se van sustituyendo por otras colágenas, siendo visible con hematoxilina-eosina, Masson y técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Otros cambios importantes a nivel tisular son: pérdida focal y desorganización de las fibras, variaciones en su diámetro, desgarros y pérdida de sustancia. También se puede observar depósito de material colágeno, neoangiogénesis, células condrales, degeneración basófila, depósito de microcristales, calcificaciones, formación de cartílago e infiltrados inflamatorios. Cada vez se acumula mayor cantidad de colágeno (tipo I, III y IV), las fibras se van engrosando y desordenando hasta que la fibrosis es tal que no queda tejido elástico residual [22].

Con todo esto, a pesar de que existen múltiples estudios que han conseguido calificar con cierta exactitud los mecanismos moleculares y/o celulares que subyacen a la fibrosis del LF, todavía quedan por definir posibles dianas terapéuticas y marcadores con capacidad predictiva, así como desarrollar técnicas diagnósticas que sean objetivas y mínimamente invasivas.

## Factores de riesgo

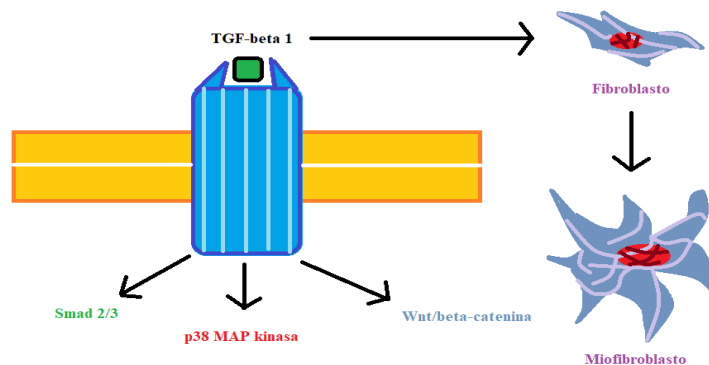
Ahora que conocemos la base fisiopatológica sobre la que se cimienta la hipertrofia del ligamento amarillo, nos adentraremos en aquellos factores de riesgo/etiológicos que han demostrado o parecen estar en relación de forma significativa:

- **Edad y género:** la relación entre el sexo y un mayor riesgo de hipertrofia del ligamento amarillo no está bien definida, a pesar de los intentos que nos encontramos en la literatura. En el estudio “*The thickness of the ligamentum flavum in relation to age and gender*” [23], en el que se llevó a cabo un análisis en RMN de 1.280 muestras de ligamento amarillo lumbar (L4-L5 y L5-S1), no encontraron diferencias significativas con respecto al género ( $p > 0.05$ ), ni correlación entre la edad y el grado de hipertrofia. Sin embargo, *Karavelioglu et al. (2016)* sí encontraron diferencias significativas en términos de edad [26], al igual que *Kolte et al. (2015)* [43]. Otros trabajos describieron también una relación plausible entre la hipertrofia del LF y la edad del paciente [24]. En cualquier caso, dada la disparidad de resultados, urge el desarrollo de nuevos estudios bien diseñados, con unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, consistencia, sistematización y, sobre todo, muestras más amplias.

- **Estrés mecánico:** como mencionábamos previamente, la patología vertebral acostumbra a presentarse en un contexto donde una alteración en una de sus estructuras produce una disrupción de otra y viceversa. Así, la degeneración discal producía pérdida de la altura del disco intervertebral y aumento de la inestabilidad en ese segmento, lo que a su vez favorecía a la artrosis facetaria y al estrechamiento del canal. Todo esto acaba irritando al ligamento amarillo (LF), que pierde elasticidad, produciéndose fibrosis e hipertrofia [17-20]. Por si esto no fuera suficiente, el estrés mecánico, además de actuar como desencadenante y factor de riesgo, puede producir por sí sólo microtraumatismos en el LF que generan inflamación crónica, formación de radicales libres, apoptosis celular y daño permanente [27].
- **Diabetes Mellitus:** la DM es la enfermedad metabólica por antonomasia. Como ya sabemos, se trata de una entidad que puede producir perjuicio a prácticamente cualquier tejido/órgano del organismo, en el caso del LF por acúmulo de sorbitol y fibras colágenas, aumento de metalopeptidasas y alteración del ecosistema inmune [21, 22, 27]. Algunos experimentos in vitro muestran como los fibroblastos del LF, cuando son cultivados en un medio glucosado, presentan niveles elevados de polirol, así como citoquinas proinflamatorias y TGF-beta 1. Los niveles de sorbitol en LF de pacientes diabéticos con LSS (1.68 +/- 0.56) fueron claramente superiores con respecto a pacientes no diabéticos (0.42 +/- 0.69). Esto se ha relacionado con una mayor respuesta inflamatoria local, cambios fibróticos e hipertrofia secundaria [28].
- **Obesidad:** un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> se relaciona con un estado proinflamatorio crónico. Esta respuesta inflamatoria crónica de bajo grado podría contribuir al engrosamiento del LF, especialmente a nivel L3-L4 [22]. Además, algunos estudios han demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la obesidad y un mayor riesgo de osificación del ligamento amarillo torácico, siendo su severidad mayor a mayor índice de masa corporal [29].
- **Hernia de disco lumbar y patología facetaria:** existe la duda de si la hipertrofia del LF se debe primariamente a la degeneración discal o si se puede presentar de forma aislada en pacientes sin patología de disco. Por otro lado, tampoco se han obtenido conclusiones claras sobre si la hipertrofia facetaria actúa como un factor de riesgo independiente o forma parte de un conjunto. El estudio "*Is it buckling or enlargement?*" concluye en que la artrosis facetaria constituye, por si sola, una causa plausible de hipertrofia del LF, sin necesidad de que exista patología discal concomitante [18]. Es decir, que no toda hipertrofia del ligamento amarillo tiene como causa primaria una alteración en el disco intervertebral, ni toda patología discal se acompaña de hipertrofia del ligamento amarillo. De esta forma, aunque como comentábamos previamente estas estructuras están relacionadas, esto no exime de que cada una pueda actuar como un factor fisiopatológico independiente.

## Vías moleculares

- **Interleukinas proinflamatorias:** las interleucinas o citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que actúan como mediadoras en la reacción inflamatoria y en el mantenimiento del ecosistema inmune. Estas pequeñas proteínas se pueden clasificar según su impacto en proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa...) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta...), pudiendo intensificar o atenuar la respuesta inmune. Como comentábamos previamente, la hipertrofia y fibrosis del ligamento amarillo tienen como base, entre otras cosas, un desajuste del ecosistema inmune local, que derivaba en un estado inflamatorio y daño crónicos. Una de las citoquinas más estudiadas por su posible relación con la LFH, es la **IL-6** [21, 22, 27]. Se trata de una citoquina implicada tanto en inflamación aguda como crónica, que parece estar conectada de forma capital con la hipertrofia dorsal del ligamento, en relación con la sobreexpresión de otras moléculas como **angptl2** [31], que aumenta la producción de IL-6 y TFG-beta, o la **leptina** [32], una adipocina que interviene en el control metabólico y la regulación del peso corporal, cuyos niveles se han visto aumentados en casos de osificación e hipertrofia del LF. Además, es muy probable que la IL-6 pueda también provenir por contigüidad tanto de unas facetas articulares deterioradas, como de un disco intervertebral degenerado.
- **TGF-beta:** como vimos anteriormente, TFG-beta forma parte del grupo de las citoquinas antiinflamatorias, cuya principal función es frenar la respuesta inmune. Entonces, ¿cómo contribuye dicha molécula en la LFH si atenta contra uno de los pilares básicos de ésta, la inflamación? Nada más lejos de la realidad, al conseguir brequear la reacción inflamatoria, favorece la formación de una cicatriz, o lo que es lo mismo, favorece su fibrosis. De los tres tipos de TGF-beta que nos encontramos en los humanos, el más importante en términos de fibrosis es el **TGF-beta1**. Su actuación es fundamentalmente local, al no haberse encontrado niveles plasmáticos elevados, estimulando la síntesis de proteínas de la matriz y la proliferación celular en conjunto con **CTGF** a través de la **vía p38 MAP kinasa** [33]. También actúa induciendo la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, con mayor capacidad de síntesis de matriz extracelular, a través de la **vía Smad** [34]. Se está investigando a mayores la posible implicación de la **vía Wnt/beta-catenina** en la LFH, vía ya conocida en patología facetaria [35]. (Fig. 11).



*Figura 11: Papel de TGF-beta 1 en la fibrosis del LF. Activación de los miofibroblastos y síntesis de matriz extracelular (ECM). Vías p38 MAP kinasa, Smad y Wnt. Fuente: propia.*

- **Metalopeptidasas de la matriz (MMPs):** las metalopeptidasas o metaloproteasas son enzimas endopeptidasas dependientes del Zn que se encargan de remodelar la matriz extracelular (ECM). Así, la expresión aberrante de los genes que las codifican, así como su gran aumento en LF hipertrófico está bien establecida, especialmente con las formas más severas de fibrosis [36]. En la literatura podemos encontrar ejemplos de cómo LFs sometidos a una tensión de estiramiento mantenida muestran niveles más elevados de MMP-1, MMP-3 y TIMP-2 (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas) en comparación con sus controles [27]. También se ha observado en otros trabajos implicación de MMP-2, MMP-9 y MMP13 [22]. **MMP-2** es una gelatinasa realmente importante por ser la de mayor capacidad elastasa, así como por poder estimular la vía de la IL-6 en el fibroblasto y tener capacidad angiogénica [22].

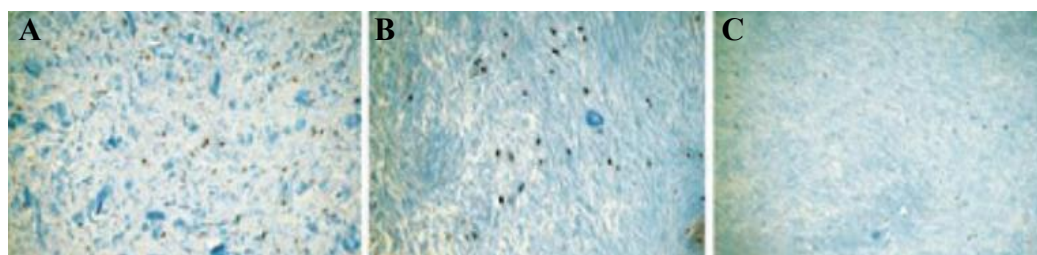
En el sentido terapéutico, a medida que se conocen mejor las posibles dianas, van apareciendo moléculas que podrían ralentizar o incluso frenar el proceso de fibrosis. Un ejemplo es el **decorin**, un pequeño proteoglicano rico en leucina que es capaz de interactuar con proteínas de la ECM y con otros factores tisulares, especialmente con TGF-beta 1. Un estudio reciente del 2023 muestra como decorin (DCN) es capaz de inhibir la proliferación celular del LF de manera dosis-dependiente (aunque se desconoce el mecanismo exacto), reducir la expresión de colágeno tipo I y II, alfa-SMA y fibronectina a este nivel y antagonizar la acción de TGF-beta 1 al bloquear la vía Smad [21].

- **DDRs (receptores con dominio discoidina):** se trata de receptores de superficie celular tipo tirosin-kinasa que pueden expresar los fibroblastos (entre otras células) y son activados por las fibras de colágeno. Las fibras colágenas tipo I, III, V y XI, implicadas inherentemente en la fibrosis del LF, interactúan preferiblemente con **DDR-1**, mientras que el colágeno II y el X lo hacen con **DDR-2** [36]. En un estudio realizado por *Torun et al. (2023)*, se correlacionan por primera vez los niveles de DDRs con las MMPs tras analizar radiológica, histológica y genéticamente varias muestras de LF fibrótico, lo que podría abrir la puerta a nuevas terapéuticas en pacientes con estenosis de canal [36].
- **miRNAs y circRNAs:** la evidencia obtenida en los últimos años ha avalado la implicación que tienen los microRNAs (miRNA) y los RNAs circulares (circRNAs) en la hipertrofia del ligamento amarillo. Los miRNA son pequeños ácidos nucleicos no codificantes implicados en la regulación de la expresión génica postranscripcional al interactuar con los mRNA por complementariedad de bases. Actúan principalmente silenciando su traducción ribosómica. Por otro lado, los circRNAs son también una clase especial de RNAs no codificantes, de cadena única, que se sintetizan por empalme o splicing alternativo y forman un loop cerrado de manera covalente que les aporta estabilidad. Están íntimamente relacionados con los miRNA y parecen intervenir en procesos de regulación y expresión génica y por lo tanto en términos de diferenciación y proliferación celular. Se ha observado que la sobreexpresión de **circPDK1** (un circRNA) favorece la síntesis de MMP-2, así como alfa-SMA (proteína relacionada con la

fibrosis), LOXL2 (lisil oxidasa tipo 2), colágeno tipo I y TNXB en el ligamento amarillo, mientras que **miR-4731-5p** (un microRNA) mostró el efecto contrario [37]. En sentido opuesto, otros miRNAs como **miR-21**, **155** y **221** se han relacionado directamente con la fibrosis e hipertrofia del LF [22]. Para terminar, también se han estudiado los **lncRNAs** (long non-coding RNAs), una versión más larga de ARNs no codificantes, con más de 200 nucleótidos, que parecen tener también implicaciones en LFH, encontrándose cifras elevadas de éstos en las muestras. [38].

A partir de todos estos biomarcadores se están intentando establecer modelos pronósticos en términos de fibrosis y proliferación celular, sobre todo en pacientes tumorales, aunque podrían ser aplicables en casos de LF fibrótico.

- **Factores de crecimiento:** los factores de crecimiento, al igual que las citoquinas, juegan un papel capital en la hipertrofia del ligamento amarillo. Un ejemplo es **BMP-2**, que parece estar implicado en la osificación del LF en pacientes con estenosis de canal [39]. Esto no nos debería sorprender en exceso teniendo en cuenta que pertenece a la familia de TGF-beta. Por otro lado, también se ha descrito el papel de **VEGF**, un potente factor pro-angiogénico cuya expresión al alza se ha asociado con la formación de neovascularización en el LF, así como con la LFH en sí misma. [22, 39]. Otro mediador estudiado es el receptor de la Vitamina D (**VDR**), ya que podría tener alguna implicación en la LFH y la LSS al haberse encontrados niveles deplecionados en ambos casos [39]. (Fig. 12). CTGF, IGF-1, FGF y PDGF-BB son otros factores de crecimiento que también se han descrito en la literatura reciente. Mención especial merece **CTGF** (factor de crecimiento del tejido conectivo), producido por fibroblastos, macrófagos y células endoteliales. Esta molécula interviene en la proliferación celular, adhesión y depósito de ECM e interacciona con TGF-beta 1 a través de la vía p38 MAP kinasa [22].



*Figura 12: Expresión aumentada en LFH de BMP-2 (A) y VEGF (B). Tinción nula en el caso de VDR (C). Fuente: Ertugtul, B. Evaluation of BMP-2, VEGF, and Vitamin D Receptor Levels in the Ligamentum Flavum of Patients with Lumbar Spinal Stenosis and Disc Herniation [Imagen]. 2022. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751419/>.*

- **Ácido lisofosfatídico (LPA):** se ha estudiado la expresión en ligamento amarillo humano de **LPAR1** (Receptor 1 del ácido lisofosfatídico) a través de técnicas PCR y Western blot. Los resultados obtenidos determinaron niveles elevados de LPA y su receptor en células cultivadas de ligamento amarillo enfermo en comparación con los controles. Se observó tanto in vivo como in vitro que la interacción LPA-LPAR1 estimula la proliferación e inhibe la apoptosis de las células del LF a través

de la vía de señalización AKT. **Ki16425** constituye una opción terapéutica potencial para prevenir la LFH al actuar inhibiendo de manera específica esta vía [40].

- **Vías de señalización:** como vimos previamente, hay múltiples vías relacionadas con la fibrosis e hipertrofia del LF, además de las que todavía se desconocen. Ejemplos de éstas son la vía JAK/STAT mediada por la IL-6, las vías p38 MAP kinasa, SMAD y Wnt/beta-catenina mediadas por TGF-beta (sobre todo TGF-beta 1) o la vía Akt mediada por LPA. Otra senda que se ha tratado de tipificar es la mediada por WISP-1 (WNT1-inducible signaling pathway protein 1): el estrés mecánico parece aumentar sus niveles en los fibroblastos del LF, de forma que puede estimular la fibrogénesis a través de la **vía Hedgehog-Gli1**. En contraposición, la **ciclopamina** (un alcaloide esteroideo de origen vegetal), demostró en modelos animales poder atenuar los efectos fibrogénicos de WISP-1, disminuyendo la síntesis colágena, la proliferación fibroblástica y su diferenciación en miofibroblastos, reduciendo así el grado de fibrosis inducida por estrés [30].

- **Otros:** la ratio  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ , el depósito de la proteína amiloide, el aumento en la expresión de p16, niveles descendidos de la enzima catalasa, un acortamiento acelerado de la longitud de los telómeros y el estrés oxidativo también son objeto a estudio por su posible asociación con la fibrosis e hipertrofia del LF. También se ha investigado la implicación de CD44, una glucoproteína transmembrana polimórfica de tipo I cuyos niveles se han visto elevados en la región dorsal del LF, al estar esta parte sometida a mayor estrés mecánico [22]. Otros factores metabólicos presentes al alza en ligamento amarillo hipertrófico son SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) y lípidos específicos como PC(26:0)+H+ [41, 42].

En cuanto a los mecanismos celulares de la fibrosis, además de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, también contribuyen a la fibrosis el sistema fagocítico mononuclear y las células madre mesenquimales (MSCs). Los macrófagos estimulan la activación y diferenciación de los fibroblastos a través de TGF-beta, contribuyen a la angiogénesis mediante VEGF y las MMPs y participan en el proceso inflamatorio naciente que deriva en el remodelado del ECM, fomentando la fibrosis e hipertrofia del LF [22].

Como podemos observar, dentro de todo este engranaje molecular, existen múltiples dianas terapéuticas potenciales que constituyen posibles estrategias para tratar de encontrar fármacos con capacidad de inhibir la progresión de la fibrosis. Un ejemplo son los corticoides (**dexametasona**): al ser capaces de frenar la respuesta inflamatoria, podrían retrasar e incluso frenar la progresión de la fibrosis en la hipertrofia del ligamento amarillo de causa inflamatoria. Esto lo valoraremos en la segunda parte de nuestro trabajo.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

**Hipótesis:** la hipertrofia del ligamento amarillo (LFH) juega un papel muy importante en la estenosis de canal espinal lumbar (LSS).

**Objetivo principal:** cuantificar la implicación de la LFH en la estenosis de canal lumbar degenerativa en relación con otros parámetros como la protrusión discal crónica o la hipertrofia facetaria. Para ello nos basamos en pacientes con estenosis de canal adquirida ya que el subtipo congénito depende de otros factores como los pedículos cortos.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la importancia de los diversos factores inflamatorios en la etiología de mencionada hipertrofia.
- Valorar la posibilidad de utilizar la dexametasona como agente terapéutico.
- Definir el umbral a partir del cual consideramos la hipertrofia del ligamento.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1 DISEÑO DE ESTUDIO

#### 3.1.1 Tipo de estudio

- **Revisión bibliográfica** de la literatura disponible sobre la LSS e LFH.
- Estudio de tipo **observacional, descriptivo**: una **serie de casos**.

#### 3.1.2 Ámbito de estudio

- **Capítulo 1:** Revisión bibliográfica.
- **Capítulo 2:** Estudio observacional.
  - **Población diana:** todos los pacientes con estenosis de canal lumbar manifiesta, en los que la hipertrofia del ligamento amarillo podría jugar un papel relevante en la reducción del volumen del canal medular y por lo tanto constituir una opción válida desde el punto de vista terapéutico.
  - **Población de referencia:** subconjunto de la población diana que cumple con los criterios de inclusión que definiremos a continuación.
  - **Muestra:** subgrupo de la población de referencia, accesible para nosotros como investigadores, seleccionados por cumplir con los criterios de inclusión y dar su consentimiento para el estudio. Se trató de que fuera lo más representativa posible respecto a la población diana, incluyendo a pacientes de ambos sexos y distintas características, así como lo más adecuada posible desde el punto de vista cuantitativo teniendo en cuenta la prevalencia de la estenosis de canal en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza.

### 3.1.3 Periodo de estudio

Histórico de 27 pacientes intervenidos en el último **año y medio**, que dieron su conformidad para participar en el estudio, en los cuales además se han realizado estudios analíticos de composición y factores inflamatorios y metabólicos de LF.

### 3.1.4 Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión:

- Consentimiento de inclusión firmado.
- Estenosis de canal lumbar degenerativa.
- Intervención quirúrgica por LSS sintomática.
- Realización de una RMN de raquis lumbar previa a la cirugía.

#### Criterios de exclusión:

- Portadores de marcapasos o material de osteosíntesis a los que no se les pudo realizar una RMN.
- Diagnóstico de Diabetes Mellitus.
- Escoliosis idiopática.
- Antecedente de fractura vertebral.
- Cirugías previas de columna.
- Estenosis de canal congénita por pedículos cortos.

### 3.1.5 Tamaño muestral

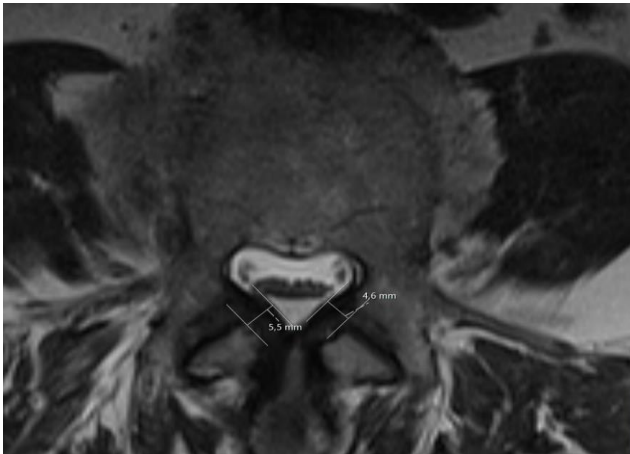
Para llevar a cabo el estudio de la repercusión de la LFH en la LSS, se seleccionó una muestra lo más representativa posible de los pacientes pertenecientes al Área Sanitaria de Santiago y Barbanza con dicha patología, intervenidos quirúrgicamente en el último año y medio y que cumplieran con los criterios definidos, obteniendo inicialmente la cifra de 30 individuos, siendo la cifra final de **27 individuos** al producirse 3 pérdidas por no cumplir con todos los criterios reiterados previamente a la hora de estudiar las imágenes.

## 3.2 SELECCIÓN DE MUESTRA Y RECOGIDA DE DATOS

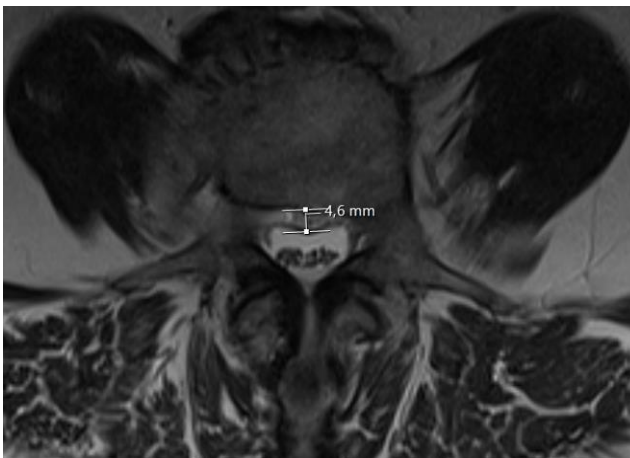
En primer lugar, desarrollamos una revisión bibliográfica que sirve como introducción de nuestro trabajo: se realizó una búsqueda intensiva de la literatura disponible en diferentes bases de datos (PubMed, Biblioteca Cochrane, Scopus...), revistas (Nature, Global Spine Journal, FASEB Journal, The Spine Journal...) y sociedades de reconocido renombre científico (AO Spine, NASS, ASJ, SECOT...). Basándonos en estas fuentes, buscamos artículos recientes escritos tanto en inglés como en español que incluyeran los términos "*ligamentum flavum*" o "*ligamento amarillo*", "*lumbar spinal stenosis*" o "*estenosis de canal*", "*chronic back pain*", "*disc bulging*", "*facet joint*", entre otros. Tratamos de relacionar estos términos utilizando conectores de búsqueda y filtramos según tipo de estudio y temporalidad.

En segunda instancia, se obtuvo una serie de 27 pacientes intervenidos quirúrgicamente de estenosis de canal espinal lumbar sintomática en el C.H.U.S. que dieron su

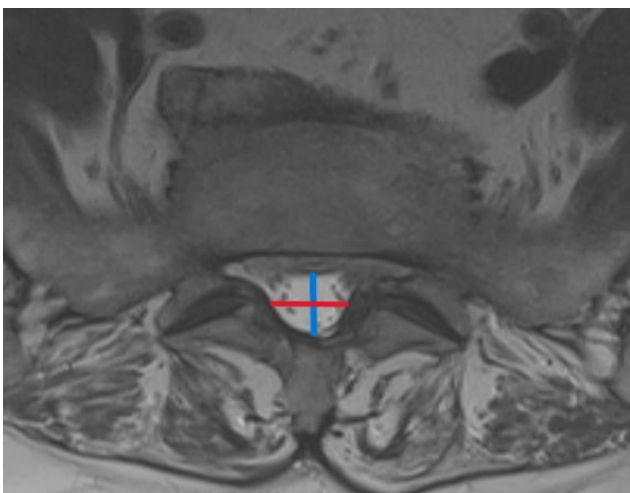
consentimiento para el análisis in vitro de ligamento amarillo obtenido de forma intraoperatoria y acceso a su historial clínico para tomar, entre otras variables, medidas en pruebas de imagen del grosor del LF a ambos lados del eje, tamaño de canal medular y grado de protrusión discal. Para esto utilizamos cortes de RMN axial y sagital y tomamos como referencia el espacio **L4-L5**, preferiblemente en secuencias potenciadas en T1 al permitir éstas bosquejar con mayor facilidad el ligamento amarillo. Posteriormente, con la colaboración del Dr. Gude Sampedro llevamos a cabo el análisis estadístico de nuestras variables utilizando programas como IBM SPSS Statistics ® y la función gplot2 de R ®.



*Ejemplo de medición del ligamento amarillo a ambos lados del canal.*



*Ejemplo de medición del grado de protrusión del disco.*



*Ejemplo de medición de los diámetros AP (anteroposterior) y LL (láterolateral o trnsversal) del canal vertebral.*

En cuanto a las muestras obtenidas en el quirófano, se adquirieron células de 39 ligamentos amarillos de pacientes intervenidos en el C.H.U.S. mediante descompresión lumbar por estenosis de canal sintomática. En el laboratorio del IDIS (Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela) las células fueron cultivadas en condiciones estándar y fueron estimuladas por diferentes agentes proinflamatorios (IL-1 alfa, IL-1 beta, LPS...). Para inhibir la respuesta inflamatoria se utilizó dexametasona, evaluando su efecto midiendo la expresión génica asociada con hipertrofia e inflamación mediante Western Blot (WB) y PCR cuantitativa (qPCR).

### 3.3 VARIABLES

#### 3.3.1 Variables cuantitativas

- **Thickness Left:** grosor del ligamento amarillo (LF) al lado izquierdo del canal, medido en un corte transversal de RM, a nivel del espacio L4-L5. En nuestro caso, dado que existen múltiples vertientes a la hora de llevar a cabo las mediciones, decidimos usar sólo un método para obtener una muestra lo más homogénea posible, tomando como referencia el LF en su eje mayor y midiendo su espesor en el punto medio de esta línea.
- **Thickness Right:** grosor del LF del lado contralateral, exactamente igual que el previo.
- **Diámetro A-P del canal:** utilizando la misma proyección, trazamos una recta que atraviesa al agujero vertebral por la mitad, desde la cara foraminal del cuerpo vertebral hasta la zona de unión de las láminas.
- **Diámetro L-L del canal:** de forma igual al anterior, pero trazando una línea que atraviesa el foramen vertebral en su eje transversal.
- **Grado de protrusión discal:** para medir la protrusión del disco intervertebral, observamos el espacio L4-L5 simultáneamente en un corte sagital y axial de RM, midiendo en este último el grado de prociencia desde el margen posterior del disco hasta el punto de mayor turgencia.

Las distintas variables se obtuvieron utilizando las herramientas de medición del programa RAIMViewer<sup>®</sup>, tratando de ser lo más sistemáticos posibles para minimizar los errores en la recogida de datos. Todas ellas están expresadas en *mm*.

Otra variable cuantitativa que incluimos es la edad de los pacientes, en su mayoría añosos, algo esperable teniendo en cuenta que seleccionamos individuos con estenosis de canal degenerativa/adquirida.

#### 3.3.2 Variables cualitativas

Como única variable cualitativa a destacar tenemos el sexo. En este caso, tratamos de conseguir una muestra lo más representativa posible de la población diana, incluyendo el mismo número de hombres y mujeres. Como a la hora de realizar el estudio en pruebas

de imagen se produjeron tres pérdidas, finalmente trabajamos con la cifra de 13 hombres y 14 mujeres.

### 3.4 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Todos los pacientes firmaron el consentimiento correspondiente, fueron informados sobre el contenido y el objetivo del estudio previamente y se aseguró su privacidad y confidencialidad a la hora de la toma, trata y análisis de los datos en todo momento. Se enfatizó sobre la voluntariedad de su carácter y posibilidad de abandono en el momento que lo deseen sin esto suponer un obstáculo a nivel asistencial.

No existen conflictos de interés a destacar por parte de los investigadores.

Para asegurar la confidencialidad, se identificó a los pacientes a estudio con un código alfanumérico individual (p100 - p127), eliminando cualquier dato personal que permitiera su identificación. En lo relativo a la protección de datos, se siguió el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (RGPD). A nivel nacional, nos regimos por la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD) y la Instrucción 2/2020 de la AEPD (Agencia Española de Protección de datos).

Esta investigación cumple con los principios establecidos en la declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en junio de 1964 y el Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Solicitamos el permiso para el estudio al Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo, siendo el proceso resuelto favorablemente con fecha de 14/12/2023. Adjuntamos la autorización del comité en el apartado “*Anexos*”.

## 4. RESULTADOS

En primer lugar, es importante recordar que el objetivo principal de nuestro trabajo consiste en valorar en que grado la hipertrofia del ligamento amarillo se asocia a la estenosis de canal lumbar degenerativa/adquirida, así como compararlo con otras variables como puede ser la protrusión crónica del disco intervertebral. Teniendo esto en cuenta, a la hora de llevar a cabo el análisis estadístico nos centramos en realizar un examen predominantemente inferencial, ajustado por objetivos.

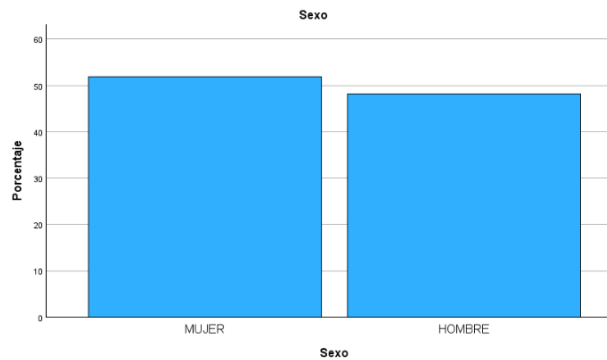
### 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para este estudio, llevamos a cabo un análisis descriptivo conciso de los datos recopilados. Nos enfocamos principalmente en las medidas de tendencia central y de dispersión de algunas de las variables para obtener una visión general de las características básicas de nuestro subconjunto. Este análisis preliminar nos permite observar patrones en términos etarios, de género y de tamaño medio del LF.

Para llevarlo a cabo utilizamos el programa IBM SPSS Statistics ® con la inestimable ayuda del Dr. Gude Sampedro.

### 4.1.1 Género

Sexo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MUJER	14	50,0	51,9	51,9
	HOMBRE	13	46,4	48,1	100,0
	Total	27	96,4	100,0	



De los 27 casos estudiados 14 fueron mujeres y 13 hombres, lo que supone un 51.9% y 48.1% respectivamente.

### 4.1.2 Edad

Estadísticos		
Edad		
N	Válido	27
	Perdidos	1
Media		68,96
Desv. estándar		9,313

Como podemos observar la mayoría de los pacientes son añosos, con una media de edad de 68.96 años y un desvío típico de 9.313.

### 4.1.3 Espesor del ligamento amarillo

Estadísticos				
		ThicknessL	ThicknessR	
N	Válido	27		27
	Perdidos	1		1
Media		4,552		4,559
Desv. estándar		,9099		1,1287

La media de grosor del ligamento amarillo derecho fue ligeramente superior: 4.559 mm, con una desviación estándar de 1.1287.

Para el izquierdo la media fue de 4.552 mm, con un desvío típico de 0.9099.

## 4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL

De nuevo empleamos el programa IBM SPSS Statistics ®.

En primer lugar, para discernir si existe una asociación entre las distintas variables y en qué dirección se produce ésta, calculamos su grado de correlación utilizando los coeficientes de correlación de Spearman ( $r_s$ ) y de Pearson. Es importante aclarar que el hecho de que exista una relación entre dos variables no implica necesariamente la existencia de causalidad, simplemente su asociación, o lo que es lo mismo, que éstas varían en una misma dirección, tomando un mismo sentido en caso de correlación positiva o sentidos opuestos en caso de que ésta sea negativa. En este caso decidimos realizar ambas pruebas dada la imposibilidad de presuponer la normalidad de todas las variables. De esta forma si los resultados obtenidos son semejantes podemos tener mayor confianza en la robustez de la relación encontrada.

		ThicknessL	ThicknessR	DiámetroAP	DiámetroLL	Protrusion
Rho de Spearman	ThicknessL	1,000	,634**	-,206	-,210	,225
	Sig. (bilateral)		,000	,303	,294	,259
	N	27	27	27	27	27
ThicknessR	Coeficiente de correlación	,634**	1,000	-,458*	-,408*	,211
	Sig. (bilateral)	,000		,016	,034	,290
	N	27	27	27	27	27
DiámetroAP	Coeficiente de correlación	-,206	-,458*	1,000	,673**	,145
	Sig. (bilateral)	,303	,016		,000	,469
	N	27	27	27	27	27
DiámetroLL	Coeficiente de correlación	-,210	-,408*	,673**	1,000	,029
	Sig. (bilateral)	,294	,034	,000		,887
	N	27	27	27	27	27
Protrusion	Coeficiente de correlación	,225	,211	,145	,029	1,000
	Sig. (bilateral)	,259	,290	,469	,887	
	N	27	27	27	27	27

En esta tabla podemos observar el coeficiente de correlación por rangos de Spearman ( $r_s$  de Spearman). Como vemos, se relacionan todas las variables entre sí y se calcula el coeficiente de correlación  $r_s$  (círculo verde) y la significación estadística o *p* valor (círculo rojo). Recordemos que el grado de correlación oscila entre -1 y 1 y que el valor *p* debe ser  $< 0.05$  para poder rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ).

En la primera fila vemos como interacciona ThicknessL (grosor del LF izquierdo) con el resto de variables. Como es de esperar se correlaciona positivamente con el grosor del ligamento al otro lado del eje ( $r_s = 0.6349$ ), alcanzando la significación estadística. Por otro lado, se relaciona negativamente con los diámetros anteroposterior y transversal del canal espinal y positivamente con el grado de protrusión discal, pero estas asociaciones no son estadísticamente significativas.

Con respecto a la variable ThicknessR (grosor del LF derecho), llama la atención que, al igual que su contralateral, se correlaciona negativamente con el diámetro A-P ( $r_s = -0.458$ ) y L-L ( $r_s = -0.408$ ) del canal, pero en este caso **sí alcanza la significación estadística** ( $p = 0.016$  y  $0.034$ , respectivamente). Por lo tanto, parece que **la hipertrofia del ligamento amarillo derecho se asocia de manera significativa con la estenosis de canal L4-L5**.

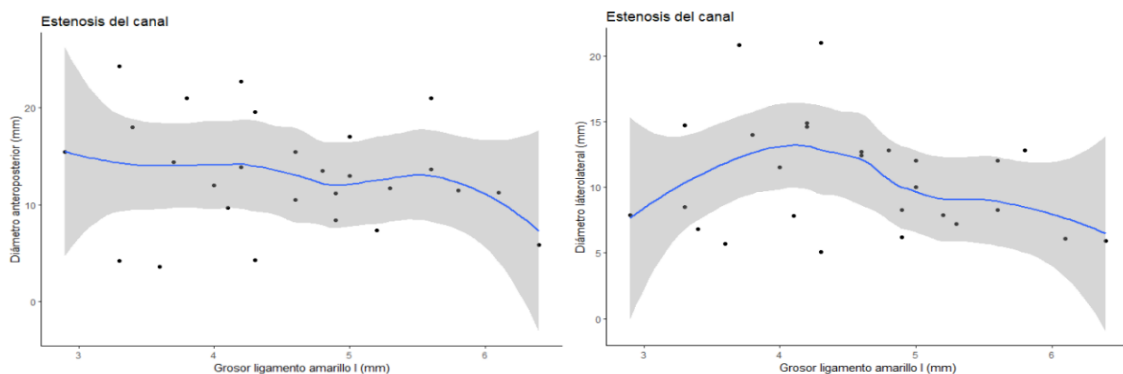
También encontramos una asociación significativa entre los diámetros anteroposterior y transversal del canal, como es evidente.

En lo referido a la protrusión crónica del disco intervertebral, los resultados no han sido axiomáticos en términos de significación estadística ni en relación con la LFH ni con la LSS. De esta forma podemos inferir que en nuestra muestra de 27 pacientes la hipertrofia del ligamento amarillo derecho tuvo una clara relación con la estenosis de canal lumbar en contraposición a la protrusión discal crónica.

Correlaciones						
		ThicknessL	ThicknessR	DiámetroAP	DiámetroLL	Protrusion
ThicknessL	Correlación de Pearson	1	,636**	-,194	-,227	,175
	Sig. (bilateral)		,000	,331	,254	,382
	N	27	27	27	27	27
ThicknessR	Correlación de Pearson	,636**	1	-,472*	-,377	,212
	Sig. (bilateral)	,000		,013	,052	,289
	N	27	27	27	27	27
DiámetroAP	Correlación de Pearson	-,194	-,472*	1	,618**	,128
	Sig. (bilateral)	,331	,013		,001	,525
	N	27	27	27	27	27
DiámetroLL	Correlación de Pearson	-,227	-,377	,618**	1	,071
	Sig. (bilateral)	,254	,052	,001		,727
	N	27	27	27	27	27
Protrusion	Correlación de Pearson	,175	,212	,128	,071	1
	Sig. (bilateral)	,382	,289	,525	,727	
	N	27	27	27	27	27

En esta última tabla se muestran los resultados de la correlación de Pearson. Los cálculos refuerzan lo comentado previamente, con la sutil diferencia de que la correlación entre el grosor del ligamento derecho y el diámetro transversal del canal roza, pero no alcanza, la significación estadística (círculo negro,  $p = 0.052$ ).

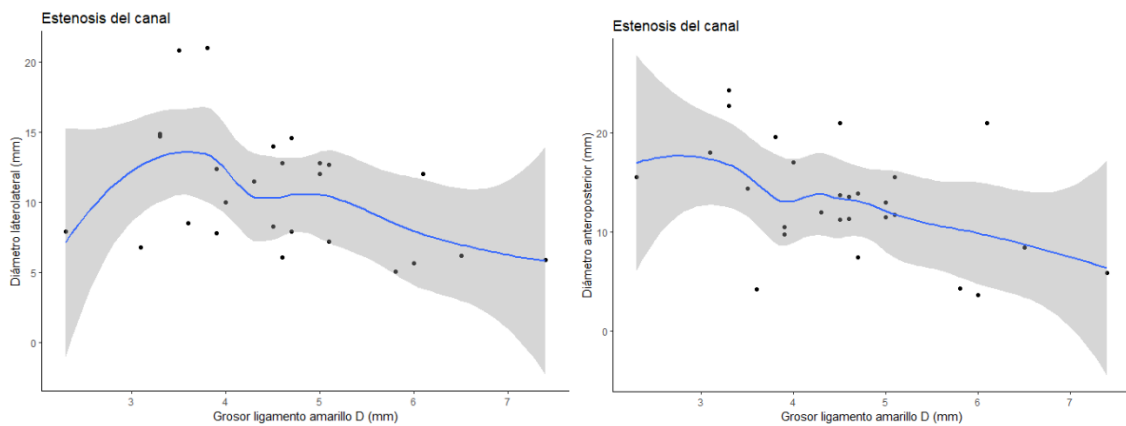
Para una visualización de los datos más organizada utilizamos el sistema *ggplot2* del programa R ®: primero generamos un diagrama de dispersión con el comando “*geom\_point*” y después obtenemos su tendencia/curva de regresión con la función “*geom\_smooth*”. Así, obtenemos una gráfica por cada dos variables a comparar en la que la tendencia viene representada con una línea azul y el intervalo de confianza del ajuste en gris.



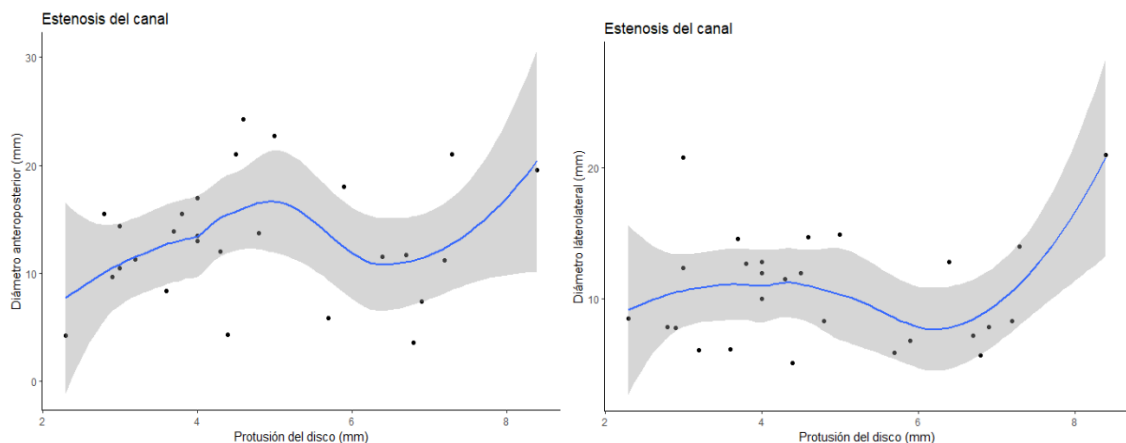
En la gráfica de la izquierda podemos apreciar la curva que perfila la relación entre ThicknessL y el diámetro AP del canal lumbar. Se trata de una curva no lineal que nos

muestra con qué tendencia fluctúan las variables al interactuar entre sí. De esta forma, se observa una relación monótona débil y negativa, es decir, hay una cierta tendencia a que a medida que el grosor del LF izquierdo aumenta, el diámetro anteroposterior del canal lumbar disminuye, pero ésta no es lo suficientemente fuerte como para alcanzar la significación estadística. Conclusiones semejantes alcanzamos al analizar la nube de puntos, con una dispersión considerable.

A la derecha, vemos como se relaciona con el diámetro LL del canal. En este caso vemos que el canal comienza a estrecharse en su eje transversal con una hipertrofia del LF izquierdo de > 4 mm, pero de nuevo la relación es débil y la dispersión de los puntos notable.



Fijémonos ahora en estas dos gráficas que relacionan el grosor del ligamento amarillo derecho (ThicknessR) con los diámetros AP y transversal del canal lumbar. Si analizamos la dispersión de los datos, vemos que en este caso la nube de puntos se concentra en mayor cuantía alrededor de la curva en comparación con el caso previo, lo que implica una mayor correlación entre las variables. De nuevo observamos una cierta tendencia a la baja del tamaño del canal a mayor grosor del ligamento amarillo, que en este caso si alcanza la significación estadística. Dado que el  $r_s$  es de  $-0.458$  con respecto al diámetro anteroposterior y de  $-0.408$  para el transversal, podríamos decir que existe, al menos, una correlación negativa moderada entre el grosor del ligamento derecho y el tamaño del canal, siendo esta asociación mayor y más significativa entre ThicknessR y DiámetroAP ( $p = 0.016$ ).



Para terminar, generamos una gráfica que relaciona el grado de protrusión discal de nuestros pacientes con el tamaño de su canal. Se obtienen así dos curvas de regresión no lineal con tendencias incongruentes, probablemente en relación con un tamaño muestral limitado, lo que lo hace más sensible a los datos extremos, atípicos o “*outliers*”. En cualquier caso, en nuestro estudio no se observa una correlación laudable entre la protrusión discal crónica y el tamaño del canal, algo que si se aprecia con el grosor del ligamento amarillo derecho. Por lo tanto, podemos suponer que en nuestra muestra la estenosis de canal se encuentra asociada significativamente a la hipertrofia del ligamento amarillo, pero no a la protrusión crónica del disco intervertebral.

### 4.3 RESULTADOS DE LABORATORIO

Al estudiar las células de ligamento amarillo en el laboratorio, apreciamos un aumento considerable de mediadores proinflamatorios como IL-1, IL-6, TGF-beta1...

En las células tratadas con dexametasona se apreció una reducción significativa de los genes proinflamatorios IL-6, COX2 y ELF3. Además, se observó que su efecto antiinflamatorio suprime la expresión de genes asociados a hipertrofia como COL3a1, TFG-beta 1 y TNFRS11b.

## 5. DISCUSIÓN

Múltiples estudios avalan la repercusión que tiene la fibrosis e hipertrofia del ligamento amarillo en la estenosis de canal espinal lumbar. En el presente estudio, hemos valorado dicha relación en pacientes que precisaron ser intervenidos quirúrgicamente mediante descompresión del canal lumbar, tomando como referencia el espacio L4-L5, comparándolo con la influencia que pueden tener sobre el diámetro del canal el grado de protrusión del disco y la hipertrofia facetaria. Así mismo, hemos estudiado la posible influencia de mediadores de la inflamación y su relación con la hipertrofia de este ligamento, entre otras cosas, por sus potenciales implicaciones terapéuticas. También, en la búsqueda de posibles dianas terapéuticas, hemos apreciado el potencial antiinflamatorio de los corticoides, especialmente de la dexametasona, incluyendo en el estudio un análisis de los efectos que tiene esta molécula sobre la hipertrofia del LF.

Para realizar el análisis estadístico comparativo de nuestras variables, utilizamos la rho de Spearman ( $r_s$ ) y el coeficiente de correlación de Pearson. Como hallazgo principal, observamos que la hipertrofia del ligamento amarillo derecho se correlacionaba negativamente de forma importante con el tamaño del canal vertebral, siendo la  $r_s$  de -0.458 respecto al diámetro anteroposterior del canal y de -0.408 respecto al transversal, con un nivel de significación  $p = 0.016$  y  $0.034 (< 0.05)$ , lo que nos permite rechazar la hipótesis nula de que no existe una relación significativa entre la hipertrofia del ligamento amarillo y la estenosis del canal lumbar a nivel L4-L5, al menos en el lado derecho del eje.

Resultados diferentes encontramos comparando el lado izquierdo, con un coeficiente de correlación de Spearman de -0.206 para el diámetro A-P y de -0.210 para el transversal, lo que implica una asociación negativa, como cabría esperar, pero que en este caso no

alcanza suficiente significación como para rechazar la hipótesis nula, con una  $p = 0.303$  y  $0.294$ , respectivamente ( $> 0.05$ ).

Con estos resultados, nos planteamos la posibilidad de que exista una dominancia del LF derecho con respecto al izquierdo en su implicación en la estenosis de canal lumbar. *Munns et al. (2015)* llevaron a cabo un estudio semejante con una muestra de 63 pacientes, 27 de ellos con dolor lumbar crónico (cLBP) y 36 asintomáticos. A diferencia de nuestro trabajo, no hallaron diferencias significativas entre las medidas obtenidas a ambos lados del canal vertebral [24]. Ese mismo año, *Kolte et al.* midieron el grosor del ligamento a ambos lados y a distintos niveles (L3-L4, L4-L5, L5-S1), usando imágenes de RMN en una muestra de 200 pacientes ( $n = 1.200$ ). De la misma manera, no encontraron una clara predominancia según el lado [43]. Esto rompería con estudios previos como el de *Safak et al. (2010)*, que concluyó que el ligamento izquierdo era significativamente más grueso a nivel L4-L5 y L5-S1 [23].

En cuanto al grado de protrusión discal, cabría esperar que éste influyera o al menos se correlacionara de forma significativa con la estenosis de canal. Sin embargo, los resultados mostraron una correlación levemente positiva con una  $r_s$  de  $+0.145$  respecto al diámetro AP y de  $+0.029$  para el transversal. Además de no ser congruente con lo esperado, ya que a mayor protrusión discal debería disminuir el tamaño del canal, esta asociación no alcanzó significación estadística, con una  $p = 0.469$  y  $0.887$ , respectivamente ( $> 0.05$ ). En cualquier caso, podríamos inferir que, en nuestra muestra de 27 pacientes, la hipertrofia del ligamento amarillo (en el lado derecho) presenta una asociación significativa con el estrechamiento del canal espinal lumbar, a diferencia de la degeneración del disco intervertebral. A una conclusión semejante llegaron *Hansson et al. (2009)*, sentenciando que el ligamento amarillo tenía una mayor influencia en la estenosis de canal en comparación con el disco en raquis sometidos a carga axial. La LFH representó entre el 50% y el 85% de la reducción del tamaño del canal cuando, con el paciente en decúbito, la carga se cambió para simular la sedestación o la bipedestación. Por esa razón, llegaron a la conclusión de que parecía más probable que fuera la LFH la causante de los síntomas típicos de la LSS en relación con la carga y las posturas que un disco protuberante [17].

Ahora bien, como vimos a lo largo de nuestra introducción, diversos estudios respaldan que ambos factores constituyen un eslabón etiopatogénico en la estenosis de canal lumbar. De hecho, algunas de estas investigaciones relacionaban entre sí a la protrusión crónica del disco y la hipertrofia del ligamento amarillo. *Munss et al. (2015)* concluyeron en que la altura del disco y el engrosamiento del LF presentaban una correlación leve-moderada ( $p < 0.01$ ), mientras que el grado de degeneración discal y dicha hipertrofia mostraron una correlación moderada ( $p < 0.001$ ). Posteriormente, *Bailly et al. (2020)* llegaron a una conclusión pareja: observando que la hiperextensión de la columna y una reducción de hasta un 17% el diámetro del canal producían una compresión dinámica importante de la médula, concluyeron que la LFH se asociaba con un mayor estrés en los tractos corticoespinales laterales. De forma semejante, observaron que la protrusión lineal del disco provocaba por sí mismo tensión en la médula espinal, especialmente a nivel de los fascículos anterior y posterior. Combinando el abultamiento discal con la fibrosis ligamentosa aumentó todavía más la angostura del canal [44]. Otros estudios apoyan la

idea de que ambos factores, además de repercutir el uno sobre el otro, intervienen con frecuencia conjuntamente en la fisiopatología de la LSS [45].

Una de las disyuntivas que también se ha tratado en diversas publicaciones es el umbral a partir del cual hablamos de ligamento amarillo hipertrófico. En nuestros resultados, obtuvimos una media del espesor del LF izquierdo de 4.552 mm y una media ligeramente superior del lado derecho: 4.559 mm. Además, apreciamos en los modelos de regresión no lineal generados que existía una cierta cadencia del tamaño del canal con un grosor del LF >4 mm en ambos lados. *Kolte et al. (2015)* tomaron también como referencia para su estudio cifras >4mm, sentenciando que la hipertrofia del ligamento es edad-dependiente, aunque algunos sujetos del grupo control (20-40 años) también mostraron tal engrosamiento [43]. En este mismo sentido, *Kim et al. (2022)* obtuvieron cifras medias de espesor del ligamento de 4.99 mm en pacientes con claudicación neurógena leve-moderada y 6.09 mm con claudicación grave [46]. De la misma manera, otros trabajos como *Sun et al. (2020)* o *Lee et al. (2022)* toman la cifra de 4 mm como el punto de corte [22, 42]. Mayor disparidad existe para definir qué cifras se consideran normales: *Sun et al. (2020)* tomaron como referencia 4 mm o menos, mientras que *Lee et al. (2022)* definieron como normal <2mm.

Para terminar, en cuanto a los hallazgos obtenidos “in vitro”, observamos que, al cultivar las células de ligamento amarillo hipertrófico en condiciones estándar, éstas mostraban una mayor expresión de genes y factores mediadores de la inflamación (IL-1, IL-6, TGF-beta1, VEGF, MMPs...). Teniendo en cuenta el potencial antiinflamatorio de los corticoides, apreciamos la capacidad de la dexametasona de suprimir la expresión de genes relacionados con la hipertrofia del ligamento amarillo de causa inflamatoria. En este sentido, la única publicación que encontramos en la literatura acerca del potencial de la dexametasona en este contexto data del 2004, donde *Murata et al.* describieron cambios morfológicos en relación con las células expuestas a la dexametasona, que adquirieron una forma poligonal, en comparación con las células tratadas con el control que exhibieron una forma fusiforme similar a un fibroblasto. Además, apreciaron que el crecimiento de estas células disminuía de manera dosis-dependiente al ser expuestas a dexametasona a dosis elevadas. No obstante, también se relacionó el uso de este fármaco con un aumento en la expresión del mRNA de la osteocalcina, sugiriendo que podría tener alguna implicación en la diferenciación osteoblástica de las células del ligamento amarillo humano [47]. En lo referido al estudio de factores inflamatorios y metabólicos, otras publicaciones ratifican su importancia fisiopatológica en la fibrosis del ligamento amarillo. Así, *Kwon et al. (2022)* llevaron a cabo un estudio en el que se sometió a las células del ligamento a un estrés mecánico mantenido utilizando un dispositivo de carga multi-torsional. Bajo esa tensión, observaron que los niveles de IL-6, IL-8, VEGF, MMP-1, MMP-2 y TIMP-2 aumentaron significativamente con respecto al control [27]. *Torun et al. (2023)* realizaron un análisis histológico de las células con tinciones de H-E y tricrómico de Masson y un estudio mediante qRT-PCR y Western blot, donde encontraron un aumento en la expresión génica de receptores con dominio discoidina y metaloproteinasas de matriz [36]. Los trabajos de *Ertugrul et al. (2022)* sobre la influencia de BMP-2, VEGF y VDR en la fibrosis ligamentosa y de *Sun et al. (2021)* acerca de las vías de señalización, son otros ejemplos de estudios sobre esta materia entre los muchos que existen en la literatura reciente.

Sobre la investigación de los mediadores inflamatorios, nos llamó la atención poderosamente la cantidad de estudios que se han desarrollado, pues son en su gran mayoría muy recientes y bastante prometedores de cara a nuevos trabajos y posibles dianas terapéuticas.

## **6. LIMITACIONES Y DIFICULTADES**

- Al tratarse de una muestra reducida de 27 pacientes, existe mayor posibilidad de cometer sesgo de muestreo, estudiando a un subconjunto de pacientes que no constituya un grupo representativo de la población diana y que no proporcione suficiente poder estadístico para discernir si el efecto es real o no.
- Sesgo de selección: como vimos previamente, los pacientes que fueron incluidos en nuestro estudio fueron seleccionados, entre otras cosas, por haber sido intervenidos quirúrgicamente en el último año y medio de estenosis de canal sintomática, por lo que existe el riesgo de que no hayamos obtenido una muestra lo suficientemente representativa.
- Teniendo en cuenta que las medidas fueron tomadas en su conjunto de forma manual, puede ocurrir que exista una cierta diferencia entre el valor real y el registrado, atribuible a la posibilidad de que el investigador realice una medición inexacta. Esto es lo que se conoce como sesgo de información o de medición.
- Posibles factores de confusión que no se hayan tenido en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes y llevar a cabo el estudio de su LF tanto en el laboratorio como en las pruebas de imagen.
- Sesgo de interpretación: conocer preliminarmente la asociación existente entre la hipertrofia del ligamento amarillo y la estenosis de canal puede influir en nuestra interpretación de los resultados como investigadores.

Otra dificultad que nos encontramos a la hora de ver las imágenes de RM es que, si bien nuestro ideal era llevar a cabo las mediciones en el punto de mayor estenosis, cada paciente tiene un canal vertebral de dimensiones propias, por lo que decidimos tomar todas las medidas al mismo nivel (L4-L5) con el objetivo de homogenizar los datos. También supuso una limitación no poder obtener una medida unificada del grosor del ligamento a ambos lados del eje y una medición única del área del canal.

## 7. CONCLUSIONES

### **1. Relación entre la hipertrofia del ligamento amarillo y la estenosis de canal lumbar:**

se observó una correlación negativa moderada que alcanzó la significación estadística entre la hipertrofia del LF derecho y el tamaño del canal espinal a nivel del espacio L4-L5. En el lado izquierdo se advirtió una correlación negativa leve que no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

**2. Dominancia del LF derecho:** a pesar de encontrar una diferencia significativa a favor de la dominancia del ligamento derecho sobre el izquierdo en la LSS, la literatura no es concluyente al haber investigaciones que no han encontrado diferencias y otras que han obtenido resultados contrarios a los logrados en el presente estudio.

**3. Influencia de la protrusión crónica del disco intervertebral:** en nuestra muestra de pacientes, el grado de prolapso discal no mostró una correlación significativa con la LFH ni con la estenosis del canal vertebral.

**4. Ligamento amarillo hipertrófico con grosor  $>4\text{mm}$ :** se consideró un grosor del LF  $>4\text{mm}$  como umbral de hipertrofia. Los resultados mostraron un grosor promedio del lado izquierdo de 4.552 mm y 4.559 para el derecho. El grosor de los estudios nos respalda al utilizar como referencia el mismo punto de corte, aunque existen discrepancias a la hora de definir a partir de qué cifra se considera un espesor normal.

**5. Marcada influencia del microambiente celular:** las células del ligamento cultivadas mostraron una sobreexpresión de genes y factores inflamatorios implicados en la reacción inmune local y subsiguiente fibrosis del ligamento amarillo. Múltiples estudios avalan la influencia de mediadores como la IL-1, 6, 8, MMPs, TIMP-2, VEGF o TGF-beta1 en la LFH, tanto en condiciones estándar como bajo estrés inducido por tensión mecánica.

**6. Efectividad de la dexametasona como agente inhibidor de la LFH inducida por la inflamación:** estos hallazgos no sólo revelan el potencial terapéutico de la dexametasona en el tratamiento de la estenosis de canal espinal, sino que también sugieren la posibilidad de revertir el fenotipo hipertrófico en células crónicamente afectadas. Estos datos respaldan la relevancia clínica de este fármaco como una posible opción terapéutica para abordar esta afección, pero sobre todo abren las puertas hacia nuevas estrategias farmacológicas capaces de tener un efecto rayano, pero con menos efectos secundarios.

Para concluir, creemos que es preciso reincidir en la profunda afectación que produce la LSS en la calidad de vida de los pacientes. Este estudio busca subrayar la necesidad urgente de investigar más sobre la LFH con el objetivo de realizar avances terapéuticos efectivos. Por este motivo, la comprensión detallada de esta patología es esencial para encontrar soluciones que consigan aliviar su vasto impacto.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terminology [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). International Association for the Study of Pain; 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576>.
2. Pain management center [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). International Association for the Study of Pain; 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/resources/toolkits/pain-management-center/>.
3. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). International Association for the Study of Pain; 2021 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-edition-revised/>.
4. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013;16(2 Suppl):S49-283.
5. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17226/13172>
6. Hoy D, March L, Brooks P, Woolf A, Blyth F, Vos T, et al. Measuring the global burden of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):155–65.
7. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
8. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
9. Dieleman JL, Baral R, Birger M, Bui AL, Bulchis A, Chapin A, et al. US spending on personal health care and public health, 1996–2013. *JAMA*. 2016;316(24):2627.
10. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, Latchaw RE, Sanapati J, Kaye AD, et al. Responsible, safe, and effective use of biologics in the management of low back pain: American society of interventional pain physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. 2019;22(1S):S1–74.
11. Alkhatami K, Alshehri Y, Brizzolara K, Weber M, Wang-Price S. Effectiveness of spinal stabilization exercises on movement performance in adults with chronic low back pain. *Int J Sports Phys Ther*. 2023;18(1):169–72.
12. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2024 [Internet]. Seom.org. [citado el 17 de enero de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>.
13. Cheung JP-Y, Samartzis D, Shigematsu H, Cheung KM-C. Defining clinically relevant values for developmental spinal stenosis: a large-scale magnetic resonance imaging study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(13):1067–76.
14. Cheung JPY, Ng KKM, Cheung PWH, Samartzis D, Cheung KMC. Radiographic indices for lumbar developmental spinal stenosis. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017;12(1):3.
15. Katz JN, Zimmerman ZE, Mass H, Makhni MC. Diagnosis and management of lumbar spinal stenosis: A review: A review. *JAMA*. 2022;327(17):1688–99.
16. Athiviraham A, Yen D, Scott C, Soboleski D. Clinical correlation of radiological spinal stenosis after standardization for vertebral body size. *Clin Radiol*. 2007;62(8):776–80.
17. Hansson T, Suzuki N, Hebelka H, Gaultz A. The narrowing of the lumbar spinal canal during loaded MRI: the effects of the disc and ligamentum flavum. *Eur Spine J*. 2009;18(5):679–86.
18. Chokshi FH, Quencer RM, Smoker WRK. The “thickened” ligamentum flavum: is it buckling or enlargement? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1813–6.
19. Yoo Y-M, Kim K-H. Facet joint disorders: from diagnosis to treatment. *Korean J Pain*. 2024;37(1):3–12.
20. Wang A, Wang T, Zang L, Yuan S, Fan N, Du P, et al. Quantitative radiological characteristics of the facet joints in patients with lumbar foraminal stenosis. *J Pain Res*. 2022;15:2363–71.
21. Wang S, Qu Y, Fang X, Ding Q, Zhao H, Yu X, et al. Decorin: a potential therapeutic candidate for ligamentum flavum hypertrophy by antagonizing TGF- $\beta$ 1. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1413–23.
22. Sun C, Zhang H, Wang X, Liu X. Ligamentum flavum fibrosis and hypertrophy: Molecular pathways, cellular mechanisms, and future directions. *FASEB J*. 2020;34(8):9854–68.
23. Safak AA, Is M, Sevinc O, Barut C, Eryoruk N, Erdogmus B, et al. The thickness of the ligamentum flavum in relation to age and gender. *Clin Anat*. 2010;23(1):79–83.
24. Munns JJ, Lee JYB, Espinoza Orias AA, Takatori R, Andersson GBJ, An HS, et al. Ligamentum flavum hypertrophy in asymptomatic and chronic low back pain subjects. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128321.
25. Chen J, Liu Z, Zhong G, Qian L, Li Z, Qiao Z, et al. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis is associated with increased miR-155 level. *Dis Markers*. 2014;2014:786543.
26. Karavelioglu E, Kacar E, Gonul Y, Eroglu M, Boyaci MG, Eroglu S, et al. Ligamentum flavum thickening at lumbar spine is associated with facet joint degeneration: An MRI study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(4):771–7.

27. Kwon W-K, Ham CH, Choi H, Baek SM, Lee JW, Park Y-K, et al. Elucidating the effect of mechanical stretch stress on the mechanism of ligamentum flavum hypertrophy: Development of a novel in vitro multi-torsional stretch loading device. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275239.
28. Luo J, Huang L, Chen Z, Zeng Z, Miyamoto T, Wu H, et al. Increased sorbitol levels in the hypertrophic ligamentum flavum of diabetic patients with lumbar spinal canal stenosis. *J Orthop Res*. 2017;35(5):1058–66.
29. Endo T, Koike Y, Hisada Y, Fujita R, Suzuki R, Tanaka M, et al. Aggravation of ossified ligamentum flavum lesion is associated with the degree of obesity. *Global Spine J*. 2023;13(5):1325–31.
30. Sun C, Ma Q, Yin J, Zhang H, Liu X. WISP-1 induced by mechanical stress contributes to fibrosis and hypertrophy of the ligamentum flavum through Hedgehog-Gli1 signaling. *Exp Mol Med*. 2021;53(6):1068–79.
31. Nakamura T, Okada T, Endo M, Nakamura T, Oike Y, Mizuta H. Angiotensin-like protein 2 promotes inflammatory conditions in the ligamentum flavum in the pathogenesis of lumbar spinal canal stenosis by activating interleukin-6 expression. *Eur Spine J*. 2015;24(9):2001–9.
32. Sun C, Wang Z, Tian J-W, Wang Y-H. Leptin-induced inflammation by activating IL-6 expression contributes to the fibrosis and hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20171214.
33. Lu C, Liu Z, Zhang H, Duan Y, Cao Y. Mechanism of p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway on promoting the hypertrophy of human lumbar ligamentum flavum via transforming growth factor  $\beta$  1/connective tissue growth factor. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019;33(6):730–5.
34. Wang L, Chang M, Tian Y, Yan J, Xu W, Yuan S, et al. The role of Smad2 in transforming growth factor  $\beta$ 1-induced hypertrophy of ligamentum flavum. *World Neurosurg*. 2021;151:e128–36.
35. Byvaltsev VA, Kalinin AA, Hernandez PA, Shepelev VV, Pestryakov YY, Aliyev MA, et al. Molecular and genetic mechanisms of spinal stenosis formation: Systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13479.
36. Torun YM, Delen E, Doğanlar O, Doğanlar ZB, Delen Ö, Orakdöğen M. Effects of expression of matrix metalloproteinases and discoidin domain receptors in ligamentum flavum fibrosis in patients with degenerative lumbar canal stenosis. *Asian Spine J*. 2023;17(1):194–202.
37. Zhang K, Wang X, Zeng L-T, Yang X, Cheng X-F, Tian H-J, et al. Circular RNA PDK1 targets miR-4731-5p to enhance TNXB expression in ligamentum flavum hypertrophy. *FASEB J*. 2023;37(5):e22877.
38. Cao Y, Li J, Qiu S, Ni S, Duan Y. LncRNA XIST facilitates hypertrophy of ligamentum flavum by activating VEGFA-mediated autophagy through sponging miR-302b-3p. *Biol Direct*. 2023;18(1):25.
39. Ertugrul B, Akgun B, Artas G, Erol FS, Demir F. Evaluation of BMP-2, VEGF, and vitamin D receptor levels in the ligamentum flavum of patients with lumbar spinal stenosis and disc herniation. *Turk Neurosurg*. 2022;32(1):91–6.
40. Zhou T, Du L, Chen C, Han C, Li X, Qin A, et al. Lysophosphatidic acid induces ligamentum flavum hypertrophy through the LPAR1/Akt pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(4):1472–86.
41. Yamada T, Horikawa M, Sato T, Kahyo T, Takahashi Y, Ushirozako H, et al. Hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis is associated with abnormal accumulation of specific lipids. *Sci Rep*. 2021;11(1):23515.
42. Lee C-Y, Wu M-H, Huang T-J, Wang P-Y, Wu ATH. Hypertrophic ligamentum flavum in lumbar spine stenosis is associated with the increased expression of secreted protein acidic and rich in cysteine. *Global Spine J*. 2024;14(4):1248–56.
43. Kolte VS, Khambatta S, Ambiyev MV. Thickness of the ligamentum flavum: correlation with age and its asymmetry-an magnetic resonance imaging study. *Asian Spine J*. 2015;9(2):245–53.
44. Bailly N, Diotalevi L, Beauséjour M-H, Wagnac É, Mac-Thiong J-M, Petit Y. Numerical investigation of the relative effect of disc bulging and ligamentum flavum hypertrophy on the mechanism of central cord syndrome. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020;74:58–65.
45. Burt KG, Viola DC, Lisiewski LE, Lombardi JM, Amorosa LF, Chahine NO. An in vivo model of ligamentum flavum hypertrophy from early-stage inflammation to fibrosis. *JOR Spine*. 2023;6(3):e1260.
46. Kim J, Kwon W-K, Cho H, Lee S, Lee J-B, Park J-Y, et al. Ligamentum flavum hypertrophy significantly contributes to the severity of neurogenic intermittent claudication in patients with lumbar spinal canal stenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(36):e30171.
47. Murata H, Tanaka H, Taguchi T, Shiigi E, Mizokami H, Sugiyama T, et al. Dexamethasone induces human spinal ligament derived cells toward osteogenic differentiation. *J Cell Biochem*. 2004;92(4):715–22.

## **Anexo 1: Consentimiento informado**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

**LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN NEIRID**

**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

**SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA**

**HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO**

**A Choupana s/n,**

**15706 Santiago, A Coruña**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

#### **INTRODUCCIÓN.-**

Se solicita su participación para un proyecto consistente en formar un banco de células obtenido a partir de muestras de Sangre, cartílago articular (procedente de articulaciones o discos intervertebrales), grasa retropatelar (grasa de Hoffa), musculo esquelético, ligamentos. Se le pide que otorgue su consentimiento para que se utilicen sus muestras para la investigación de mecanismos neuroendocrinos implicados en las enfermedades reumáticas inflamatorias degenerativas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, artrosis y otras enfermedades).

Para esto nos autoriza a obtener, almacenar y conservar la muestra para su uso futuro.

Este documento se le proporciona para darle información suficiente para que pueda entender los posibles beneficios derivados de su participación en este proyecto, decidiendo si desea participar o no en el mismo, ya que la participación es absolutamente voluntaria.

**Su decisión acerca de participar o no en el proyecto no afectará a la atención médica que le proporcionen sus médicos.**

Antes de tomar su decisión, lea atentamente este documento. Haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y desea participar. También puede consultar antes de decidirse con el médico, enfermera, familiares o amigos.

#### **NATURALEZA Y OBJETIVO DEL PROYECTO.-**

Todos somos diferentes y una de las diferencias entre las personas es la forma en que respondemos a una enfermedad o a los distintos medicamentos empleados para su tratamiento. Se sabe que hay personas que evolucionan de una forma benigna con una

enfermedad y al contrario. También se sabe que hay personas que responden favorablemente y de forma rápida a un tratamiento determinado, mientras otros tardan mucho más en obtener dicha respuesta o ni siquiera llegan a obtenerla. En unas ocasiones esto se debe a que la causa de la enfermedad es diferente, de manera que una medicina puede tener éxito en el tratamiento de una causa de la enfermedad, pero no tenerlo en otra. En otros casos, estas diferencias se deben a que cada cuerpo (organismo) maneja de forma distinta el medicamento que se le ha administrado. Los motivos de estas diferencias son complicados y estamos empezando a comprenderlos.

Con el estudio en el laboratorio de cómo interactúan algunos factores neuroendocrinos en la modulación de las enfermedades reumáticas degenerativas, podemos empezar a comprender como se producen estas enfermedades y cómo las alteraciones metabólicas pueden afectar el desarrollo de las citadas enfermedades.

Las finalidades concretas de este proyecto en el cual usted participará voluntariamente son:

- Contribuir al desarrollo de medicamentos mejores para la prevención o el tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias degenerativas.

Otorgando su consentimiento para conservar estas muestras de cartílago Ud. contribuirá a un mejor conocimiento de las enfermedades reumáticas.

### **PROCEDIMIENTOS DEL PROYECTO.-**

Su decisión de donar sus muestras para el banco de células no supondrá la realización de ningún procedimiento adicional al que se le va a someter. Inmediatamente tras la extracción se asignará a la muestra un código alfanumérico que será el único identificador de la misma.

Las células serán almacenadas y conservada a bajas temperaturas, en un lugar seguro y de acceso restringido, durante un cierto periodo de tiempo, durante el cual podrá ser analizado. La investigación puede durar varios años.

El equipo investigador estará formado por miembros del Servicio de Reumatología, del laboratorio de investigación NEIRID y por el Servicio de Traumatología dirigidos respectivamente por el Dr. Juan J. Gómez-Reino Carnota, por el Dr. Oreste Gualillo y por el Dr. Jesús Pino Minguez.

**Una vez otorgado su consentimiento y obtenida la muestra habrá concluido su participación en el proyecto, y no se le pedirá que dedique ningún tiempo extra al mismo.**

### **RIESGOS.-**

Su participación no supone ningún riesgo físico para usted.

## **BENEFICIOS.-**

La posibilidad de estudiar estas muestras puede beneficiar en el futuro a pacientes con enfermedades reumáticas.

## **COMPENSACIÓN.-**

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación. Es posible que los resultados de los estudios que se van a realizar puedan dar lugar a patentes con fines médicos.

## **CONFIDENCIALIDAD.-**

Toda la información que se obtenga de analizar las células, así como toda la información clínica referente a usted utilizada en las investigaciones futuras, será considerada confidencial y tratada en consecuencia.

Para garantizar el anonimato de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada desde el momento mismo de la extracción con un código, no con su nombre. Sólo este código, y nunca su identidad, aparecerá en las bases de datos donde figure la información clínica o genética referida a usted. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por alguna persona autorizada del equipo investigador, adoptándose medidas estrictas para que tal información no esté disponible más que para este personal autorizado, que en ningún caso podrá desvelar su identidad a terceros. Así podemos asegurar que cualquier información que se obtenga permanece confidencial.

Es importante que entienda que existe la posibilidad de que sus datos y parte de su muestra sean transferidos a otros equipos de investigación que trabajen en el mismo campo. En tal caso, se asegurará que estos datos sean tratados con la misma estricta confidencialidad que se ha descrito anteriormente. Con su aceptación de participar en el proyecto, usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones y puede manifestárnoslo en cualquier momento.

## **NUEVOS HALLAZGOS Y RESULTADOS.-**

Las implicaciones médicas de los resultados del análisis de las muestras de cartílago, si es que las hay, sólo serán conocidas cuando se hayan completado los proyectos de investigación. Es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.-**

Su participación en el proyecto de formación de un banco de células procedentes de cartílago articular es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en

cualquier momento después de firmarlo y sin tener que explicar los motivos. Si decide retirar su consentimiento, su muestra será destruida. Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

### **OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL.-**

Usted puede contactar con cualquier miembro del Servicio de Reumatología, Traumatología o Laboratorio de Investigación NEIRID del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela si le surge cualquier duda sobre su participación en este proyecto o sobre sus derechos como paciente. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y FIRMA**

**Proyecto: Formación de un banco de células procedentes de sangre, cartílago articular (procedente de articulaciones o discos intervertebrales), grasa retropatelar (grasa de Hoffa), musculo esquelético para investigaciones sobre interacciones y mecanismos de péptidos neuroendocrinos en enfermedades inflamatorias reumáticas degenerativas.**

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre del paciente),

He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el proyecto.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado de ello con \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1º. Cuando quiera.

2º. Sin tener que dar explicaciones.

3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

FIRMA DEL PACIENTE

Nombre

Fecha

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este proyecto al paciente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en su nombre.

FIRMA

Nombre

Fecha

Se entrega copia de este documento al paciente.

## Anexo 2: Dictamen del comité de ética



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 14 de diciembre de 2023 la modificación del estudio:

**Título:** Papel de las adipokinas, de los factores neuroendocrinos y de las nuevas citokinas en la degeneración del disco intervertebral (DDIV)

**Versión modificación:** ampliación del proyecto: "Descifrando el papel de la nueva adipokina LPGDS (Lipocalin-type prostaglandin D2 synthase) en la degeneración del disco intervertebral"

**Promotor/a:** Jesús Pino Mínguez, Oreste Gualillo

**Investigador/a:** Jesús Pino Mínguez, Oreste Gualillo

**Código de Registro:** 2017/279

Y que este Comité acepta de conformidad con sus procedimientos normalizados de trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, que dicha modificación sea incorporada al estudio de investigación mencionado.

Documento escaneado digitalmente por:  
Ana Estany Gestal (21/12/2023 13:10)  
<https://sede.xunta.gal/ver?buscador=BAOC-FIGA-BOH-FINCO-IPSP-EBAR-CM2-AL79-2160-6394-64>



**NOTA:** Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

Comité Territorial de Santiago y Lugo  
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE  
Complejo Administrativo de San Lázaro  
15781 Santiago de Compostela  
T. 881 546425  
[ceic@sergas.gal](mailto:ceic@sergas.gal)  
<https://acis.sergas.es/santafol/medes-de-comites-de-etica-da-investigacion>

**Y HACE CONSTAR QUE:**

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta	<b>Pilar Rodríguez Ledo.</b> Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Vicepresidenta	<b>M<sup>a</sup> Mercedes Rodicio García.</b> Médico especialista en Pediatría.
Secretaria	<b>Ana Estany Gestal.</b> Licenciada en Farmacia.
Vicesecretario	<b>Jesús Prego Domínguez.</b> Enfermero.
Vocales	<b>M<sup>a</sup> Cristina Arijón Barazal.</b> Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. <b>M<sup>a</sup> Agustina Fernández Pérez.</b> Farmacéutica de Atención Primaria <b>Raúl Franco Gutiérrez.</b> Médico especialista en Cardiología. <b>Jesús Fernández Álvarez.</b> Miembro lego. <b>Ricardo García Martínez.</b> Licenciado en Derecho. <b>Eva Marcos Doldán.</b> Analista-programadora. <b>Carlos Rodríguez Moreno.</b> Médico especialista en Farmacología Clínica. <b>Juan Manuel Vázquez Lago.</b> Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,  
La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

