



Universidad del  
**Rosario**

Relación entre polimorfismos de la metaloproteinasa y hernia discal lumbar en  
trabajadores. Revisión de alcance 2008 - 2018

Barrera Martinez Heidy Nataly

Cano López Aleida Rocío

Sánchez Martínez William David

Trabajo presentado como requisito para optar por el Título de Especialista En Salud  
Ocupacional  
Universidad del Rosario

Bogotá 2019

Relación entre polimorfismos de la metaloproteinasa y hernia discal lumbar en  
trabajadores. Revisión de alcance 2008 - 2018

Barrera Martinez Heidy Nataly

Cano López Aleida Rocío

Sánchez Martínez William David

Asesor temático:

María Constanza Trillos

Especialización en Salud Ocupacional

Universidad del Rosario

Bogotá 2019

**Título:** Relación entre polimorfismos de la metaloproteinasa y hernia discal lumbar en trabajadores. Revisión de alcance 2008 - 2018

**Nombre de los investigadores:** Barrera Martínez Heidy Nataly, Cano López Aleida Rocío, Sánchez Martínez William David.

## **Resumen:**

**Introducción:** La hernia de disco lumbar (HDL) y el síndrome clínico de radiculopatía secundario es una de las mayores causas de morbilidad y costos en la salud pública mundial, con una incidencia estimada entre 1% y 2 % en la población de Estados Unidos. Se ha demostrado gran influencia de la herencia en el desarrollo de la degeneración discal. Colágeno XI alfa 1 (COL11a1) desempeña un papel importante en la estructura del disco, la metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP9), está envuelta en la degradación discal, entre otros. Las MMP están implicadas en procesos fisiológicos y patológicos e intervienen en el rompimiento de la matriz extracelular (MEC).

**Objetivo:** determinar la relación de las metaloproteinasas y la hernia disco lumbar en trabajadores. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una revisión de alcance de artículos en las bases de datos: Pubmed, Academic Search Complete, Web of science y proquest, en el periodo de 2008 a 2018, con los términos de búsqueda: Metalloproteinase lumbar disc, occupational, workers and worklound, en los idiomas inglés y español, donde se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas, laborales y las relacionadas con la hernia discal. **Resultados:** hay mayor relación de la MMP-1 frente a su enzima reguladora TIMP en pacientes de más de 60 años ( $p= 0.029$ ). Se reportó que la exposición a vibración del cuerpo completo obtuvo un OR 8.96 (IC 95% = 2.47–32.49) para el desarrollo de degeneración del disco lumbar frente aquellos sin la exposición. **Conclusión:** las metaloproteinasas que más se han visto implicadas con el desarrollo de HDL son la MMP-1, MMP-2 y MMP-3 y en relación con el trabajo, los polimorfismos más asociados fueron rs632478 y el alelo 5A de la MMP-3, además de la variante génica -735CC de la MMP-2 en trabajos relacionados con vibración de cuerpo completo y flexión/torsión.

## **Introducción:**

En la actualidad, los desórdenes músculo esqueléticos (DME) son una de las enfermedades laborales más frecuentes en la salud pública mundial y nacional, debido a su alta incidencia en los últimos años(1,2) al representar el 59% de todas las enfermedades laborales(3), generando un impacto a nivel personal, comunitario y en la empresa(4,5). Además del ausentismo laboral y de gastos económicos, los accidentes y enfermedades relacionadas con el trabajo del año 2015, tuvieron una

representación del 40% según la compensación global manifestada por la OIT (Organización Internacional del Trabajo) (6).

Los DME son catalogados como lesiones, alteraciones o inflamaciones en distintas partes del cuerpo afectando principalmente la espalda, el cuello, hombros y extremidades superiores e inferiores (7), cuyas rutas causales son el trabajo con el sobreesfuerzo, levantamiento de cargas, estrés, vibraciones, traumatismo agudo como fracturas, riesgos físicos (entorno, frío) y riesgos psicosociales (6). En la literatura el dolor lumbar clasifica como uno de los desórdenes musculoesqueléticos más comunes en trabajadores(8). A nivel mundial, en los pacientes menores de 45 años el origen de la lumbalgia suele ser de origen traumático, mientras que por encima de esta edad, predominan las lesiones degenerativas discales o de las articulaciones interapofisarias y la prevalencia de hernia discal está en el rango de 1-3 % de los dolores en la espalda (9).

La degeneración discal es un proceso progresivo donde intervienen una serie de factores como predisposición genética (polimorfismo en varios genes como el agregano, la interleucina 1, el receptor de vitamina D y la metaloproteinasa de la matriz) (10), edad mayor a 25 años (11), género masculino (12), altura, peso (obesidad) (13), pobre aporte nutricional, hipoxia, pH ácido, cambios en la integridad celular; y factores de riesgo ambiental como ocupación (levantar cargas pesadas), fumar cigarrillos y exposición a la vibración vehicular (10,14).

Dicho proceso degenerativo juega un papel preponderante como causa de la hernia discal con edad promedio de mayor expresión a partir de los 50 años(10).

La estructura y la biomecánica de las articulaciones en la columna cervical y la columna lumbar difieren. Estas diferencias modifican la expresión de los cambios degenerativos en diferentes sitios de la columna vertebral y sus posibles causas. Los discos cervicales carecen de un anillo fibroso concéntrico donde sirve más como un ligamento interóseo. El núcleo pulposo es relativamente pequeño al nacer y persiste hasta la segunda década de vida, pero luego desaparece gradualmente, dejando una placa firme y seca de fibrocartilago.

Como resultado, los cambios en el disco cervical son más duros, más secos y de naturaleza más física que los de los discos lumbares, que tienden a expresarse como grietas y fisuras internas, y protuberancias fibrocartilaginosas y osteofitos de desarrollo lento. Las fisuras transversales a través de los segmentos posteriores de los discos cervicales son normales, aparecen en la infancia y están completamente establecidas en la tercera década de la vida (15).

La hernia de disco lumbar y el síndrome clínico de radiculopatía secundario es una de las mayores causas de morbilidad y costos en la salud pública mundial. Es además, el

diagnóstico más común en la práctica de la cirugía espinal, con una incidencia estimada entre 1% y 2% en la población de EE. UU (16). Se considera que más de la mitad de la población experimentará durante su vida dolor en la espalda baja de intensidad significativa. La lumbalgia causa en el Reino Unido, en el 15% de los que lo sufren, la pérdida de sus trabajos por incapacidad y repercute en los sistemas de salud y de seguridad social (17,18). La definición de la herniación del disco lumbar con radiculopatía de las guías clínicas de la North American Spine Society (NASS), refiere que se trata del desplazamiento del material del disco intervertebral, localizado fuera de los márgenes normales del espacio discal intervertebral, lo cual resulta en dolor, pérdida de fuerza muscular y parestesias con distribución en un dermatoma y/o miotoma específico (16).

Los cambios degenerativos de la columna vertebral se inician en el núcleo pulposo del disco intervertebral. Las funciones normales de los discos, que son permitir los movimientos y absorber y transmitir las fuerzas, se pierden con las lesiones y la degeneración. Como consecuencia del envejecimiento y la degeneración, los discos intervertebrales muestran extensos cambios histomorfológicos (14), en los discos lumbares son de naturaleza más química: expresados como cambios en los proteoglicanos y la hidratación del núcleo, que se reflejan en cambios demostrables en la estructura interna y la intensidad de la señal de estos discos, cuando se ven con imágenes de resonancia magnética (15).

Se ha demostrado la gran influencia de la herencia en el desarrollo de la degeneración discal. Colágeno XI alfa 1 (COL11a1); asporin (ASPN) y tromboespondin 2 (THBS2) que desempeñan un importante papel en la estructura del disco; matriz metaloproteinasa 9 (MMP9), envuelta en la degradación discal; el factor 5 de diferenciación de crecimiento (GDF5) cuya función está en el desarrollo de ligamentos y tendones y KIAA1217 (SKT) requerido para el crecimiento normal del núcleo pulposo (14).

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) están implicadas en procesos fisiológicos y patológicos e intervienen en el rompimiento de la matriz extracelular (MEC). Las MMP constituyen una familia de endopeptidasas neutras dependientes de zinc, capaces de degradar los componentes esenciales de la matriz.

Los inhibidores tisulares endógenos de las MMP (TIMP), una clase de inhibidores de las MMP, reducen la degradación proteolítica excesiva de la MEC.

Se han descrito 25 miembros de la familia MMP que se clasifican en cinco subfamilias: colagenasas, gelatinasas, estromelisininas, metaloproteasas de membrana (MT-MMP) y otras MMP. Todas ellas difieren en su estructura y especificidad de sustrato, pero su acción combinada es capaz de conducir a la degradación de la totalidad de los componentes macromoleculares de la MEC (19).

Según Jiang H y cols en el año 2017, en una población china se realizó un estudio donde el objetivo fue identificar una asociación significativa entre varios polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) y la degeneración del disco lumbar (DDL) encontrando una asociación significativa entre el alelo C y la presencia de hernia discal (OR = 1,80; IC del 95%: 1,21 a 2,68; p = 0,003). En los pacientes afectados por estenosis espinal y / o espondilolistesis quienes tenían exposición a levantamiento de cargas, el alelo C fue un factor de riesgo (OR = 1.92; IC del 95%: 1.29 a 2.89; p = 0.001). Con respecto al polimorfismo de la metaloproteinasa rs162509, la frecuencia del alelo de riesgo (alelo G) del total de casos fue significativamente diferente de la de los controles (OR = 1,38; IC del 95%: 1,13 a 1,69; p = 0,001). Consistentemente, la distribución del alelo mostró una frecuencia más alta del alelo G en los pacientes con hernia de disco (OR = 1.58; IC del 95%: 1.20 a 2.09; p = 0.001, ajustado p = 0.004).

Otro estudio realizado por Han-Yan Yuan y cols. sugiere que ciertos oficios que se relacionan con la progresión de la degeneración de la columna lumbar son el manejo manual de cargas, levantamientos, estar sentado de forma prolongada, posturas de trabajo no neutras y la conducción de vehículos asociados con polimorfismos de MMP-3, los cuales los hacen más vulnerables a la degeneración de disco lumbar (23). Por otro lado, Y. Zhang y colaboradores, en el 2013, hacen referencia a la presencia del polimorfismo -735 C/T para la metaloproteinasa (MMP2) o también conocida como Gelatinasa A, la cual tiene una gran importancia en la homeostasis de los discos intervertebrales demostrando que este genotipo estuvo asociado con la degeneración de los discos lumbares (DDL) ( $p < 0.001$ ) (2).

Según Nikolai Bogduk en su estudio del 2012 llevado a cabo en Australia, reporta que a nivel molecular en una articulación normal, los condrocitos mantienen un equilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz y el colágeno de la cápsula articular o el anillo fibroso. La síntesis es promovida por factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). La degradación se logra por la acción de las metaloproteasas, cuya síntesis se activa por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1). Otras moléculas que pueden degradar la matriz son el superóxido (O $_2$ ) y el óxido nítrico (NO $_3$ ). La degradación de la matriz y los cambios asociados en la cápsula articular pueden expresarse mediante diversas características moleculares, microscópicas, macroscópicas y biomecánicas y algunas pueden mostrarse mediante imágenes médicas (15).

Las articulaciones cervicales cigoapofisiarias están anatómicamente orientadas hacia arriba y hacia atrás y por lo tanto, se comportan por igual con los discos intervertebrales al soportar cargas axiales de compresión, los daños mecánicos que afectan a estas articulaciones tienen más probabilidades de ser causados por peso. Los procesos

degenerativos en las articulaciones cervicales ocurren en todos los niveles segmentarios, pero más comúnmente en las articulaciones de las vértebras C3 y C4. Las articulaciones lumbares se enfrentan hacia atrás y lateralmente, y comparten poca carga axial, que es soportada casi en su totalidad por los discos intervertebrales. Las articulaciones resisten la rotación axial, y sus extremos anteriores resisten la tracción anterior (listhesis). En consonancia con este último, los cambios degenerativos surgen antes y están más avanzados en las regiones anteromediales de las articulaciones, que resisten la tracción. Los cambios degenerativos son más comunes en las articulaciones de las vértebras L4 y L5(15).

### **Materiales y métodos:**

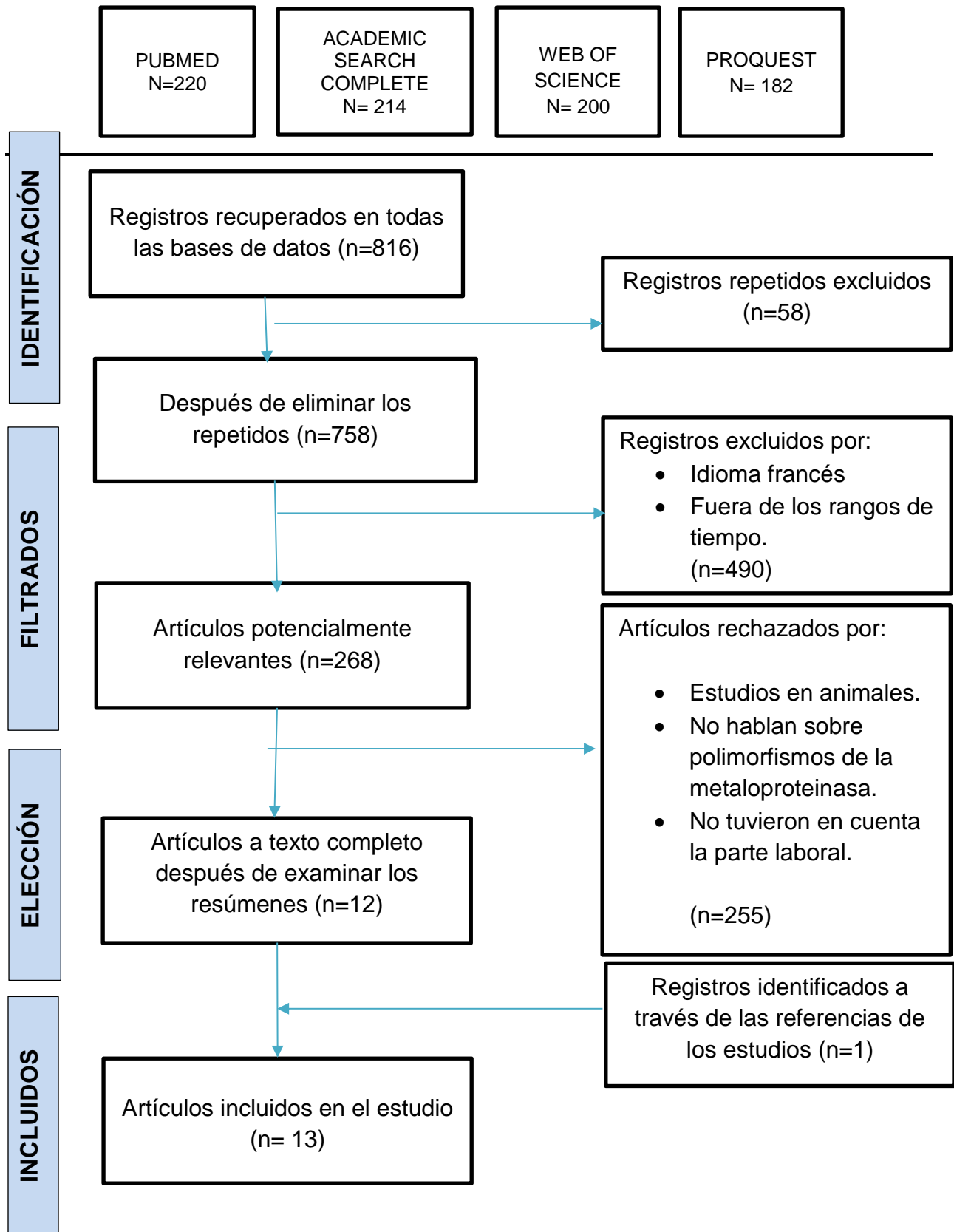
El presente estudio corresponde a una revisión de alcance de la literatura de los años 2008 a 2018. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección:

las bases de datos incluidas fueron Pubmed, Academic Search Complete y Web of science, los artículos corresponden a los últimos 10 años, en los idiomas español e inglés. Se utilizaron los siguientes términos (MESH) de búsqueda en inglés: Metalloproteinase, lumbar disc, occupational, workers, workload.

Se tuvieron en cuenta las variables sociodemográficas edad y género, laborales como oficio y las relacionadas con el desarrollo de Hernia discal como los polimorfismos genéticos y la metaloproteinasa.

Se realizó una búsqueda de artículos de páginas de un reconocimiento a nivel internacional, incluyendo las palabras clave, haciendo una selección exhaustiva de dichos artículos en la que se pudiera desarrollar el objetivo principal de este estudio.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda de los artículos incluidos en el estudio



**Consideraciones éticas:** Teniendo en cuenta la normatividad establecida por el Ministerio de Salud y ajustándose a la resolución No. 008430 de 1993 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, esta investigación se clasifica como sin riesgo, por ser una revisión de alcance de la literatura.

## **Resultados:**

### **Características sociodemográficas, polimorfismos de la metaloproteinasa y hernia discal.**

Hua Jiang y Cols, en su estudio del 2017 llevado a cabo en China, cuyo objetivo fue validar la asociación entre polimorfismo de un solo nucleótido y patologías específicas de la columna lumbar en quienes se tuvo en cuenta su labor específicamente en lo relacionado con actividad física y exposición a vibraciones, encontraron que la carga de trabajo física fue significativamente mayor en pacientes con patologías de la columna lumbar que en los controles normales ( $1.61 \pm 1.31$  vs  $1.12 \pm 1.03$ ,  $p = 0.035$ ). Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en IMC, tabaquismo o exposición a vibraciones ( $p > 0.05$ ), otro hallazgo encontrado, fue la relación entre el polimorfismo ADAMTS5 rs 162509 en el alelo G de la metaloproteinasa frente aquellos que no tenían exposición laboral (OR = 1,38; IC del 95%: 1,13 - 1,69;  $p = 0,001$ ) (20).

Suat Canbay y cols, en el año 2010, llevaron a cabo una investigación en Ankara Turquía, con el objetivo de analizar la expresión de metaloproteinasa-3 de la matriz (MMP-3), empleando la clasificación de la imagen de resonancia magnética (MRI) y las alteraciones histopatológicas del disco intervertebral (DIV) para correlacionar entre sí con la edad, el género y la duración del dolor lumbar de los pacientes que se habían sometido a cirugías por hernia de disco lumbar (HDL), encontrando como resultado que en cuanto a los cambios histopatológicos no hubo una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con el género y la duración de dolor ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, sí mostró una correlación significativa entre la edad, la expresión de MMP-3 y la clasificación de MRI entre los cambios degenerativos histopatológicos ( $p = 0.001$ ) (21).

Zhang Y y cols, en el año 2013 en su estudio realizado en Beijing con el objetivo de determinar si el polimorfismo de la metaloproteinasa de la matriz (MMP-2) -735 C / T se asocia con el riesgo y la severidad de la degeneración del disco lumbar (DDL) en una población china, encontraron que fue significativamente mayor en pacientes con DDL que en la población sana. Sujetos con el genotipo CC tuvieron un riesgo aumentado de casi 2.5 veces de DDL en comparación con el genotipo TT, sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la edad y el género con los pacientes con degeneración del disco lumbar y los controles (10).

Yuan H y cols, en el año 2010 en un estudio realizado en China con el objetivo de investigar los factores de riesgo laborales y genéticos que inducen la degeneración del disco lumbar en una población china, y explorar sus interacciones sinérgicas, encontraron que antecedentes familiares de enfermedades del disco lumbar, antecedentes de lesiones de espalda, vibración de todo el cuerpo, flexión / torsión, carga de trabajo físico pesado y la edad, se asociaron con la degeneración de disco lumbar, con diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los grupos control. El valor OR de la vibración de todo el cuerpo alcanzó 8.96 (IC 95% = 2.47–32.49), indicando que las personas expuestas a vibraciones de todo el cuerpo a niveles altos eran más propensos a desarrollar DDL que aquellos sin exposición, así mismo, la historia familiar de degeneración del disco lumbar y antecedentes de lesiones de espalda alcanzaron un OR de 9.19 (IC 95% = 4.17 - 20.24) y 11.79 (IC 95% = 4.40 - 31.62) respectivamente, con hallazgo adicional frente al ejercicio, el cual puede ser un factor protector para un adecuado funcionamiento de la columna lumbar OR de 0.43 (IC 95% = 0.31–0.59) (22).

Jaro Karppin y Cols, en su estudio del 2008, llevado a cabo en Finlandia, cuyo objetivo fue evaluar el trasfondo genético de las alteraciones (vasculares y óseas) de los discos intervertebrales en una cohorte ocupacional, donde obtuvo como resultado que ninguno de los polimorfismos de un solo nucleótido se asoció significativamente con las alteraciones cuando se evaluó independientemente, pero cuando se evaluaron las interacciones gen-gen, la IL1A y MMP3, ambos polimorfismos fueron asociados a las alteraciones óseas (OR 3.2, 95% CI 1.2– 8.5; p=0.038).

El alelo MMP3 5A sólo no se asoció con alteraciones óseas (OR 1.2; IC 95% 0.8–2.0), y de manera similar no hubo asociación estadísticamente significativa entre el haplotipo IL1 TC y alteraciones vasculares u óseas, entre sujetos que carecen del alelo 5A (O 0.6; IC 95% 0.2–1.6), en cambio los polimorfismos del grupo MMP3 e IL 1 actuaron de forma sinérgica para aumentar el riesgo de alteraciones óseas (OR 8.1; IC 95% 1.7–38.4; p= 0.008) (23).

Alia Saberi y cols, en su estudio del 2017 llevado a cabo en Irán, cuyo objetivo fue explorar la relación entre dos polimorfismos (MMP-1-755 T /G [rs498186] y MMP-3 A/C [rs632478]) y la degeneración del disco lumbar, reportó encontrar que la DDL más frecuente se observó en el rango de edad de 31-40 años (43.2%) (24).

NH Zawilla y cols, en su estudio del 2014 llevado a cabo en Egipto, cuyo objetivo fue investigar los factores de riesgo ocupacionales y genéticos que inducen la degeneración de disco lumbar y evaluar la posible relación de los polimorfismo genéticos de MMP-3 y receptor de vitamina D (VDR) con la severidad de enfermedad de disco intervertebral (EDIV) en población egipcia, encontraron como resultados que no hubo diferencia significativa entre los grupos de casos y controles con respecto al género, edad o IMC. Tabaquismo fue prevalente en los sujetos con DDL (42.9%) comparado con 26.7% en el

grupo control ( $p = 0.054$ ). Historia de lesiones lumbares y los antecedentes familiares de DDL fueron estadísticamente significativos en casos comparados con los sujetos control ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.003$  respectivamente).

El tabaquismo, lesiones lumbares previas y antecedentes familiares de DDL y factores ocupacionales (nivel alto): periodos prolongados de posición sentado, torsión / flexión, vibración de todo el cuerpo, levantar objetos pesados y carga física pesada, se asociaron significativamente con DDL, el valor OR para (nivel alto) sentado prolongado alcanzó 11.13 (IC 95% 4.968–24.966), torsión / flexión 15.97 (IC 95% 6.76–37.72), vibración de todo el cuerpo 12.692 (IC 95% 4.618–34.88), levantando objetos pesados 8.257 (IC 95% 3.49 –19.512) y carga física pesada 11.701 (IC 95% 4.75–28.82), que indica que las personas expuestas a estos factores en niveles altos tienen mayor probabilidad de desarrollar degeneración del disco lumbar que los que están expuestos a los mismos factores en niveles más bajos (nivel leve / moderado). También encontraron que los antecedentes familiares de DDL y las lesiones lumbares se comportaron como factores de riesgo para DDL (OR 2.987 IC 95% 1.43–6.234, OR 3.079 IC 95% 1.285–7.378 respectivamente).

El ejercicio parece ser un factor protector para columna lumbar (OR = 0.352, IC 95% 0.77–0.697) (25).

Xu, H y cols. en su estudio del 2014 llevado a cabo en China cuyo objetivo fue estudiar la expresión de MMP-1 y TIMP-1 en los discos lumbares en 41 pacientes seleccionados. Los resultados evidencian que la expresión de MMP-1 y TIMP-1 van aumentando progresivamente con la edad y la degradación del disco intervertebral, encontrándose con mayor frecuencia en el grado III y con mayor tendencia en la expresión de MMP-1 sobre TIMP-1 con un valor de  $p = 0.029$  para el grupo de edad 60 años, se encontró además, una relación entre la expresión de la MMP-1 y su enzima reguladora, la TIMP-1, en relación con la edad ya que se vio un aumento gradual de su expresión conforme aumentó la edad, generando una tendencia a la sobreexpresión de la MMP-1 frente a su enzima reguladora, importante en el balance de los componentes de la matriz extracelular de los discos intervertebrales (26).

### **Polimorfismos de la metaloproteinasa presentes en trabajadores con hernia discal.**

Hua Jiang y Cols, también encontraron asociación significativa entre el alelo C de Colagenasa y la presencia de hernia discal (OR = 1,80; IC del 95%: 1,21 - 2,68;  $p = 0,003$ ), en los pacientes afectados por estenosis espinal y / o espondilolistesis quienes tenían exposición a levantamiento de cargas. El alelo C de Colagenasa fue un factor de riesgo (OR = 1.92; IC del 95%: 1.29 - 2.89;  $p = 0.001$ ). Con respecto al polimorfismo ADAMTS5 rs 162509 de la metaloproteinasa, la frecuencia del alelo de riesgo (alelo G)

del total de casos fue significativamente diferente al de los controles quienes no tenían exposición laboral (OR = 1,38; IC del 95%: 1,13 - 1,69; p = 0,001). Consistentemente, la distribución del alelo mostró una frecuencia más alta del alelo G en los pacientes con hernia de disco (OR = 1.58; IC del 95%: 1.20 - 2.09; p = 0.001, ajustado p = 0.004). El polimorfismo ADAMTS5 rs 162509 de la metaloproteinasa se asoció con hernia discal pero no con el fenotipo de escoliosis degenerativa (20).

Zhang Y y cols, encontraron también que las frecuencias de los genotipos -735CT y TT fueron significativamente más bajas entre los pacientes con degeneración del disco lumbar en comparación con los controles normales (p <0.001). Concluyendo así que MMP-2 -735C / T polimorfismo puede ser un factor de riesgo genético asociado con la susceptibilidad a degeneración del disco lumbar en la población china (10).

Eser B y cols, realizaron en el año 2016 su investigación en Bali, Turquía cuyo objetivo fue identificar la posible correlación entre los polimorfismos en la MMP-1 y MMP-3 y sus niveles de expresión de proteína correspondientes en tejidos de disco obtenidos de pacientes con hernia de disco lumbar (HDL) mediante análisis bioquímicos e inmunohistoquímicos. No se encontró asociación entre los genotipos de los polimorfismos MMP-1 y MMP-3 y los grados de degeneración del disco. Al realizar una comparación entre los genotipos de los polimorfismos MMP-1 y MMP-3 con los niveles de expresión de proteínas MMP-1 y MMP-3, no se encontró ninguna asociación entre los diferentes genotipos de los MMP-1 y la expresión de polimorfismos MMP-1 (p = 0,30). Sin embargo, los diversos genotipos de MMP-3 y la expresión de polimorfismos MMP-3 si se correlacionaron (p = 0,006). Los grados de degeneración radiológica y las puntuaciones de degeneración histológica también se correlacionaron (p <0.001). Además, las relaciones celulares positivas de MMP-1 y MMP- 3 se relacionaron positivamente con las tasas de expresión inmunohistoquímica y los grados de degeneración (p <0.001). También se detectó una asociación entre el producto bioquímico, los niveles de expresión de MMP-1 y MMP-3 y los grados de degeneración del disco (p <0.001) (27).

Yuan Hy y cols también encontraron que las frecuencias de los genotipos de mutación MMP-3 y VDR-Apa en casos de degeneración del disco lumbar fueron significativamente mayores que las de los controles (OR = 1.96; 95% IC = 1.33–2.89 y 1.70; IC 95% = 1.15–2.51 respectivamente), mientras que no se observaron diferencias significativas para la distribución de la variante de genotipo VDR-Taq.

Dos alelos de mutación (5A de MMP-3 y A de VDR-Apa) y la flexión / torsión actuaron sinérgicamente para aumentar el riesgo de la degeneración de disco lumbar (Índice de sinergia= 2.91 y 2.35, respectivamente, p <0.05).

Además, la interacción sinérgica entre mutación el alelo 5A de MMP-3 y la vibración de todo el cuerpo hicieron del riesgo de degeneración del disco lumbar mucho más alto que

cada factor que actúa solo (Índice de sinergia = 13.27,  $p < 0.05$ ). La sinergia de las interacciones entre genotipos de mutación también fueron analizados, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (22).

Ali Saberi y cols hallaron una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo MMP-3 y la DDL ( $p < 0.001$ ) donde el homocigoto CC estaba asociado con un mayor riesgo de DDL en comparación con el genotipo AA (OR = 5.25; IC 95% = 2.82-9.77,  $p < 0.001$ ), no se encontró asociación significativa del polimorfismo MMP-1 con la degeneración del disco ( $p = 0,95$ ) y no se encontró tampoco una relación entre la gravedad de la degeneración de disco intervertebral y los genotipos de MMPs-1 y 3 ( $p = 0.690$ ,  $p = 0.931$ , respectivamente) (24).

NH Zawilla y cols, también encontraron que la frecuencia de los genotipos de mutación de MMP3 (5A6A y 5A5A) y los genes VDR (GT y TT) fueron significativamente mayor en casos de DDL que los controles. Más de la mitad de los casos DDL llevaban el genotipo de mutación 5A6A en comparación con el 35% de los controles (OR = 2.143, IC 95% 1.083–4.239), 17.8% de los casos portó la mutación genotipo 5A5A en comparación con el 5% del control (OR = 4.13, IC 95% 1.13–1.082).

El genotipo 6A6A parece comportarse como protector para la columna lumbar, con una marcada diferencia significativa entre casos (24/84, 28.6%) y controles (36/60, 60%) (OR = 0.267, IC 95% 0.132–0.537). La frecuencia del Alelo 6A en los casos fue del 56% (47/84) y en los controles 77% (46/60) ( $p = 0.01$ ), con un OR 0.387 (IC 95% 0.185–0.808). La frecuencia del alelo mutante 5A en los casos fue 44% (37/84) y en los controles 23% (14/60) ( $p = 0.01$ ), con un OR 2.587 (IC 95% 1.238-5.406).

Más de la mitad (57.1%) de los casos de DDL llevaban el genotipo mutante GT comparado con el 36.7% de los controles (OR = 2.303, IC 95% 1.167–4.546). Y más de 22,6% de los casos portaba el genotipo mutante TT en comparación con el 6,7% de los controles (OR = 4,13; IC del 95% 1.13–1.082). Se encontró una marcada diferencia de los casos y los controles en cuanto a la frecuencia del genotipo GG (20.2 y 56.7% respectivamente,  $p = 0.0001$ ), el genotipo GG parece ser protector para columna lumbar (OR = 0.194, IC 95% 0.93–0.406).

La frecuencia del alelo G en los casos fue del 49% (41/84) y en los controles 75% (45/60) ( $p = 0.002$ ). con un OR 0.318 (IC 95% 0.154-0.656), mientras la frecuencia del alelo mutante T en los casos fue de 51%, y en los controles 25% ( $p = 0.002$ ) con un OR 3.146 (IC 95% 1.525–6.491) (25).

Yuan Hy y cols, en el año 2010 en china tuvieron como objetivo explorar la interacción sinérgica entre MMP-3, polimorfismos del gen (receptor de vitamina D) RVD y factores de riesgo ocupacional en la degeneración del disco lumbar, encontrando como resultados que la flexión / torsión, la vibración de todo el cuerpo, la carga elevada de trabajo físico, los alelos 5A de MMP-3 (6A5A / 5A5A) y A de RVD -Apa (AA / Aa) se

asociaron significativamente con la DDL (OR = 4.06, 8.96, 5.46, 1.96 y 1.70, respectivamente,  $p=0.05$ ). También hubo interacciones sinérgicas entre el genotipo 5A de mutación de MMP-3 y la exposición a la vibración de todo el cuerpo, entre el genotipo 5A de mutación de MMP-3 y la flexión / torsión, y entre el genotipo A de mutación de VDR- Apa y la exposición a la vibración de todo el cuerpo (Índice de sinergia: 13.27, 2.91 y 2.35 respectivamente,  $p=0.05$ ) (28).

En el estudio de Virtanen, I. M., y cols el cual se realizó en población masculina finlandesa, expuesta y no expuesta a vibración de cuerpo completo, asociada a diferentes polimorfismos de los componentes de la matriz extracelular de los discos intervertebrales, se resalta la inserción/delección de un nucleótido en el gen de la Metaloproteinasa-3 (MMP-3), la variante genética de la IL1A C-889T y su relación con la degeneración del disco intervertebral, con resultados obtenidos que muestran que la vibración de cuerpo completo es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades de los discos intervertebrales frente a la expresión génica de la IL1A C-8897T respecto a los otros polimorfismos estudiados ( $p= 0.001$ ) (29).

Michele C. Battié y cols en su estudio publicado 2009 encontraron una influencia sustancial de la herencia en la degeneración del disco lumbar y la identificación de las primeras formas genéticas asociadas con la degeneración del disco. Por el contrario, a pesar de la extraordinaria discordancia entre hermanos gemelos en condiciones de carga física ocupacional y de tiempo libre durante la edad adulta, se observó un efecto sorprendentemente pequeño sobre la degeneración del disco. Los estudios sobre los efectos del tabaquismo en gemelos con gran discordancia en la exposición al tabaquismo demostraron un aumento en la degeneración del disco asociada al mismo, aunque este efecto fue poco significativo. No se encontró evidencia que sugiera que la exposición a la vibración de todo el cuerpo a través de vehículos motorizados conduzca a una degeneración acelerada del disco en estos estudios (30).

En el estudio de Kanna, R, del 2017 se muestra que la expresión del polimorfismo rs17099008 perteneciente a la MMP-20 tuvo un valor de  $p=0.03$  en la relación de la aparición de alteraciones vasculares y óseas (tipo I y tipo II) (31). Hubo una correlación significativa entre la expresión de MMP-3 y ambos niveles de degeneración histopatológica y grados de MRI ( $p = 0.001$ ) (29).

A continuación, se presenta la tabla resumen de los artículos incluidos en la revisión de alcance.

Autores / año	País	Tipo estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características Población/ Región	Resultados
Jiang Hua y Cols. (2017)	China	Casos y controles	130 casos 210 controles	Validar la asociación entre polimorfismo de un solo nucleótido y patologías específicas de la columna lumbar en quienes se tuvo en cuenta su labor específicamente en lo relacionado con actividad física y exposición a vibraciones.	Pacientes con DDL, trabajadores, chinos.	Con respecto al polimorfismo ADAMTS5 rs 162509 de la metaloproteinasa, la frecuencia del alelo de riesgo (alelo G) del total de casos fue significativamente diferente al de los controles quienes no tenían exposición laboral (OR = 1,38; IC del 95%: 1,13 - 1,69; p = 0,001). Consistentemente, la distribución del alelo mostró una frecuencia más alta del alelo G en los pacientes con hernia de disco (OR = 1.58; IC del 95%: 1.20 - 2.09; p = 0.001, ajustado p = 0.004).
Canbay Suat y Cols. (2010)	Turquía	Casos y controles	42 pacientes	Analizar la expresión de MMP-3, la clasificación de la MRI y las alteraciones histopatológicas del DIV para correlacionar entre sí con la edad, el género y la duración del dolor lumbar de los pacientes que se habían sometido a cirugías por HDL.	Pacientes con signos de hernia de disco lumbar.	En cuanto a los cambios histopatológicos no hubo una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con género y duración de dolor (p> 0.05). Sin embargo, sí mostró una correlación significativa entre la edad, la expresión de MMP-3 y la clasificación de MRI entre los cambios degenerativos histopatológicos (p = 0.001)
Zhang Y y Cols. (2013)	Beijing	Casos y controles	1008 pacientes con DDL y 906 controles	Determinar si el polimorfismo -735 C / T del gen de metaloproteinasa de matriz 2 (MMP 2) está asociado con el riesgo y la gravedad de la hernia discal.	Pacientes con DDL, trabajadores, chinos.	Se demostró que el MMP-2 se asoció con LDD en la población. La frecuencia del genotipo MMP-2 -735CC fue significativamente mayor en pacientes con LDD que en la población sana. Sujetos con el genotipo CC tuvieron un riesgo aumentado de casi 2.5 veces de LDD en comparación con el genotipo TT.

Eser B y Cols. (2016)	Bali	Casos y Controles	100 individuos	Identificar la posible correlación entre los polimorfismos en la MMP-1 y MMP-3 y sus niveles de expresión de proteína correspondientes en tejidos de disco obtenidos de pacientes con HDL mediante análisis bioquímicos e inmunohistoquímicos.	Pacientes con hernia lumbar sin antecedente de exposición a trabajo pesado, vibración o tabaquismo.	Se detectó una asociación entre el producto bioquímico, los niveles de expresión de MMP-1 y MMP-3 y los grados de degeneración del disco ( $P < 0.001$ ). Un análisis de los niveles de expresión de MMP-1 y MMP-3 en comparación con la parte histológica y los puntajes radiológicos revelaron una correlación positiva entre los grados radiológicos y las expresiones bioquímicas e inmunohistoquímicas de MMP-1 y MMP-3.
Yuan H. y Cols. (2010)	Shanghai, China.	Casos y controles	178 casos y 284 controles.	Investigar los factores de riesgo laborales y genéticos que inducen la DDL en una población china	Pacientes chinos expuestos a vibración.	El valor OR de la vibración de todo el cuerpo alcanzó 8.96 (IC 95% = 2.47–32.49), indicando que las personas expuestas a vibraciones de todo el cuerpo eran más propensas a desarrollar degeneración del disco lumbar que aquellos sin exposición.
Jaro Karppin y Cols (2008)	Finlandia	Estudio transversal	228 trabajadores	Evaluar el trasfondo genético de las alteraciones (vasculares y óseas) de los discos intervertebrales en una cohorte ocupacional.	Trabajadores finlandeses	De los 228 sujetos, 128 (56%) fueron encontrados con cambios leves en uno o más niveles de discos, exclusivamente lesiones vasculares en 15% y lesiones óseas en 32% y en un 10% de ambas. Cuando se evaluaron las interacciones gen-gen, la IL1A (interleucina 1A) y MMP3 ambos polimorfismos se asociaron conjuntamente a cambios óseos. (OR 3.2, 95% CI 1.2– 8.5; $p = 0.038$ ). al igual que el grupo de genes de IL 1 junto con el polimorfismo de MMP3 (OR 8.14, 95% CI 1.72–38.44; $p = 0.008$ ).
Alia Saberi y	Irán	Casos y controles	130 casos 210 controles	Explorar la relación entre dos polimorfismos (MMP-1-755 T /G [rs498186] y MMP-3 A / C	Pacientes con DDL.	La DDL más frecuente se observó en el rango de edad de 31-40 años (43.2%). Se encontró asociación significativa entre el

Cols. (2017)				[rs632478]) y la DDL.		polimorfismo MMP-3 y la DDL (p <0.001). El homocigoto CC estaba asociado con un mayor riesgo de DDL en comparación con el genotipo AA (OR = 5.25; IC 95% = 2.82-9.77, p <0.001).
N. H. Zawilla y Cols. (2013)	Egipto	Casos y controles	84 casos y 60 controles	Investigar los factores de riesgo ocupacionales y genéticos que inducen la DDL, y evaluar la posible relación de los polimorfismos genéticos de MMP-3 y RVD con la severidad de EDIV en población egipcia	Pacientes diagnosticados con dolor lumbar relacionados con DDL	Se encontró que la historia familiar, lesión lumbar, fumar, tiempo sentado, flexión / torsión, carga física de trabajo, levantamiento, vibración de cuerpo completo, mutación del alelo 5A de la MMP-3 y mutación del alelo T de RVD fueron significativamente asociados con EDIV (OR = 2.9, 3.1, 2.1, 11.1, 15.9, 11.7, 8.2, 12.6, 2.5 y 3.1 respectivamente p=0.05) y en cuyos casos que se asociaron con el alelo 5A o T se presentó mayor severidad de EDIV
Yuan Hy y Cols. (2010)	China	Casos y controles	178 casos y 284 controles	Explorar la interacción sinérgica entre MMP-3, polimorfismos del gen RVD y factores de riesgo ocupacional en la DDL.	Chinos	El análisis de regresión logística no condicional mostró que la flexión / torsión, la vibración de todo el cuerpo, la gran carga de trabajo físico, los alelos 5A de MMP-3 (6A5A / 5A5A) y A de VDR-Apa (AA / Aa) se asociaron significativamente con degeneración del disco lumbar (OR = 4.06, 8.96, 5.46, 1.96 y 1.70, respectivamente, p <0.05). Hubo interacciones sinérgicas entre el genotipo 5A de mutación de MMP-3 y la exposición a la vibración de todo el cuerpo, entre el genotipo 5A de mutación de MMP-3 y la flexión / torsión, y entre el genotipo A de mutación de RVD-Apa y la exposición a la vibración de todo el cuerpo (Índice de sinergia: 13.27, 2.91 y 2.35 respectivamente, p<0.05).

lita M. Virtanen y Cols. (2008)	Finlandia	Estudio transversal	211 trabajadores	Evaluar la relación entre factores genéticos conocidos y la vibración de cuerpo completo para enfermedad sintomática del disco intervertebral en una muestra ocupacional	Trabajadores con exposición a vibración de cuerpo completo y trabajadores que no tenían exposición ocupacional a vibración de cuerpo completo.	El número de individuos pertenecientes al fenotipo IDD fue significativamente mayor en los ingenieros de trenes (42% ingenieros de trenes vs 17.5% trabajadores sedentarios $p= 0.005$ . El alelo IL1A -889T representa un factor de riesgo significativo para el fenotipo IDD (enfermedad de disco intervertebral) con una $p= 0.04$ .
Battié, M. C., y Cols. (2009)	Finlandia	Revisión narrativa	147 pares de gemelos monocigóticos y 153 dicigóticos	Encontrar la relación entre la carga hereditaria y la identificación de los primeros genes asociados con la DDL.	La selección inicial fue basada en la discordancia entre hermanos gemelos para un factor ambiental o conductual común específico	Se encontró una influencia sustancial de la herencia en la degeneración del disco. La degeneración del disco parece estar determinada en gran parte por las influencias genéticas, aunque los factores ambientales también juegan un papel importante.
Rishi Mugesh Kanna , y Cols. (2017)	India	Casos y controles	809 pacientes	Estudiar la relación de los factores genéticos en la etiología de los cambios módicos	Pacientes de origen indio, sin historia de cirugías de la columna.	La edad promedio de la población estudio ( $n=809$ ) fue $36.7\pm 10.8$ años. El cambio tipo II (alteración ósea) fue el patrón más comúnmente observado ( $n=206$ , 82%) y el polimorfismo rs2228570 de VDR ( $p=0.02$ ) y rs17099008 de MMP-20 ( $p=0.03$ ) fueron significativamente asociados.
Xu, H. Y Cols. (2014).	China	Estudio prospectivo	41 personas	Estudiar la expresión de MMP-1 y TIMP-1 en los discos lumbares de los 41 pacientes seleccionados	Pacientes sometidos a cirugía de hernia de disco lumbar.	41 pacientes que fueron sometidos a cirugía de hernia lumbar mostraron cambios en la MRI: 6 pacientes (14.6%) protrusión, 16 (39%) extrusión y 19 (46.3%) secuestación. encontraron relación entre Expresión de MMP-1 en los diferentes grupos de edad y el grado de hernia lumbar ( $p= 0.001$ ). Expresión de TIMP-1 en los diferentes grupos de edad y el grado de hernia lumbar ( $p= 0.002$ ) y la relación entre MMP-1/TIMP-1 ( $p= 0.029$ ).

## **Discusión:**

Dentro de los resultados obtenidos, se puede ver que hay evidencia tanto a favor como en contra para el desarrollo de lesiones de los discos intervertebrales asociados con la expresión de diferentes metaloproteinasas, se ha podido evidenciar que hay mayor expresión de metaloproteinasas a mayor edad, según Xu, H. y cols. encontrando una mayor relación de la MMP-1 frente a su enzima reguladora TIMP en pacientes de más de 60 años ( $p= 0.029$ ) (26).

Se reportó además, el polimorfismo de la MMP-20 rs17099008, estudiado por Rishi Mugesh Kanna y cols, se ha visto implicado en el desarrollo de alteraciones óseas (31) y que en relación con trabajos de vibración de cuerpo completo, de flexión y torsión, Yuan H. y cols. encontraron que la expresión de los alelos MMP-3 se asociaba con la degeneración del disco lumbar ( $p < 0.05$ ) (28), esto se reafirma en el estudio de N. H. Zawilla y cols. donde se asoció la historia familiar, fumar, trabajos como flexión y torsión, levantamientos y vibración de cuerpo completo con la mutación del alelo 5A de la MMP-3, los cuales fueron asociados con la degeneración de los discos intervertebrales ( $p < 0.05$ ) (25).

Dentro de los trabajos que hubo mayor asociación con degeneración del disco lumbar, Yuan H. y cols, encontraron que la exposición a vibración del cuerpo completo obtuvo un OR 8.96 (IC 95% = 2.47–32.49) para el desarrollo de degeneración del disco lumbar frente aquellos sin la exposición (22), con resultados similares en lo propuesto por Jaro Karppin y cols, donde se evaluó una muestra de trabajadores de trenes con cambios en los polimorfismos de la familia de interleucinas y MMP-3 con la aparición de alteraciones vasculares y óseas, en particular óseas (incremento de señal en T1-T2 por RMN asociado a desmielinización ósea) con un OR 8.14, 95% CI 1.72–38.44;  $p 0.008$  (23).

Alia Saberi y cols. por otro lado, encontraron que frente a la degeneración del disco lumbar, el polimorfismo de la MMP-3 rs632478 era el que más se asociaba (OR = 5.25; IC 95% entre 2.82-9.77;  $p < 0.001$ ) en un rango de edad entre los 31 a 40 años (24). Sin embargo, se considera que hace falta mayor número de estudios que den peso a la influencia de las distintas metaloproteinasas con el desarrollo de lesiones de los discos lumbares, teniendo presente, que existen otro tipo de condiciones que pueden hacer más proclive a los trabajadores o bien, porque se ha visto relacionado otro tipo de enzimas, como lo reporta Virtanen T y cols. donde relacionaron el alelo de la interleucina IL1A - 889T con el desarrollo de degeneración del disco lumbar ( $p = 0.04$ ) (29).

Muchos de los estudios se realizaron en población con patologías ya preexistentes a nivel de los discos lumbares, teniendo como limitante, el poder encontrar resultados en población trabajadora previamente sana, sin embargo, con esto se podría llegar a demostrar que la expresión de los polimorfismos de las metaloproteinasas puede llegar a ser un marcador útil y predictor para el desarrollo de patologías de los discos

intervertebrales en población trabajadora, como lo propuso Zhang Y y cols. donde se evidenció que la expresión del genotipo MMP-2 -735CC fue significativamente mayor en población trabajadora frente a pacientes sanos (10), siendo esto a su vez, un campo de acción para futuras investigaciones.

Dentro de las limitaciones del estudio se puede evidenciar que hay un bajo número de artículos destinados al estudio de las metaloproteinasas en población trabajadora, además, de no encontrar literatura en población referente a Latinoamérica, teniendo presente que pueden existir otras variables que influyen en la fisiopatología de la degeneración de los discos lumbares.

### **Conclusiones:**

Dentro de la fisiopatología de los trastornos de disco lumbar es importante tener presente las características de la labor, su intensidad y duración, como factores asociados predisponentes a tener en cuenta, ya que al igual que los DME pueden ser de etiología multifactorial (edad, sexo, lesiones previas de discos lumbares, tabaquismo), sin embargo, existe una carga genética que puede estar implicada en el desarrollo de mayor susceptibilidad al daño lumbar como lo son las expresiones genéticas de las diferentes metaloproteinasas, cuyo papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la matriz extracelular puede ahondar un nuevo camino para la prevención y categorización del riesgo en los trabajadores con exposición o daño de los discos intervertebrales. Con evidencia tanto a favor y en contra frente a la expresión génica de las metaloproteinasas, también se pudo evidenciar la presencia de otros marcadores genéticos involucrados con la aparición del daño de los discos intervertebrales, como lo son el VDR y la familia de las Interleuquinas.

Por ende se puede concluir que según las variables sociodemográficas (edad, sexo, historial familiar) las metaloproteinasas que más se han visto implicadas con el desarrollo de lesiones de los discos lumbares son la MMP-1, MMP-2 y MMP-3 y en relación al trabajo, los polimorfismos que más se asociaron fueron rs632478 y el alelo 5A de la MMP-3, además de la variante génica -735CC de la MMP-2 en trabajos relacionados con vibración de cuerpo completo y flexión/torsión.

### **Recomendaciones:**

Se recomienda el abordaje no solo en la detección de variaciones genéticas de metaloproteinasas sino de otros componentes de la matriz extracelular de los discos intervertebrales como los son la familia de Interleuquinas (IL-1) y el receptor de vitamina D (VDR) como otros marcadores genéticos de susceptibilidad en el desarrollo de patologías de los discos intervertebrales.

## Bibliografía

1. Castro-Castro GC, Ardila-Pereira LC, Orozco-Muñoz Y del S, Sepulveda-Lazaro EE, Molina-Castro CE. Factores de riesgo asociados a desordenes musculoesqueléticos en una empresa de fabricación de refrigeradores. *Rev Salud Pública*. el 1 de marzo de 2018;20(2):182–8.
2. Trastornos musculoesqueléticos - Salud y seguridad en el trabajo - EU-OSHA [Internet]. [citado el 9 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://osha.europa.eu/es/themes/musculoskeletal-disorders>
3. Muñoz C, Muñoz S, Vanegas J. Discapacidad laboral por dolor lumbar: Estudio caso control en Santiago de Chile. *Cienc Trab*. el 1 de diciembre de 2015;17:193–201.
4. Manual Seguridad ISASTUR [Internet]. [citado el 9 de octubre de 2019]. Disponible en: [https://www.isastur.com/external/seguridad/data/es/1/1\\_10\\_3.htm](https://www.isastur.com/external/seguridad/data/es/1/1_10_3.htm)
5. Bernal Espinosa D. Los factores de riesgo psicosociales relacionados con el trabajo y su relación con los trastornos musculoesqueléticos en los profesionales de enfermería de hospital: estudio CUPID [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. Universitat Pompeu Fabra; 2016 [citado el 16 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/403585>
6. Medina S, Felipe A. Prevalencia de desórdenes músculo esqueléticos en trabajadores de una empresa de comercio de productos farmacéuticos. *Rev Cienc Salud*. el 24 de mayo de 2018;16(2):203–18.
7. Factsheet 9 - Los trastornos musculoesqueléticos de origen laboral en los Estados miembros de la Unión Europea: inventario de factores socioeconómicos - Salud y seguridad en el trabajo - EU-OSHA [Internet]. [citado el 16 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://osha.europa.eu/es/tools-and-publications/publications/factsheets/9/view>
8. Tabares Neyra H, Díaz Quesada JM. Relación entre la degeneración discal, el dolor y la estabilidad lumbar: Degeneración discal. *Rev Cuba Ortop Traumatol*. diciembre de 2015;29(2):0–0.
9. Patogenia, cuadro clínico y diagnóstico imagenológico por resonancia magnética de las hernias discales [Internet]. [citado el 16 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015000300012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000300012)
10. Zhang Y, Gu Z, Qiu G. Association of the polymorphism of MMP2 with the risk and severity of lumbar disc degeneration in the Chinese Han population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. julio de 2013;17(13):1830–4.
11. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of Age-Related Changes in Lumbar Intervertebral Discs: 2002 Volvo Award in Basic Science. *Spine*. el 1 de diciembre de 2002;27(23):2631.
12. Ashton-Miller JA, Schmatz C, Schultz AB. Lumbar disc degeneration: Correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine*. el 1 de enero de 1988;13(2):173-173–8.
13. González Jemio F, Mustafá Milán O, Antezana Arzabe A. Alteraciones Biomecánicas Articulares en la Obesidad. *Gac Médica Boliv*. 2011;34(1):52–6.
14. Tabares Neyra H, Díaz Quesada JM. Relación entre la degeneración discal, el dolor y la estabilidad lumbar: dolor. *Rev Cuba Ortop Traumatol*. junio de 2015;29(1):74–86.
15. Bogduk N. Degenerative joint disease of the spine. *Radiol Clin North Am*. julio de

2012;50(4):613–28.

16. D. Scott Kreiner DS, Hwang S, John Easa, K Resnick D, Jamie Baisden, MD, Shay Bess, MD, et al. Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care, Diagnosis and Treatment of Lumbar Disc Herniation with Radiculopathy. Copyright © 2012 North American Spine Society. (North American Spine Society (NASS)):300.
17. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson A, Blood E, Herkowitz H, et al. Surgical versus Non-Operative Treatment for Lumbar Spinal Stenosis Four-Year Results of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine*. el 15 de junio de 2010;35(14):1329.
18. Gibson JA, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005 [citado el 16 de octubre de 2019];(2). Disponible en:<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001352.pub2/abstract>
19. (PDF) Matrix metalloproteinases—An overview [Internet]. ResearchGate. [citado el 18 de octubre de 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/228905121\\_Matrix\\_metalloproteinases-An\\_overview](https://www.researchgate.net/publication/228905121_Matrix_metalloproteinases-An_overview)
20. Jiang H, Yang Q, Jiang J, Zhan X, Xiao Z. Association between COL11A1 (rs1337185) and ADAMTS5 (rs162509) gene polymorphisms and lumbar spine pathologies in Chinese Han population: an observational study. *BMJ Open* [Internet]. el 4 de junio de 2017 [citado el 18 de octubre de 2019];7(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623369/>
21. Canbay S, Turhan N, Bozkurt M, Arda K, Caglar S. Correlation of matrix metalloproteinase-3 expression with patient age, magnetic resonance imaging and histopathological grade in lumbar disc degeneration. *Turk Neurosurg*. 2013;23(4):427–33.
22. Yuan H-Y, Tang Y, Liang Y-X, Lei L, Xiao G-B, Wang S, et al. Matrix Metalloproteinase-3 and Vitamin D Receptor Genetic Polymorphisms, and Their Interactions with Occupational Exposure in Lumbar Disc Degeneration. *J Occup Health*. el 16 de diciembre de 2009;0912140108–0912140108.
23. Karppinen J, Daavittila I, Solovieva S, Kuisma M, Taimela S, Natri A, et al. Genetic factors are associated with modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies. *Spine*. el 15 de mayo de 2008;33(11):1236–41.
24. Saberi A, Salehi Z, Naderinabi B, Ansari SH, Mashayekhi S. Genetic Dimension of Intervertebral Disc Degeneration: Polymorphism of Matrix Metalloproteinase 1 and 3 in the North Iranian Population. *Turk Neurosurg*. 2018;28(3):447–53.
25. Zawilla NH, Darweesh H, Mansour N, Helal S, Taha FM, Awadallah M, et al. Matrix metalloproteinase-3, vitamin D receptor gene polymorphisms, and occupational risk factors in lumbar disc degeneration. *J Occup Rehabil*. junio de 2014;24(2):370–81.
26. Xu H, Mei Q, He J, Liu G, Zhao J, Xu B. Correlation of Matrix Metalloproteinases-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 with Patient Age and Grade of Lumbar Disk Herniation. *Cell Biochem Biophys*. el 1 de julio de 2014;69(3):439–44.
27. Eser B, Eser O, Yuksel Y, Aksit H, Karavelioglu E, Tosun M, et al. Effects of MMP-1 and MMP-3 gene polymorphisms on gene expression and protein level in lumbar disc herniation. *Genet Mol Res GMR*. el 9 de septiembre de 2016;15(3).
28. Yuan H-Y, Tang Y, Lei L, Xiao G-B, Liang Y-X, Wang S, et al. [Synergistic interaction

between MMP-3, VDR gene polymorphisms and occupational risk factors on lumbar disc degeneration]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis. mayo de 2010;28(5):334–8.

29. Virtanen IM, Karppinen J, Taimela S, Ott J, Barral S, Kaikkonen K, et al. Occupational and Genetic Risk Factors Associated With Intervertebral Disc Disease. Spine. el 1 de mayo de 2007;32(10):1129.
30. Battié MC, Videman T, Kaprio J, Gibbons LE, Gill K, Manninen H, et al. The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration. Spine J Off J North Am Spine Soc. febrero de 2009;9(1):47–59.
31. Kanna RM, Shanmuganathan R, Rajagopalan VR, Natesan S, Muthuraja R, Cheung KMC, et al. Prevalence, Patterns, and Genetic Association Analysis of Modic Vertebral Endplate Changes. Asian Spine J. agosto de 2017;11(4):594–600.