



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION
ESPECIALIDAD EN:

ORTOPEDIA

Micoplasmosis y factores de riesgo en niños con displasia del
desarrollo de cadera

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

ORTOPEDIA

P R E S E N T A:

DR. JULIO CÉSAR TORRES QUINTANA

PROFESOR TITULAR

DR. JUAN ANTONIO MADINAVEITIA VILLANUEVA

ASESORES

DR. ANTONIO REDÓN TAVERA

DR. SAÚL RENÁN LEÓN HERNANDEZ

DRA. CINDY RODRÍGUEZ BANDALA



MEXICO, D.F., AGOSTO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE POSTGRADO Y EDUCACION CONTINUA

DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DR. JUAN ANTONIO MADINAVEITIA VILLANUEVA
PROFESOR TITULAR

DR. ANTONIO REDÓN TAVERA
ASESOR CLÍNICOS

DR. SAÚL RENÁN LEÓN HERNANDEZ
ASESORES DE TESIS Y METODOLÓGICO

DRA. CINDY RODRÍGUEZ BANDALA
ASESORES DE TESIS Y METODOLÓGICO

COLABORADORES

DR. JULIO GRANADOS MONTIEL

DR. CARLOS LANDA SOLIS

DRA. CARMINA ORTEGA SANCHEZ

ENFERMERA CARMEN

ENFERMERA ANA LILIA

ÍNDICE

Introducción	1
Justificación	7
Planteamiento del problema	7
Hipótesis	7
Objetivos	8
Metodología	8
Resultados	13
Discusión	22
Conclusiones	25
Bibliografía	26

INTRODUCCIÓN

La displasia de desarrollo de cadera es una enfermedad la cual ha sido estudiada desde el siglo V a.C, con Hipócrates. La definición ha sufrido desde su aparición diferentes cambios en relación al estudio de la entidad a través de los años.

La displasia de desarrollo de cadera se define como: *Amplio espectro de desórdenes patológicos, clínicos y radiológicos, que incluyen desde la cadera inestable a la franca e irreductible luxación.* (1)

Dentro de la definición de DDC se tendrá que realizar el diagnóstico clínico y radiológico, definiendo radiológicamente la displasia de la cadera como la osificación del techo acetabular, la cual no avanza, persistiendo elevado (índice acetabular) por arriba de 30° al momento del nacimiento y definiendo la cadera luxada o subluxada dependiendo del desplazamiento lateral e inferior mediante una bisectriz a 45°; mediante el centraje concéntrico de Fernández. (2)

La importancia que ha tenido y que sigue teniendo este padecimiento radica en la cantidad e importancia de secuelas de conlleva el desarrollo de esta patología.

La DDC luxada se considera un problema de salud nacional, ya que en caso de no detectarla oportunamente mediante la exploración intencionada, al momento del nacimiento, el recién nacido queda en situación de morbilidad potencial por dicha cadera. El pediatra, el neonatólogo, la enfermera, el obstetra, el ortopedista y todo aquél profesional de la salud relacionado con la atención de recién nacidos y lactantes debe sospechar intencionadamente la presencia de la luxación. Todo caso que no se diagnostique al nacimiento quedará comprometido al riesgo de un diagnóstico tardío y a las eventualidades de tratamientos diversos, con las complicaciones esperadas de cualquier método y finalmente el desenlace de artrosis temprana, es decir durante la tercera o cuarta décadas de la vida.

La frecuencia de DDC en la población mexicana es de 2:1000 RNV. Significaría que la cifra probable de casos nuevos por año sería de alrededor de unos 6000 a nivel nacional. Sin embargo el registro de la Secretaría de Salud es

de alrededor de 1400 casos anuales, pero no como cifra epidemiológica, sino como egresos hospitalarios por tratamiento de la cadera luxada.

Las frecuencias reportadas por diversos autores varían según los grupos étnicos, siendo hasta 40 x 1000 recién nacidos vivos (RNV) en Lapones y hasta 30 x 1000 en tribus americanas y esquimales, 10 x 1000 en el Reino Unido y 2 x 1000 en México. (3)

La etiología nunca ha sido del todo clara, y desde el inicio del estudio de esta patología; todo se ha explicado mediante hipótesis.

En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Perinatología en 1993, se señala que en México no existe información acerca de la incidencia y los factores de riesgo que inciden causalmente en la displasia de la cadera, mencionando solo un estudio prospectivo a ocho meses, de la frecuencia de displasia en neonatos; este estudio reportó una frecuencia del 20% con predominio del sexo femenino (67.7%), con el antecedente de presentación pélvica en 15.2% y oligohidramnios en 11.6%; siendo la cadera izquierda la más afectada (44.4%). (4)

Dependiendo de la literatura revisada se encontrará que los factores de riesgo asociados a la DDC que se consideran como predisponentes, incluirán el género femenino, que predomina en 8 de cada 10 casos clínicos estudiados, el lado izquierdo con un 60% y una tendencia familiar, que presupone un riesgo 12 veces mayor cuando hay antecedentes dentro de una misma familia (Stevenson y col.) (5)

Otros factores ambientales intrauterinos son: la presentación pélvica, el oligohidramnios, la macrosomía fetal y la presencia de hormonas relaxinas maternas, que se trasladan a la circulación fetal y reblandecen temporalmente las articulaciones del neonato.

Como factores ambientales extrauterinos se señala la extensión de las piernas y la tracción podálica al nacimiento y el modo de cobijar o envolver al niño, así como su modo de transportarlo. Si por ejemplo el niño es cubierto en forma longitudinal, una cadera que era sólo potencialmente luxable o inestable, puede migrar fuera del acetábulo.

Agarwal et al reporta un incremento en la incidencia de 3 a 5 veces por arriba de lo normal cuando ya hay un descendiente con DDC; por otra parte un 34% de probabilidad de este padecimiento en productos de embarazos gemelares homocigotos y de 3-4% en heterocigotos. (6)

Bache y colaboradores (7) fueron de los primeros investigadores en subrayar que en la mayoría de los casos de DDC no se identifican factores de riesgo tradicionalmente descritos asociados a la enfermedad, principalmente en estudios descriptivos de series de casos. Shipman, haciendo referencia al trabajo de Bache y colaboradores, especifica que sólo en 10%-27% de los casos se identifican dichos factores, tales como: sexo femenino, raza blanca, primogestación, presentación pélvica, gemelaridad, edad de la madre menor a 18 o mayor a 35 años, producto macrosómico > 4 k, oligohidramnios, parto vaginal e historia familiar de DDC que, en otro plano, este último factor, condujo a subrayar la probable implicación de factores genéticos y hereditarios específicos. Además observó que en pacientes los cuales se encuentran expuestos a los factores de riesgo antes mencionados solamente del 1% al 10% presenta DDC. (8,9)

No obstante, después del uso rutinario del ultrasonido diagnóstico y la mejora en el rigor metodológico y la calidad de los estudios de investigación al incorporar diseños de casos-contróles, sólo sexo femenino y polimorfismos del gen ASPN con un aumento de repeticiones en los alelos D13 y disminución del D14 han resultado consistentemente asociados a DDC.

Por otra parte, Redón Tavera y colaboradores (10, 11) en tres series de casos incidentalmente identificaron 89% de casos de DDC positivos a micoplasmosis en la articulación de la cadera (detectados por microscopía electrónica, cultivo y reacción de polimerasa en cadena), lo que constituye una prevalencia significativamente mayor a la de cualquier factor de riesgo descrito tradicionalmente en DDC y contrasta con el 0.0%-2.0% de micoplasma positivos en niños aparentemente sanos.

El hallazgo obtenido por el Dr. Redón y colaboradores podría explicar el desarrollo de displasia de cadera por la presencia de micoplasmas en el techo acetabular, los cuales competirían por los nutrientes del cartílago, impidiendo su correcta osificación y manteniendo el nivel de osificación del techo acetabular muy por arriba de lo deseable. (12)

Los siguientes son los resultados de las tres series del trabajo anteriormente mencionado.

- Primer estudio: 15/19 casos (78%)
- Segundo estudio: 5/5 casos (100%)
- Tercer estudio: 15/15 casos (100%)

Diversos artículos hacen referencia al metabolismo competitivo del *Mycoplasma* por los nutrientes a expensas del cartílago articular de la cadera en animales. Inclusive hay patologías en pavos, el síndrome 65, el cual consiste en una condrodistrofia producida por *Mycoplasma galisepticum* o *Mycoplasma iowae* o una poliartropatía relacionada a *Ureaplasma diversum* ocasionando abortos en fetos bovinos.

En un artículo recientemente publicado en una revista de investigación veterinaria señala que el *Mycoplasma synoviae* induce la sobrerregulación de genes apoptóticos, aumentando de esta manera la secreción de óxido nítrico y ocasionando apoptosis en condrocitos de pollos infectados.

En este estudio se observó que el *Mycoplasma synoviae* disminuía el metabolismo respiratorio del condrocito, además de cambios descritos como “vaciamiento” celular, condensación citoplasmática que lleva a la formación de invaginaciones en la membrana celular; y aunado a un aumento de la transcripción de genes pro-apoptóticos, aumento en la producción de óxido nítrico, activación de la caspasa 3 e inactivación mitocondrial determinarían por lo tanto la muerte celular del condrocito. (13)

Inclusive en el estudio previamente mencionado se contrasta la acción de un agente apoptótico ya conocido, el 5-Fluoruracilo, con la acción del *Mycoplasma* en condrocitos de pollo a las 24 y 72 horas. Obteniendo resultados similares, con

disminución de la respiración celular, cambios morfológicos antes mencionados, formación de vesículas en la membrana celular y sobreexpresión de genes proapoptóticos.

El conocimiento de la historia natural de la enfermedad nos orienta a la necesidad intervenir tempranamente como profesionales de la salud. Se sabe que el 10% de todos los reemplazos totales de cadera se adjudican a la misma.

Las luxaciones completas de cadera llegarán a tener poca pérdida de funcionalidad. Trabajos realizados por Walker; señalan que el desarrollo de un neoacetábulo será un factor pronóstico favorecedor a diferencia de una cadera con subluxación. De hecho, un falso acetábulo sufrirá cambios degenerativos muy similares a los de una cadera normal.

A diferencia de las caderas luxadas, los pacientes portadores de caderas subluxadas desarrollan cambios artrósicos para la tercera o cuarta décadas de la vida. Esto se explica por la distribución de las cargas articulares en superficies reducidas. (14)

Entre menor sea la edad que se alcance la congruencia articular; mejores serán las probabilidades de remodelación del acetábulo. Holroyd observó que hay diversidad de opiniones con respecto a cuándo intervenir para la reducción de la cadera. Unos autores señalan que el mejor momento de realizarla es esperar hasta la aparición del núcleo de osificación; dado que si se realiza antes de la aparición de este habrá mayor riesgo de ocasionar una necrosis avascular.

La mayor remodelación del acetábulo se llevará a cabo en los 3 años siguientes a la reducción. Siendo la edad del paciente al momento de la reducción, un factor pronóstico crítico. La intervención posterior a los 18 meses de edad, señala Salter, no asegura la correcta remodelación acetabular. (15)

Los tratamientos de esta patología han sido ampliamente discutidos en la literatura mundial, iniciando con tratamientos conservadores consistentes en inmovilización de la cadera en posiciones seguras como es el arnés de Pavlik en nuestro medio, descritas por el autor desde 1946 en Checoslovaquia; en caderas en cuales es posible la reducción manualmente. Observando hasta 95% de éxito

para la reducción y disminuyendo hasta un 0.3% la frecuencia de necrosis avasculares de cadera.

Después de que los métodos cerrados han fallado o están contraindicados se desarrollaron técnicas quirúrgicas para la reducción de la cadera y así evitar las complicaciones antes mencionadas.

La reducción cerrada con o sin uso de medio de contraste; este último con el riesgo de ocasionar una reacción anafiláctica o una artritis séptica; con la inmovilización posterior con aparatos de yeso o fibra de vidrio por periodos prolongados.

Reducciones abiertas serán utilizadas cuando los métodos cerrados han fracasado, las osteotomías pélvicas con o sin osteotomías femorales en pacientes mayores en los cuales la remodelación acetabular ya ha terminado.

A pesar de los avances en el entendimiento de esta patología; la necrosis avascular permanece como una de las complicaciones más frecuentes y serias; dependiendo del autor que la mencione el intervalo es amplio; siendo de un 0% a un 73%.

Las principales secuelas de la displasia en el desarrollo de la cadera son el acortamiento de la extremidad, la claudicación, escoliosis, dolor, deformidades de la rodilla, desgaste temprano de la cadera contralateral y las limitaciones de movimiento.

Chávez y colaboradores señalan la importancia de esta patología en el medio sociocultural de los pacientes, teniendo implicaciones psicosociales; las cuales repercutirán en el desempeño escolar de los niños. (16,17)

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de DDC oscila entre uno y siete casos por mil nacidos vivos, pero dependiendo de la fuente que se consulte ésta puede variar hasta 40 a 90 por mil en algunas comunidades.

Como ya se ha mencionado con anterioridad en México no existen cifras confiables y actualizadas de incidencia y prevalencia. Estudios poco actualizados ubican la incidencia en 2 x 1000 RNV y el más actual de 8 meses de seguimiento reportó una incidencia de 20% de DDC dentro de una unidad hospitalaria.

La enfermedad es progresivamente discapacitante con altos costos de atención en etapas avanzadas y mayores probabilidades de complicaciones posquirúrgicas; en DDC con luxación las complicaciones pueden llegar hasta 95% con una media de 34% de nuevas cirugías por reluxación. Por lo que el diagnóstico y las intervenciones tempranas son ideales y, en caso de resultar cierto que la DDC tiene un origen infeccioso por Mycoplasmas, se podrían instaurar programas terapéuticos antimicrobianos y preventivos de largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce cuál es la tasa de positividad de factores de riesgo tradicionalmente descritos en los casos de DDC con micoplasmas comparados con niños sin DDC en los cuáles también se desconoce la tasa de positividad a micoplasmas.

HIPÓTESIS

- **H1.** El Mycoplasma es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de displasia de desarrollo de cadera
- **Ho.** No se encontraran diferencias entre factores de riesgo para DDC y la tasa de infección por micoplasmosis entre los niños con DDC y los controles sanos

OBJETIVOS

- General.

Efectuar un estudio comparativo con niños sin DDC para identificar factores de riesgo descritos tradicionalmente en una muestra de niños con DDC estudiados y atendidos en el INR en el periodo comprendido de febrero 2006 a julio de 2011, y en los que el 89.0% de 39 casos han resultado positivos a infección por micoplasma en la articulación de la cadera.

- Específico.

Conocer la frecuencia de micoplasmosis en una muestra de niños sin DDC de similar edad y sexo que los casos estudiados en el INR.

Efectuar un análisis estratificado entre casos-controles para determinar las posibles diferencias entre los grupos.

METODOLOGIA

Diseño del estudio:

- Estudio retrospectivo
- Transversal
- Observacional
- Casos y controles

Descripción del universo de trabajo

Fueron elegibles para controles todos niños atendidos en el servicio de ortopedia pediátrica del INR que se encontraban hospitalizados.

CASOS DDC	CONTROLES SIN DDC
<p>Los casos fueron seleccionados a partir de ingresar al protocolo de búsqueda de micoplasma que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operados de cadera • Edad de 1 años 6 meses a 8 años 10 meses • Ambos sexos • Expedientes completos para las variables de interés • Con resultados (positivos o negativos) de micoplasmosis confirmada por microscopía electrónica, cultivo o PCR. • Firma de Consentimiento informado por padres o tutores. 	<p>Los controles fueron seleccionados al azar y pareados por edad y sexo del total de niños atendidos por DDC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad de 1 año 6 meses a 8 años 10 meses (pareados). • Ambos sexos (pareados) • Con expedientes completos para las variables de interés. • Sin DDC • Firma de Consentimiento Informado por padres o tutores para aceptar toma de muestra sanguínea para búsqueda de reacción a micoplasmosis.

- Criterios de inclusión

Pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Rehabilitación con muestras positivas para Mycoplasma, confirmadas por cultivo, microscopía electrónica o PCR.

Pacientes sin displasia de desarrollo de cadera, ingresados al servicio de ortopedia pediátrica del INR.

- Criterios de eliminación

Los controles cuyas muestras serológicas fueran contaminadas durante la toma o el procesamiento para el análisis en búsqueda de micoplasmosis.

- Criterios de exclusión

Pacientes que declinaron participar en el estudio

Tamaño de muestra

- 22 niños con cultivos positivos para Mycoplasma en cadera; estudiados mediante PCR, microscopía electrónica o cultivo.
- 20 niños sanos controles, ingresados en el servicio de ortopedia pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Descripción de las variables de estudio y sus escalas de medición

- Fueron consignados como **variables independientes** los factores de riesgo:
 - Sexo del producto
 - Raza
 - Número de gesta
 - Semanas
 - Presentación
 - Gemelaridad
 - Edad de la madre al nacimiento del hijo en estudio
 - Peso
 - Oligohidramnios
 - Vía de nacimiento
 - Historia familiar de DDC
 - Micoplasmosis
- **Variables dependientes**
 - DDC

Recolección y registro de datos: se seleccionaron al azar 20 controles pareados por edad del servicio de ortopedia pediátrica (INR). Por restricciones éticas, no fue posible obtener muestras de cartílago articular de cadera en estos niños sin DDC, sin embargo bajo consentimiento informado a todos les realizó análisis de sangre por PCR anidada para identificar la presencia de micoplasma, y por restricciones presupuestales, se eligieron aleatoriamente 6 de los 22 casos con DDC para practicarles el estudio de PCR anidada en sangre. Una vez extraída la sangre, esta se envió al Laboratorio de biología molecular del INR para la extracción de ADN genómico y posteriormente se corrieron las muestras en el laboratorio del CINVESTAV para la detección de 20 especies diferentes de Micoplasma a través de una PCR anidada.

Metodología de procesamiento de muestras:

EXTRACCIÓN DE DNA GENÓMICO

La obtención de ADN genómico se realizó mediante el Kit de extracción de ADN “Midi Kit” de QIAGEN a partir de 2 ml de sangre que se colocó en un tubo con EDTA y se procedió a realizar la siguiente técnica: Se colocaron en un tubo de centrifugado de 15 ml, 200 microlitros de proteasa QIAGEN, posteriormente se le agregaron 2 ml de sangre para mezclar con 2.4 ml de buffer AL y mezcló con vortex 5 seg por 3 veces (esto sin agregar el buffer y la proteasa solas). Se incubaron 10 minutos a 70°C. Después se agregaron 2 ml de etanol al 96-100% y se mezcló en el vortex, se retiró la mitad de la solución obtenida y se colocó en la columna del QIAMP Midi, con cuidado de no derramarla en los bordes de la columna; se tapó y centrifugó a 3000 RPM por 3 minutos. El siguiente paso consistió en retirar la columna del QIAMP Midi, se retiró el sobrenadante y se colocó nuevamente la columna en el tubo de 15 ml de centrifugado; se colocó la otra mitad de la solución obtenida en la columna y se centrifugó de igual manera. Subsecuentemente, se removi6 la columna, se retir6 el sobrenadante y se coloc6 nuevamente la columna en el tubo de centrifugado para posteriormente agregar 2 ml de buffer AW1 a la columna sin derramar el contenido, se procedió a centrifugar a 5000 RPM por 1 minuto, se agregaron 2 ml de buffer AW2 a la columna sin derramar el contenido y se centrifugó a 5000 RPM por 15 minutos. Posteriormente se colocó la columna en un tubo limpio de centrifugado y desechó el primer tubo con el sobrenadante, se agregaron 300 microlitros de buffer AE, se equilibró a temperatura ambiente; se colocó con una pipeta la solución en la columna y se tapó. Se incubó a temperatura ambiente por 5 minutos y después se centrifugó a 4500 RPM por 5 minutos. Por último se cuantificó el volumen y la pureza del ADN extraído con el espectrofotómetro GeneQuant pro.

PCR ANIDADA

Mediante técnica de PCR anidada para la identificación de Mycoplasma se utilizó el “PCR Mycoplasma Detection Set” (Takara, #6601, Shiga, Japón). Inicialmente se amplificó el ADN entre la subunidad 16S y 23S con RNA ribosomal utilizando un primer anteverso (5'-ACACCATGGGAGCTGGTAAT-3') y un primer reverso (5'-CTTCATCGACTTTCAGA-CCCAAGGCAT-3'). Posteriormente la segunda corrida de PCR anidado se realizó utilizando un primer anteverso (5'-GTTCTTTGAAAAGTGAAT-3') que hibridó con una secuencia conservada en la región espaciadora y un primer reverso (5'-GCATCCACCAAAAAGTCT-3') que hibridó en la subunidad 23S de RNA ribosomal. Dependiendo de las diferentes especies de Mycoplasma, las longitudes de los primeros productos de obtención con la primera corrida de PCR fueron entre 369 a 681 pares de bases, y para la segunda PCR tuvieron de 145 a 237 pares de bases de longitud. Para cada línea celular, 200-900 ng de ADN extraído se utilizó para cada identificación mediante PCR. Controles negativos se incluyeron en cada PCR para asegurar la ausencia de contaminación de las muestras. Se utilizó una polimerasa (Takara, #R001A) y un termociclador (Applied Biosystems GeneAmp PCR System 9700; Perkin Elmer Applied Biosystems, Weiterstadt, Germany). Los productos de las reacciones en cadena de polimerasa se analizaron utilizando una electroforesis con gel de agarosa (1.5% al 2% para la primera y segunda corridas, respectivamente) y tiñendo con bromuro de etidio.

Análisis Estadístico

Se determinaron medias y desviaciones estándar. Se calculó la distribución de las variables con la prueba de Smirnov-Kolmogorov, se compararon los resultados utilizando la U de Mann-Whitney, test exacto de Fisher, Odds Ratio (OR) con un análisis estratificado de Mantel-Haenszel (MH). Se procesó la información con el software SPSS v19. Se tomó como significancia estadística a un valor de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Se estudiaron 42 pacientes, 22 pacientes portadores de displasia del desarrollo de cadera (52.4%) y 20 pacientes sanos (47.6%), los cuales fueron capturados en el servicio de ortopedia pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación, la media de la edad de estos grupos fue de 4.8 ± 2.3 (casos) y 4.7 ± 3.0 (controles) sin diferencia estadística entre ambos ($p=0.7$).

Del total de pacientes (tanto casos como controles), 24 fueron mujeres correspondiendo al 57.1%, 18 fueron varones correspondiendo al 42.9% restante. En cuanto a los factores de riesgo, encontramos que la mayoría de los pacientes tuvieron presentación cefálica al momento del nacimiento (88.1%), a diferencia de la presentación pélvica (11.9%). Solamente un caso fue producto de embarazo de alto riesgo correspondiendo a oligohidramnios (2.4%). La vía de nacimiento por canal vaginal fue la más frecuente correspondiendo al 71.4% de la población en cuestión, el 28.6% se obtuvo por cesárea. En cuanto a la historia familiar de displasia de desarrollo de cadera se encontró que solamente en dos casos fue positiva (en ambos pacientes fue positivo en sus hermanos). El total de la muestra correspondió a pacientes latinoamericanos, sin capturar pacientes anglosajones o de otra raza; así como productos no gemelares en la totalidad de los casos (Ver tabla 1).

La media de la edad de los pacientes incluidos (tanto casos como controles) en el estudio fue de 4 ± 2.7 años, con una edad mínima de 1 año y la máxima de 14 años, la distribución de la edad fue no paramétrica ($p=0.008$). El peso al nacer tuvo una media 3085 ± 572 gr, el peso mínimo fue de 900 gr y como peso máximo 4250 gr, y una distribución normal ($p=0.9$). En cuanto a las semanas de gestación el promedio fue de 37.4 SDG ± 2.96 con una distribución no normal ($p=0.008$); la edad materna al momento del nacimiento tuvo una distribución normal ($p=0.24$) teniendo una media de 25 ± 6.7 años. De la misma manera, el número de gestas maternas tuvo un promedio de 1.8 ± 1 , la distribución fue normal (0.12).

Tabla 1. Frecuencias de Factores de Riesgo asociados a DDC concentrado global (pacientes sanos y controles).

VARIABLE		FRECUENCIA	PORCENTAJE(N)
GENERO	FEMENINO	24	57.1% (42)
	MASCULINO	18	42.9% (42)
RAZA	LATINO	42	100% (42)
	BLANCO	0	0% (42)
PRESENTACIÓN AL NACIMIENTO	CEFÁLICA	37	88.1% (42)
	PÉLVICA	5	11.9% (42)
GEMELARIDAD	POSITIVO	0	0% (42)
	NEGATIVO	42	100% (42)
OLIGOHIDRAMNIOS	POSITIVO	1	97.6% (42)
	NEGATIVO	41	2.4% (42)
VÍA DE NACIMIENTO	CESÁREA	12	28.6% (42)
	VAGINAL	30	71.4% (42)
HISTORIA FAMILIAR	POSITIVO	2	4.8% (42)
	NEGATIVO	40	95.2% (42)

En la tabla 2 se muestran las frecuencias de los factores de riesgo asociados a DDC en los pacientes con DDC y controles. Con lo que respecta al género encontramos una $p < 0.05$ (casos 81.8%, controles 30%), en la raza el 100% de los pacientes estudiados en ambos grupos fue latina. Con lo que respecta a la gemelaridad en ambos grupos fue negativa en un 100%. Otro factor de riesgo asociado a DDC en otros estudios es que el paciente tenga historia de Oligohidramnios, ninguno de los pacientes controles presento este antecedente, en los casos únicamente 1 (18.2%). En cuanto a la presentación al nacimiento, se conoce que la presentación pélvica es factor de riesgo para DDC, sin embargo en nuestro estudio no hubo diferencias entre los casos (18.2%) y los controles (5%).

El nacimiento por vía vaginal fue más frecuente en ambos grupos, presentando porcentajes similares (68.2% para los casos y 75% para los controles), los mismo ocurrió con la historia familiar de DDC, (4.5% para los casos y 3 El 5% para los controles). Finalmente, las madres de los niños con DDC, fueron primerizas en un 50%, sin embargo el mismo patrón se obseva en los controles.

Tabla 2. Frecuencias de factores de riesgo según los controles y los casos estudiados.

		Casos (n=22)		Controles (n=20)		Valor p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Genero	Femenino	18	81.8%	6	30%	0.001
Raza	Latino	20	100%	22	100%	-
Presentación al nacimiento	Pélvica	4	18.2%	1	5%	0.20
Gemelaridad	Negativo	20	100%	22	100%	-
Oligohidramnios	Positivo	1	4.5%	0	0	0.52
Vía de nacimiento	Vaginal	15	68.2%	15	75%	0.62
Historia Familiar	Positivo	1	4.5%	1	5%	0.73
Gestas	1	11	50%	9	45%	0.67
	2	6	27.3%	7	35%	
	3	4	18.2%	3	15%	
	4	0	0%	1	5%	
	7	1	4.5%	0	0%	

En la tabla 3 se muestran los promedios de las variables cuantitativas tomadas como factores de riesgo para DDC. No se encontraron diferencias entre los pacientes tomados como controles y en los pacientes con diagnóstico de DDC.

Tabla 3. Promedios de los factores de Riesgo (variables cuantitativas) para DDC

	Controles	Casos	Valor p
	<u>Media+DE</u>	<u>Media+DE</u>	
Peso al nacer ^a	3138.25±663	3036.59±485	0.57
SDG ^b	37.20±2.9	37.59±3.06	0.67
Edad materna ^c	25.75±7.95	24.68±5.63	0.61
No. Gestas	1.8±0.89	1.91±1.37	0.76

- a. Peso al nacer del paciente con DDC
- b. Semanas de Gestación
- c. Edad de la madre al momento del nacimiento del paciente con DDC

En la figura 1 se muestra el gel de agarosa donde se ubica la banda que corresponde al amplicón que nos identifica la positividad para 20 tipos diferentes de *Mycoplasma* (18).

El tamaño del amplicón se ubicó entre 200 y 300 pb. Fue positivo en la sangre de 5 pacientes con DDC de los 6 estudiados y en el tejido de 4 pacientes (biopsia de cadera de pacientes con DDC). Además se encontró positividad en muestras de sangre en 2 pacientes sin DDC tomados como controles.

Detección del Mycoplasma (20 especies diferentes)
en pacientes con DDC y controles por PCR anidada

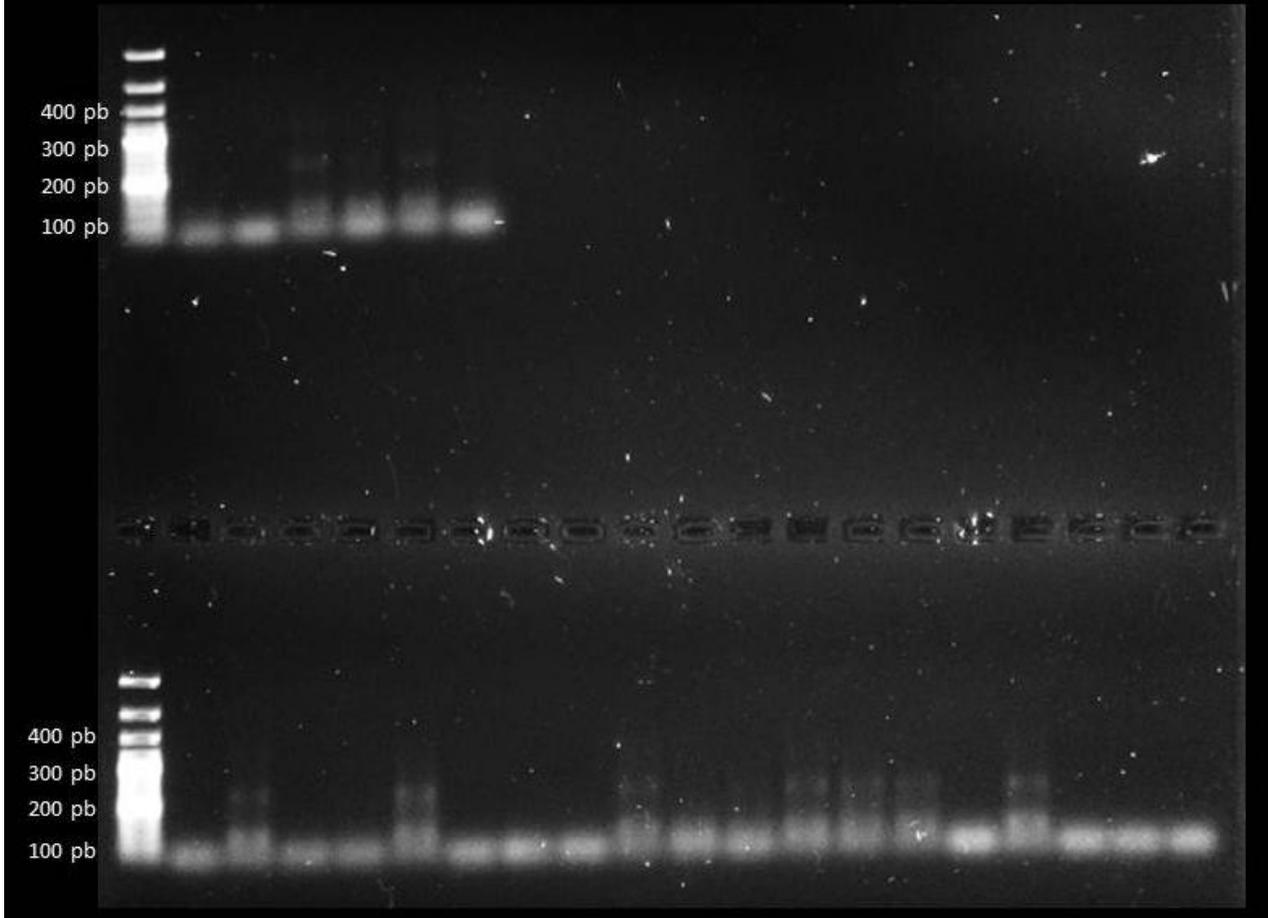


Figura 1. Gel de agarosa que muestra las bandas que corresponden al amplicón del Mycoplasma. En los carriles se encuentran las muestras de cada Paciente. (PCR anidada).

En la tabla 4 se muestran las frecuencias de los factores de riesgo para DDC clasificados en positivos y negativos para Micoplasma.

Tabla 4. Frecuencias de factores de riesgo según los controles y los casos estudiados.

		Identificación de Micoplasma			
		Positivo		Negativo	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Genero	Masculino	6	25%	12	66.7%
	Femenino	18	75%	6	33.3%
Raza	Latino	24	100%	18	100%
Presentación al nacimiento	Cefálica	20	83.3%	17	94.4%
	Pélvica	4	16.7%	1	5.6%
Gemelaridad	Negativo	24	100%	18	100%
Oligohidramnios	Negativo	23	95.8%	18	100%
	Positivo	1	4.2	-	-
Vía de nacimiento	Cesárea	7	29.2%	5	27.8%
	Vaginal	17	70.8%	13	72.2%
Historia Familiar	Positivo	1	4.2%	1	5.6%
	Negativo	23	95.8%	17	94.4%

En la tabla 5 se muestran los contrastes de los factores de riesgo para DDC tomando en cuenta la identificación de micoplasmosis en los pacientes estudiados. No se encontraron diferencias entre estos grupos.

Tabla 5. Promedios de los factores de Riesgo (variables cuantitativas) para DDC tomando en cuenta el hallazgo de Micoplasmosis.

	Negativo	Positivo	Valor p
	Media+DE	Media+DE	
Peso al nacer ^a	3098±680	3075±490	0.90
SDG ^b	37.11±2.98	37.63±2.99	0.58
Edad materna ^c	25.33±7.76	25.08±6.09	0.90
No. Gestas	1.61±0.69	2.04±1.39	0.20

- a. Peso al nacer del paciente con DDC
b. Semanas de Gestación
c. Edad de la madre al momento del nacimiento del paciente con DDC

Con lo que respecta a la relación de Micoplasma con DDC, se encontró que tanto en el caso de la detección en sangre como en sangre y tejidos afectados, si hay asociación, estos datos (OR y valor p) se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Determinación del OR para los casos con DDC y sus controles respecto al hallazgo de Mycoplasma por técnica de PCR .

	Casos (n=6)	Controles (n=20)	Valor p	OR (IC 95%)
Micoplasma* en sangre	5 (83.3)	2 (10)	0.002	45 (3.3-603.9)
	Casos (n=10)	Controles (n=20)	Valor p	OR (IC 95%)
Micoplasma* en sangre y tejido	9 (90)	2 (10)	0.0001	81(6.4-1017.1)

*Detección realizada por la técnica de PCR .

Con excepción del sexo femenino (tabla 7), no se observaron diferencias significativas entre casos y controles en ninguno de los factores considerados como de riesgo.

La diferencia del riesgo de infección por micoplasma fue mayor en el estrato femenino (MH 7.2, p=0.007), en los pacientes que tuvieron presentación cefálica al momento de nacer (MH=8.7, p=0.003, tabla 8), en los niños que nacieron por canal vaginal (MH 7.6, p=0.006, tabla 9), y en las hijas de las madres que solo habían tenido 1-2 gestas (MH 8.3, p=0.004, tabla 10).

Tabla 7. Análisis por estratos de el Sexo de los pacientes estudiados tanto por detección de micoplasma en sangre como en sangre+tejido cartilaginoso

	FEMENINO		MASCULINO		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre	Casos (n=5)	Controles (n=6)	Casos (n=1)	Controles (n=14)	7.2 (0.007)
	4 (80)	0(0)	1 (100)	2 (14.3)	
	p=0.015		p=0.20		
	FEMENINO		MASCULINO		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre y tejido	Casos (n=9)	Controles (n=6)	Casos (n=1)	Controles (n=14)	10.9 (0.001)
	8 (88.9)	0 (0)	1 (100)	2 (14.3)	
	p=0.001		p=0.20		

*Detección realizada por la técnica de PCR .

Tabla 8. Análisis por estratos de la presentación de nacimiento de los pacientes estudiados tanto por detección de micoplasma en sangre como en sangre+tejido cartilaginoso

	CEFÁLICA		PÉLVICA		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre	Casos (n=4)	Controles (n=19)	Casos (n=2)	Controles (n=1)	8.7 (0.003)
	4 (100)	2 (10.5)	1 (50)	1 (100)	
	p=0.02		p=0.66		

	CEFÁLICA		PÉLVICA		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre y tejido	Casos (n=8)	Controles (n=19)	Casos (n=2)	Controles (n=1)	14.9 (0.001)
	8 (100)	2 (10.5)	1 (50)	0 (0)	
	p=0.001		p=0.66		

*Detección realizada por la técnica de PCR .

Tabla 9. Análisis por estratos de la vía de nacimiento de los pacientes estudiados tanto por detección de micoplasma en sangre como en sangre+tejido cartilaginoso

	VAGINAL		CESÁREA		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre	Casos (n=3)	Controles (n=15)	Casos (n=3)	Controles (n=5)	7.6 (0.006)
	2 (66.7)	2 (13.3)	3 (100)	(0)	
	OR=13.0 (0.7-219.1),p=0.10		p=0.018		

	VAGINAL		CESÁREA		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre y tejido	Casos (n=5)	Controles (n=15)	Casos (n=5)	Controles (n=5)	13.2 (0.001)
	4 (80)	2 (13.3)	5 (100)	0(0)	
	OR=26 (1.3-367.6)p=0.014		p=0.004		

*Detección realizada por la técnica de PCR .

Tabla 10. Análisis por estratos del número de gestas de las madres de los pacientes estudiados tanto por detección de micoplasma en sangre como en sangre+tejido cartilaginoso

	GESTAS 1-2		GESTAS 3-7		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre	Casos (n=4)	Controles (n=16)	Casos (n=2)	Controles (n=4)	8.3 (0.004)
	3 (75)	0(0)	2 (100)	2 (50)	
	p=0.004		p=0.40		
	GESTAS 1-2		GESTAS 3-7		MH (valor p)
Micoplasma* en sangre y tejido	Casos (n=7)	Controles (n=16)	Casos (n=3)	Controles (n=4)	14.7 (0.001)
	6 (85.7)	0 (0)	3 (100)	2 (50)	
	p=0.001		p=0.28		

*Detección realizada por la técnica de PCR .

DISCUSIÓN.

Los resultados anteriormente expuestos en cuanto a frecuencias nos señalan que la frecuencia de displasia de desarrollo de cadera en este estudio fue de 42.9% lo cual contrasta con el 67.7% descrito por Márquez (4) en el Instituto Nacional de Perinatología. Stevenson y colaboradores (5) señala un predominio femenino en 8 de cada 10 casos, y una tendencia familiar positiva; en nuestro estudio solamente tuvimos 2 pacientes con historia familiar positiva y como se ha mencionado con anterioridad hubo un predominio del género femenino en pacientes con DDC. Además de no encontrar resultados estadísticamente significativos en la asociación de historia familiar y DDC (P=0.945), a diferencia de Agarwal que reporta un incremento de la incidencia de 3 a 5 veces por arriba de lo normal cuando ya hay un descendiente con DDC.

En cuanto a la presentación pélvica observamos que hay 4.2 veces más riesgo de presentar DDC, aunque con una p=0.188. A diferencia de los que menciona Márquez y colaboradores (15.2%) nosotros encontramos que el 18.2%

de nuestros casos con DDC tuvo presentación pélvica al momento de nacer y solo se observó dicha presentación en el 5% de nuestros pacientes controles.

Tuvimos menor frecuencia de oligohidramnios con respecto a lo que se menciona en los artículos revisados, teniendo solo 1 paciente positivo, representando el 4.5% de a diferencia del reportado por Márquez de 11.6%.

La vía de nacimiento vaginal se observó en el 68.2% de los casos con DDC y en el 75% de los controles sin encontrar una diferencia significativa; aunque se observó que el 70% de las pruebas diagnósticas para Mycoplasma que resultaron positivas fueron por la vía vaginal de nacimiento.

En cuanto al peso del producto al nacer, semanas de gestación, edad materna al momento del nacimiento y el número de gestas no tuvimos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos, además de presentar desviaciones estándar muy similares en los grupos con DDC y pacientes portadores de Mycoplasma.

Encontramos además que el peso no fue un factor de riesgo de importancia, ya que en nuestra muestra no tuvimos productos macrosómicos (mayor a 4000 gr).

Otro factor que menciona la literatura como factor de riesgo es la vía de nacimiento vaginal, obteniendo en este estudio la misma frecuencia por vía vaginal o por cesárea; teniendo poco impacto esta aseveración en nuestro estudio. Observamos que hay un riesgo aumentado, hasta 13 veces más, aunque con una $p=0.10$.

Se observó mayor frecuencia de casos en primigestas (50%) que en las múltiparas, coincidiendo con lo que señalan la literatura en el estudio hecho por Shipman que menciona hasta 68% de frecuencia en los pacientes estudiados con DDC.

Se observó en el análisis de datos, que el Mycoplasma resulta ser un factor de riesgo con una asociación importante, contrario a lo que se conoce en la actualidad. De los 6 casos que habían resultado positivos por PCR en la última serie de casos del Dr. Redón, nosotros obtuvimos 5 muestras positivas en sangre mediante PCR anidada, y de los 20 controles solamente 2 resultaron positivos, encontrando un riesgo 45 veces mayor de en pacientes con DDC ($P=0.002$).

Cuando estudiamos los casos positivos ya conocidos por el Dr. Redón, con PCR positiva más los casos estudiados mediante PCR anidada y se compararon con los pacientes control, observamos que el riesgo aumenta hasta 81 veces de tener DDC, con una significancia estadística ($P=0.0001$). Siendo muy evidente la asociación del Mycoplasma con la displasia del desarrollo de cadera.

Como se mencionó con anterioridad, Bache y colaboradores (7) especifica que sólo en 10%-27% de los casos se identifican dichos factores, tales como: sexo femenino, raza blanca, primogestación, presentación pélvica, gemelaridad, edad de la madre menor a 18 o mayor a 35 años, producto macrosómico > 4 k, oligohidramnios, parto vaginal e historia familiar de DDC. En nuestro estudio se observó, que el 21.32% tiene dichos factores de riesgo.

Además observó que en pacientes los cuales se encuentran expuestos a los factores de riesgo antes mencionados solamente del 1% al 10% presenta DDC. (8,9) en nuestros resultados se observó que de nuestros pacientes sanos solo el 17% estuvo expuesto a algún factor de riesgo, siendo el más frecuente la vía de nacimiento por canal de parto.

Por último, observamos en los resultados la asociación que existe entre los pacientes con DDC y PCR positiva para Mycoplasma, encontrando que aumenta el riesgo de haber estado expuesto al Mycoplasma en pacientes portadores de DDC, esto probablemente por los efectos proapoptóticos mencionados por Dusanic (13) como la sobreexpresión de genes apoptóticos, “vaciamiento”

celular, condensación citoplasmática que llevará a la formación de invaginaciones en la membrana celular ocasionando la muerte celular.

CONCLUSIONES:

Dadas las limitaciones impuestas por las restricciones éticas y presupuestales, con las debidas reservas, los resultados apoyan la hipótesis de Redón-Tavera y cols., que menciona que algunos llamados factores de riesgo, están asociados a la infección misma y por tanto son factores de confusión que durante muchos años han empañado el conocimiento más objetivo de la enfermedad

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgadillo et al. Desarrollo displásico de cadera. Revista Mexicana de Pediatría. Vol. 73 (1) 2006: 26-32
2. Muñoz G. Atlas de mediciones radiográficas en OYT. México. 1° Edición. México D.F: 1999: 183-186
3. Kovavec M. 2007. Developmental dysplasia of the hip. Prevention and real incidence. University department of pediatric orthopedics. Bratisl Lek Listy 2007; 108 (6):252-254
4. Márquez BD, Fernández CLA. Descripción de los métodos en la detección temprana de displasia del desarrollo de cadera del recién nacido del área de alojamiento conjunto en el Instituto Nacional de Perinatología. Tesis: Instituto Nacional de Perinatología 1993.
5. Stevenson DA, Mineau G, Kerber RA, Viskochil DH, Schaefer C, Roach JW. Familial predisposition to developmental dysplasia of the hip. J Pediatr Orthop. 2009, 29 (5): 463-466
6. Agarwal et al. Risk factors and diagnosis of developmental dysplasia of hip in children. Journal of clinical orthopaedics and trauma. Department of Paediatric Orthopedics 2012;3:10-14
7. Bache CE, Clegg J, Herron M. Risk factors for developmental dysplasia of the hip: ultrasonographic finding in the neonatal period. J Pediatr Orthop B. 2002 Jul; 11 (3): 212-8.
8. Clinical Practice Guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on developmental dysplasia of the hip. American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 2000 Apr; 105 (4 pt 1): 896-905.
9. Lehmann HP, Hinton R, Morello P, Santoli J. Developmental dysplasia of the hip practice guideline: technical report. Committee on Quality Improvement, and subcommittee on developmental dysplasia of the hip. Pediatrics. 2000 Apr; 105 (4): E57.

10. Shipman SA, Helford M, Moyer VA, Yawn BP. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic review for the US Preventive Service Task Force. *Pediatrics*. 2006; 117 (3): 898-902
11. Redón Tavera A, Villegas Castrejón H, León-Hernández SR. Incidental finding of Mycoplasmas in developmental dysplasia of the hip and congenital hip dislocation. *Sci. Res. Essays*. 2010. 1676-82.
12. Redón Tavera A, Villegas Castrejón H, León-Hernández SR. Third trial on developmental dysplasia of the hip and Mycoplasma. Preliminary report of a sensitivity study. Poster. 4TH Congress of European Microbiologists. Mar. 2011.
13. Dusanic D, Bencina D, Oven I, Cizelj I, Bencina M. Mycoplasma synoviae induces upregulation of apoptotic genes, secretion of nitric oxide and appearance of an apoptotic phenotype in infected chicken chondrocytes. *Veterinary Research* 2012, 43:7
14. Holroyd B, Wedge J. Developmental dysplasia of the hip. Mini- Symposium: children's hip problems. *Orthopaedics and trauma* 2009: 23:3.
15. Vitale M, Skaggs D. Developmental dysplasia of the hip from six months to four years of age. *J Am Acad Orthop Surg* 2001;9:401-411
16. Beltrán- Herrera S, Celorio- Albores JS. Luxación congénita de la cadera. Diagnóstico y tratamiento en el recién nacido. *Primera Jornada Pediátrica. Memorias. Hospital de Pediatría: IMSS* 1968: 201.
17. Chávez- Rojas, Estrada- Velasco a, Villareal L, Torres R, Chávez- Mozalvo A, Fragoso- Gallardo F. Frecuencia de malformaciones congénitas en 65, 540 recién nacidos vivos. *Rev Mex. Pediatr.* 1969, 38: 3.
18. Detection and treatment of Mycoplasma Contamination in cultured cells. H. Jung, S. Wang, W. Yang, D. Hsueh, W. Yang, T. Hao, H. Wang. *Chang Gung Med J*. April 2003. Vol. 26 No. 4. Pg. 250-258