



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

Determinación de la presencia de micoplasmas en rodillas artrósicas. Protocolo de interrupción anticipada.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

Ortopedia

P R E S E N T A:

Melissa Olguín Rodríguez

PROFESOR TITULAR

Dr. Antonio Redón Tavera

ASESORES

***Dr. Rafael Franco Zendejas
Victor Manuel Ilizaliturri Sánchez
Saúl Renán León Hernández***



Ciudad de México

Febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LÓPEZ

SUBDIRECTORA DE POSTGRADO Y EDUCACIÓN CONTÍNUA

DR.

JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DR. ANTONIO REDON TAVERA

PROFESOR TITULAR

DR. RAFAEL FRANCO ZENDEJAS

ASESOR CLÍNICO

DR. VICTOR MANUEL ILIZALITURRI SÁNCHEZ

ASESOR CLÍNICO

DR. SAÚL RENAN LEÓN HERNÁNDEZ

ASESOR DE METODOLÓGICO

DEDICATORIA

Para mi familia, que sin ella este paseo por la vida sería triste y sin sentido.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo representa un paso más en un camino de formación académica, laboral y personal en donde varias personas han formado parte importante y han sido indispensables. Cabe remarcar mi profundo agradecimiento a mi madre Manola Rodríguez Rodríguez por haber sido el pilar de mi educación académica, moral y cultural; por ser el apoyo incondicional, mi mejor amiga y mi compañera, a quien debo la perseverancia incansable para alcanzar mis metas y mis sueños. Agradezco al Dr. Antonio Redón Tavera por su gran apoyo, su inagotable curiosidad por la ciencia, por mostrarme que toda investigación tiene una contribución al mundo científico y por haberse convertido en uno de mis más queridos maestros.

Índice General

1. Introducción	
a. Antecedentes.....	6
b. Justificación.....	9
c. Planteamiento del problema	9
d. Objetivos.....	9
e. Hipótesis.....	9
2. Material y métodos	
a. Diseño del estudio.....	11
b. Descripción del universo de trabajo.....	11
c. Procesamiento de las muestras de tejido.....	12
i. PCR.....	13
ii. MET.....	14
iii. Cultivos.....	15
d. Tamaño de la muestra.....	15
3. Resultados.....	16
4. Discusión.....	17
5. Conclusiones.....	19
6. Ética.....	20

Apéndices

A Fuentes de financiamiento

B Carta de consentimiento informado para pacientes del servicio de
Reconstrucción Articular

C Carta de consentimiento informado para pacientes del servicio de Ortopedia del
deporte y Artroscopía

Referencias

1. Introducción

a. Antecedentes

La gonartrosis es el resultado del desequilibrio entre daño y reparación de cartílago articular. Histológicamente está caracterizada por la pérdida de la integridad de cartílago articular con desgaste difuso, fragmentación y cambios hipertróficos en hueso adyacente. Existe gonartrosis primaria (más frecuente) y gonartrosis secundaria, que llega a presentarse en pacientes más jóvenes por traumatismo con deformidad en varo o valgo, fractura intraarticular, alteración ligamentaria o meniscal.⁴ Ésta tiene aspectos multifactoriales como la edad, la susceptibilidad genética, la obesidad, la sobrecarga, y la desalineación mecánica.

¹ Existe una importante disminución en el potencial de regeneración tisular por envejecimiento intrínseco ² en el organismo.

La incidencia anual en Estados Unidos está estimada en 240/100 000 habitantes. La prevalencia incrementa con la edad principalmente en mujeres teniendo un 45% mayor riesgo de presentar gonartrosis después de los 50 años. ¹

El centro para control y prevención de enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention), proyecta un aumento de la prevalencia de la artrosis de 46 a 67 millones para el 2030 en Estados Unidos. El 9.3% de la población adulta presentará limitación de las actividades de la vida diaria a causa de gonartrosis, de los cuales un tercio se encontrarán entre los 45 y los 64 años.³ Brian y Cole mencionan que hasta un 12.5% de la población mayor de 45 años padece gonartrosis sintomática incapacitante.⁴

Dentro de la sintomatología se encuentran principalmente el dolor articular, la rigidez y la dificultad para la movilidad. El tratamiento va dirigido al alivio del dolor, a la mejoría de la función y de la calidad de vida del paciente. ¹

Los micoplasmas son los microorganismos más pequeños en la naturaleza, con una dimensión de 100 a 300 nanómetros, carecen de pared celular, producen infección crónica de los tejidos con una destrucción celular muy lenta; no es un proceso purulento ni tampoco causa necesariamente un proceso inflamatorio doloroso.⁹

Como describen Waites y cols.¹⁹ y Hayflick y cols.²⁰, la primera fase de transmisión del micoplasma de madre a hijo puede darse por contigüidad de los fondos de saco vaginal al saco amniótico o bien por vía hematológica, en cuyo caso los micoplasmas circulantes serían sembrados en el acetábulo cartilaginoso por el torrente sanguíneo embrionario.

Los métodos recomendados por los expertos para detección de micoplasmas son el cultivo microbiológico, el marcaje con ADN fluorescente y la RCP (reacción en cadena de polimerasa) o la RCP-TR (reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa). En los cultivos se requiere una incubación de al menos 4 semanas para ver la aparición de colonias en forma de “huevo frito” y es un estudio con costos elevados. El marcaje con DNA fluorescente es mucho más rápido, contando con un resultado en 2-3 horas. RCP el método más efectivo para detección de micoplasmas. Permite detección de ADN y ARN con uno o dos primers así incrementando la sensibilidad y especificidad de la prueba.²¹

En los 70's se registró por primera vez la etiología infecciosa en formas de artritis, artrosis y sinovitis por *micoplasmas* y *corinebacterium* en líquido sinovial.⁵ Más tarde en los 90's dos estudios de Schaeffer et al documentan la presencia de micoplasmas en líquido sinovial de rodillas con enfermedad reumática inflamatoria severa por medio de PCR (reacción en cadena de polimerasa)⁶ y realizan la caracterización genotípica de *M. fermentans* en líquido sinovial de pacientes con artritis y artrosis. PG18 y K7 se convierten en los marcadores genéticos humanos

que predisponen a presentar sensibilidad a la infección por *M. fermentans* en trastornos autoinmunes.⁷

Johnson et al encontró un 88% de incidencia de *M. fermentans* en pacientes con artritis reumatoide y artrosis no reumatoidea de rodillas.⁸

El micoplasma tiene una afinidad especial por el cartílago ya que se nutre de lípidos y es afín por la membrana celular de los condrocitos⁹. Esto tiene como resultado la acumulación del microorganismo alrededor de la membrana celular de los condrocitos, quienes la consumen¹⁰ produciendo apoptosis de la célula condral.¹¹ Rivera et al menciona que *M. fermentans* aislado de el tracto respiratorio humano tiene la habilidad migrar a las articulaciones y desarrollar formas de artritis.¹²

Existe una línea de investigación en la que diferentes autores documentan la presencia de micoplasmas en cartílago de caderas congénitas y artróticas con diagnóstico de displasia acetabular con tasas del 100% de positividad.^{15,16,17,18}

b. Justificación

Con el antecedente de positividad en varios estudios para micoplasma en caderas congénitas y artrósicas y de la promoción de sinovitis en pacientes con artritis y artrosis, se generó el interés de estudiar la rodilla artrósica e investigar su potencial correlación con micoplasmas.

c. Planteamiento del problema

Pregunta de investigación: ¿En adultos con gonartrosis es posible encontrar micoplasmas en el tejido articular de rodilla y, en contraste, estos no estarán presentes en el grupo de pacientes no artrósicos?

d. Objetivo

El objetivo general de este estudio fue investigar la existencia potencial de micoplasmas en rodillas artrósicas y no artrósicas y su proporción

Los objetivos específicos son identificar la existencia de micoplasmas en rodillas artrósicas como casos e investigar la existencia de micoplasmas en rodillas no artrósicas como controles.

e. Hipótesis

La hipótesis nula (H_0) afirma que NO existen micoplasmas en la artrosis de la rodilla.

La hipótesis alterna (H_1) afirma que el micoplasma está presente en la artrosis de la rodilla.

La hipótesis segunda alterna (H_2) afirma que la proporción de casos de rodillas artrósicas de adultos positivos a micoplasmas es mayor que la proporción de controles de rodillas no artrósicas de adultos positivos a micoplasmas.

2. Material y métodos

a. Diseño del estudio

Originalmente se planeó como estudio transversal, de casos y controles en el Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Se les realizaría cultivo en cartílago de rodilla, PCR en cartílago de rodilla y en sangre para los cuatro principales tipos de micoplasma (*Mycoplasma fermentans*, *M. pneumoniae*, *M. arthritidis* y *M. hominis*), así como MET (microscopía electrónica de transmisión). Posteriormente, con la aparición de resultados, se modificó a un estudio piloto, transversal y descriptivo sin controles.

b. Descripción del universo de trabajo

Los pacientes que formaron el grupo de casos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes sometidos a artroplastía total de rodilla primaria (ATRP) con diagnóstico de gonartrosis primaria, ambos géneros, con edad mayor a 18 años y aceptación por escrito de consentimiento informado. (Fig.1)

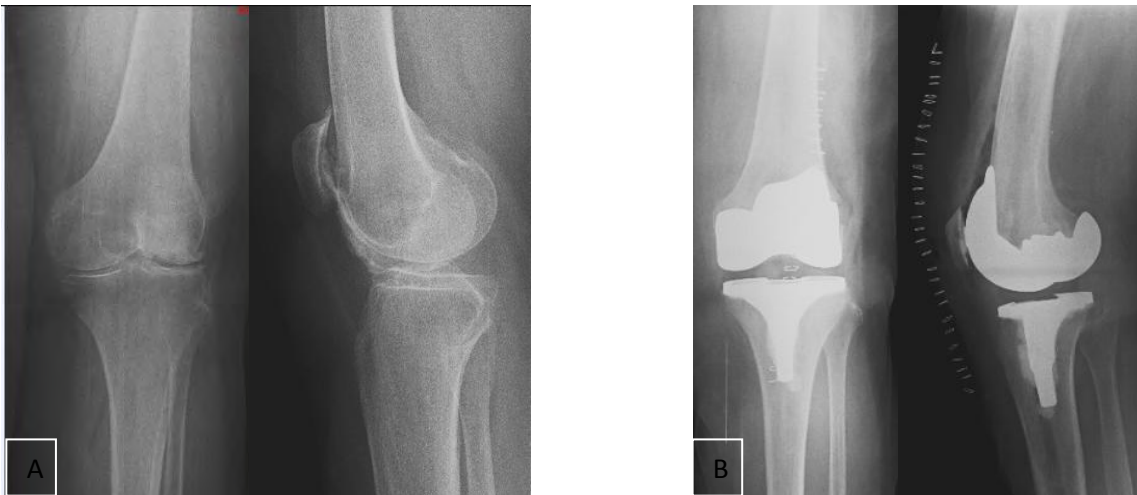


Fig. 1 A Radiografía AP y lateral de rodilla de paciente con diagnóstico de gonartrosis primaria. B Radiografía Ap y lateral de rodilla de mismo paciente postoperado ATRP.

El grupo de controles lo formarían pacientes del servicio de ortopedia del deporte y artroscopía con cualquier patología que no fuera gonartrosis ni daño condral, mayores de 18 años y aceptación por escrito del consentimiento informado.

Los criterios de no inclusión fueron reporte serológico positivo para alguna enfermedad infectocontagiosa, antecedente de proceso séptico articular de la rodilla y pacientes con diagnóstico de gonartrosis secundaria.

Como criterios de eliminación fueron considerados un reporte de laboratorio de muestra incorrecta, contaminación de la muestra y decisión del paciente de Las muestras para MET fueron colocadas, inmediatamente después de la toma, en un contenedor previamente mantenido en refrigeración con gluteraldehído al 2.5%. retirarse del estudio.

Las áreas de trabajo de toma de muestras así como para el procesamiento de muestras de cartílago y sangre se encontraron en el Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. El laboratorio de microscopía electrónica para la búsqueda de micoplasmas en las muestras de cartílago. El laboratorio de infectología (CENIAQ) para PCR y cultivo en búsqueda de micoplasmas en muestras de cartílago y el procesamiento de muestras de sangre en laboratorio de infectología (CENIAQ) con PCR en búsqueda de micoplasmas

c. Procesamiento de muestras de tejido

Durante el procedimiento quirúrgico de ATRP, en quirófanos del servicio de reconstrucción articular, se tomaron las muestras de cartílago de los cóndilos femorales de forma estéril con una gubia o bisturí con un diámetro de 2x2 mm cada una. (Fig.2)

En pacientes con diagnóstico de gonartrosis, la muestra fue de zona de no carga o de carga de cóndilos femorales y para pacientes controles sin diagnóstico de gonartrosis fue planeada la toma de zona de no carga de cóndilo femoral.

Las muestras para MET fueron colocadas, inmediatamente después de la toma, en un contenedor previamente mantenido en refrigeración con gluteraldehido al 2.5% y se llevaron al laboratorio de MET en un tiempo máximo de 3 horas. (Fig. 3)

Las muestras de cartílago para cultivo y PCR se colocaron en contenedores tipo Stuart previamente refrigerados.

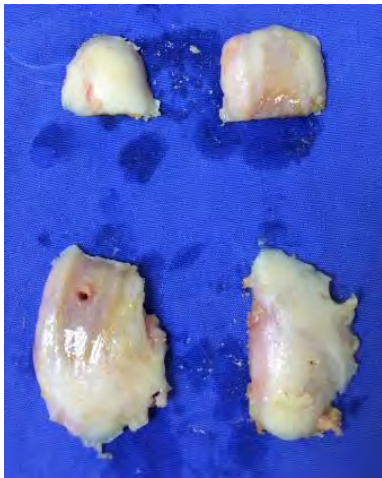


Fig. 2 Superficie articular de cóndilos femoral es removidos de ATRP previo a toma de muestra de cartílago.



Fig. 3 Muestra de cartílago de paciente fijada en gluteraldehido.

Las muestras de sangre se tomaron de manera prequirúrgica en piso de hospitalización en tubos BD con anticoagulante, un tubo por paciente con técnica estéril.

i. PCR

Se realizó en el laboratorio de infectología del CENIAQ con las muestras de cartílago y de sangre.

El tejido fue macerado y posteriormente colocado en buffer de lisis con un estabilizador de ácidos nucleicos, se extrajo el ADN en el equipo semiautomatizado NucliSENS easyMAG (BioMérieux, Francia) diluyendo en un volumen de 50 microlitros. Se guardó la extracción a -70°C.

Control positivo	Tamaño amplicón (pb)	Secuencia 5'-3'
<i>Mycoplasma fermentans</i> (ATCC 19989)	860 pb	F-GGAAAACCTTTATTTCAGCC R-GGAAAACCTTTATTTCAGCATGC N-GCGGCACCATCAATCACATATAC
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (ATCC 29085)	416 pb	F-TGCCATCAACCCGCGCTTAAC R-CCTTTGCAACTGCTCATAGTA N-CAAACCGGGCAGATCACCTTT
<i>Mycoplasma arthritidis</i> (ATCC 23192)	310 pb	F-CCTCAAAGCTCCACTAGAGG R-AGCATTTCTCAACTAAGTG
<i>Mycoplasma hominis</i>	105 pb	F-GGAAGATATGTAACAAAAGAAGGTGCTG R-ATGAAGCGCCTGATAAAATTTATCTTC

F, oligo *forward*; R, oligo *reverse*; N, oligo usado para PCR *nested*

Tabla 1. Tipos de micoplasma, tamaño de ampliación y secuencia de bases.

Se colocó un control negativo (agua ultrapura) y un control positivo (referencia) en cada ampliación. Se observaron todas las muestras con inmunoelectroforesis

ii. MET

Las muestras se procesaron de acuerdo a la técnica convencional para MET: las muestras se fijan con gluteraldehído al 2.5% durante 1-2 hrs, posteriormente se hacen 4 lavados con buffer de fosfatos. La postfijación se realiza con tetraóxido de osmio al 1%, durante 1 hora. Deshidratación con alcoholes graduales a partir de alcohol absoluto anhidro al 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 96%, 1 cambio de 20 minutos cada uno; hasta llegar a 3 cambios de alcohol absoluto anhidro al 100%. Dos cambios de óxido de propileno, 15 minutos cada uno. La preinclusión inicia con una proporción de óxido de propileno-resina epóxica 2:1 por 5 horas; 1:1 por 24 horas; 1:2 por 48 horas (o más tiempo dependiendo de la dureza del tejido). Los fragmento del tejido se incluyen en resina epóxica a 60°C, 24 horas. Una vez polimerizados los bloques, se obtienen cortes semifinos y cortes finos, sobre estos últimos se realiza el contraste con uranilo y plomo. La observación se lleva a cabo

con un microscopio electrónico de transmisión (MET), marca Philips, modelo Tecnai 10. Finalmente se obtienen imágenes digitales, las cuales son analizadas por el jefe de servicio de Anatomía Patológica.

iii. CULTIVO DE CARTÍLAGO

Para el cultivo de las muestras de cartílago se utilizó el sobrenadante de la muestra procesada adicionada con un medio líquido para cultivo de micoplasmas. Después de 7 días de incubación el cultivo se transfiere en una placa de agar con mismos componentes de medio. Se incubaron las cajas de petri por 2 semanas a 37 °C esperando la aparición de colonias en “huevo frito”. En caso de no aparecer a las 2 semanas se dejó un máximo de 4 semanas en incubación. Si la muestra permaneció sin crecimiento de colonias se dictaminó como cultivo negativo. Se realizaron cultivos para *M. pneumoniae*, *M. arthritidis*, *M. fermentans* y *M. Hominis*.

d. Tamaño de la muestra

La tasa de PCR positiva a micoplasmas se plantea hipotéticamente de 10% en sujetos sanos. La asociación con el OR de 3.0 o mas en sujetos con gonartrosis de rodilla. En el caso de alfa bilateral de 0.05 y beta 0.20 la proporción de controles sin gonartrosis de rodilla positivos a micoplasma es de 0.10 o P2 y la proporción esperada de casos con gonartrosis positivos a micoplasmas o P1. Con la fórmula $P1 = \frac{OR \times P2}{1 - P2 + OR \times P2}$, con la misma proporción de casos y controles. Se calculan 83 casos y 83 controles.

3. Resultados

Se obtuvieron 40 muestras de cartílago de pacientes con rodillas artrósicas en un período de tiempo entre abril y octubre del 2016. La edad promedio fue de 69 años con un predominio de mujeres 1.5 a 1 y de lado izquierdo 2.1 a 1.

Se realizó MET a 16 pacientes de los cuales todos fueron negativos a micoplasma.

37 pacientes fueron evaluados para presencia de micoplasma en suero por PCR donde ninguno resultó positivo para ninguno de los 4 tipos de micoplasma.

A 40 pacientes se les realizó PCR y cultivo para micoplasma *pneumoniae*, *arthritidis*, *fermentans* y *hominis* en cartílago de rodilla siendo todos negativos.

Solamente se estudió cerca de la mitad de los casos planeados y ninguno de los controles, ya que en virtud de la tendencia constante a la negatividad de todos los estudios en casos de gonartrosis, se consideró de poca utilidad continuar con el trabajo en el resto de los pacientes con diagnóstico de gonartrosis y en los controles.

El estudio se concluyó en calidad de protocolo con interrupción anticipada y se confirma la hipótesis de nulidad que indica la ausencia de micoplasmas en artrosis primaria de la rodilla.

No se pudo determinar el procedimiento de mayor sensibilidad a micoplasmas en el presente estudio (MET) con la frecuencia esperada.

4. Discusión

Schaeffer y Constantino concuerdan en la presencia de marcadores genéticos para la susceptibilidad para infección con micoplasma.^{7,13} Johnson⁸ y Rivera¹² documentan la relación de la presencia de micoplasma con la artritis y la artrosis.

Este estudio es parte de una línea de investigación en la que el primer estudio se encontró positividad a micoplasmas en 84% de los casos, incluyen pacientes pediátricos de ambos sexos, de 1.2 a 8 años con diagnóstico de cadera congénita. Se realizó MET y cultivo en cartílago acetabular y en cápsula articular.¹⁴ Este estudio tiene como limitación la cantidad de pacientes ya que en total se estudiaron 19 niños.

En segundo estudio prospectivo se valoró la viabilidad del cartílago acetabular y la cápsula articular en presencia y en ausencia de micoplasmas. Se encontraron 5 casos positivos en MET y en cultivo de 5 casos que se analizaron. El proceso de investigación fue interrumpido de manera anticipada para evitar la contaminación de laboratorio de tejidos¹⁵. El tamaño de la muestra no representa mayor peso estadístico. Se realizó un tercer estudio prospectivo, triple ciego con MET, cultivo y PCR. El estudio se realizó en el INR en conjunto con BUAP e INDRE. Se valoraron 15 casos con diagnóstico de cadera congénita. Los 15 casos fueron positivos.¹⁶ León et al realiza un estudio de casos y controles en que valora presencia de micoplasma y factores de riesgo asociados a displasia del desarrollo de cadera (DDC). El 10% de los controles pareados por edad como muestra de población general tuvieron micoplasma y se encontraban asintomáticos¹⁷. Loyo et al realiza un estudio comparativo de casos y controles, transversal en el que incluye 43 pacientes con coxartrosis secundaria a DDC y 43 pacientes con coxartrosis secundaria a otros motivos, en este estudio 100% de los pacientes con diagnóstico de DDC fueron positivos a micoplasmas por MET.¹⁸

Estos antecedentes de positividad para micoplasma en pacientes con alteraciones en el cartílago en cadera, más lo previamente publicado sobre la relación del micoplasma con el desarrollo de artrosis y la degeneración de los condrocitos, lleva a sospechar la existencia de una relación directa del daño del cartílago en articulaciones de grandes como caderas y rodillas. Esto puede relacionarse con la degeneración primaria del cartílago en la rodilla.

Ya que el desarrollo de la gonartrosis está considerado como multifactorial, podría existir una estrecha relación con la predisposición genética para la infección con micoplasmas y así la degeneración condral secundaria a la infección.

La rotunda negatividad al micoplasma en este estudio nos lleva a pensar que la predilección del micoplasma por los condrocitos, no sólo puede estar relacionado a la predisposición genética, sino a la presencia de otras enfermedades que afecten a la articulación como son aquellas autoinmunes.

5. Conclusiones

El presente resultado no es congruente con lo esperado para un estudio planeado como de casos y controles.

Se propone que el resultado obtenido sea considerado como un estudio piloto de una cohorte de casos con osteoartritis de la rodilla, estudiados por 4 procedimientos, concluyendo la ausencia de micoplasmas en todas las rodillas artrósicas estudiadas.

Parece importante afirmar que el presente resultado es radicalmente opuesto al obtenido de manera sistemática en estudios previos en caderas de niños y de adultos.

6. Ética

Todo procedimiento realizado en esta investigación estará sujeto al REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD, basándonos en sus principales artículos:

Artículo 13. Prevalece el criterio de respeto a la dignidad, bienestar y protección de los derechos de los pacientes.

Artículo 16. Se protegerá la privacidad del sujeto, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

II. Investigación con riesgo mínimo. Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes como examen físico, psicológico, estudios diagnósticos o de tratamientos rutinarios, tomas de muestras de sangre.

III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo. Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de

asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

“Este protocolo se considera como una investigación con riesgo mínimo”

Apéndices

A Fuente de financiamiento

NO SE CUENTA CON FINANCIAMIENTO EXTERNO.

Aportaciones solicitadas al Instituto para el desarrollo del proyecto:

Gasto de Inversión:

Descripción	Primer año	Segundo año
Equipo de laboratorio	NO	SI
Adecuaciones	NO	NO
Software especializado	NO	NO

Gasto corriente:

Descripción	Primer año	Segundo año
Materiales de consumo directo: animales de experimentación)	NO	NO
Operación y mantenimiento de equipo	NO	SI
Arrendamiento de vehículos y/o equipo	NO	NO
Consumibles de laboratorio y reactivos	NO	SI
Trabajo de campo	NO	NO
Apoyo a estudiantes	NO	NO

B CARTA DE CONSENTIMIENTO PACIENTES DEL SERVICIO DE RECONSTRUCCION ARTICULAR

Formato de Consentimiento Informado para el estudio: "DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE MICOPLASMA EN RODILLAS ARTROSICAS Y EN RODILLAS NO ARTROSICAS POR MEDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y PCR EN ADULTOS"

México, D.F., a _____ de _____ del 20__

A través de esta carta de consentimiento se hace la invitación a participar en el estudio cuyo título se encuentra en el encabezado, el objetivo del estudio es establecer si el Mycoplasma es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de gonartrosis.

La participación consistirá en la toma de una muestra de cartílago del tejido que sea retirado al momento de colocar la prótesis así como una muestra de sangre de 2 ml; durante su estancia en el área de urgencias u hospitalización de este Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra para posteriormente ser procesada para la búsqueda intencionada de Mycoplasma Sp., siempre cuidando las medidas de seguridad e higiene establecidas por las normas internacionales, cuyo riesgo puede relacionarse con la aparición de un moretón en su brazo, todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras son nuevos, estériles y serán abiertos en presencia del paciente. En caso de que un procedimiento le provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Las entrevistas, evaluaciones y estudios de laboratorio serán sin cargo económico alguno. Su participación en este estudio es voluntaria y usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes en caso de futuros tratamientos en esta institución. Los investigadores se comprometen a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Por la firma de la presente se solicita la autorización para la utilización de la información y material derivados de esta investigación con fines de difusión de información médica en futuras publicaciones. Se otorga la seguridad de que no se identificará al paciente en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad serán manejados de manera confidencial.

Se otorga de manera voluntaria este consentimiento para participar en el proyecto de investigación titulado: "DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE MICOPLASMA EN RODILLAS ARTROSICAS Y EN RODILLAS NO ARTROSICAS POR MEDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y PCR EN ADULTOS". En el entendido que este es un estudio diagnóstico y no de seguimiento. Además de otorgar consentimiento para emplear la muestra en futuros estudios, manteniendo siempre la confiabilidad y anonimato.

Nombre y firma del responsable legal

Nombre y firma de los testigos

Nombre y firma del Investigador

Dra. Melissa Olguín Rodríguez

Paciente: _____ Edad: _____

C CARTA DE CONSENTIMIENTO PACIENTES DE ORTOPEDIA DEL DEPORTE Y ARTROSCOPIA

Formato de Consentimiento Informado para el estudio: "DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE MICOPLASMA EN RODILLAS ARTROSICAS Y EN RODILLAS NO ARTROSICAS POR MEDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y PCR EN ADULTOS"

México, D.F., a _____ de _____ del 20__

A través de esta carta de consentimiento se hace la invitación a participar en el estudio cuyo título se encuentra en el encabezado, el objetivo del estudio es establecer si el Mycoplasma es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de gonartrosis.

La participación consistirá en la toma de una muestra de cartílago de la rodilla del cóndilo femoral de una zona de no carga de 2mm de ancho por 2 mm de alto por 2 mm de profundidad, así como una muestra de sangre de 2 ml; durante su estancia en el área de urgencias u hospitalización de este Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra para posteriormente ser procesada para la búsqueda intencionada de Mycoplasma Sp., siempre cuidando las medidas de seguridad e higiene establecidas por las normas internacionales, cuyo riesgo puede relacionarse con la aparición de un moretón en su brazo posterior a la toma de muestra sangr, todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras son nuevos, estériles y serán abiertos en presencia del paciente. En caso de que un procedimiento le provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Las entrevistas, evaluaciones y estudios de laboratorio serán sin cargo económico alguno. Su participación en este estudio es voluntaria y usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes en caso de futuros tratamientos en esta institución. Los investigadores se comprometen a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Por la firma de la presente se solicita la autorización para la utilización de la información y material derivados de esta investigación con fines de difusión de información médica en futuras publicaciones. Se otorga la seguridad de que no se identificará al paciente en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad serán manejados de manera confidencial.

Se otorga de manera voluntaria este consentimiento para participar en el proyecto de investigación titulado: "DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE MICOPLASMA EN RODILLAS ARTROSICAS Y EN RODILLAS NO ARTROSICAS POR MEDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y PCR EN ADULTOS". En el entendido que este es un estudio diagnóstico y no de seguimiento. Además de otorgar consentimiento para emplear la muestra en futuros estudios, manteniendo siempre la confiabilidad y anonimato.

Nombre y firma del responsable legal

Nombre y firma de los testigos

Nombre y firma del Investigador

Dra. Melissa Olguín Rodríguez

Paciente: _____ Edad: _____

Referencias

- ¹ AAOS Clinical Practice Guideline: Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition, Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Volume 21(9), september 2013, p 577–579 ISSN: 1067-151X
- ² Zenan et. al. Altered function in cartilage derived mesenchymal stem cell leads to OA-related cartilage erosion, Am J Transl Res 2016;8(2):433-446
- ³ Saccomanni, Unicompartmental knee arthroplasty: a review of literature, Clin Rheumatol (2010) 29:339–346
- ⁴ Brian J. Cole, MD, and Christopher D. Harner, MD, Degenerative Arthritis of the Knee in Active Patients: Evaluation and Management, J Am Acad Orthop Surg 1999;7:389-402
- ⁵ MARDH, NILSSON, Mycoplasmas and bacteria in synovial fluid from patients with arthritis Ann. rheum. Dis. (1973) 32, 319
- ⁶ Schaefferbeke, et al , Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction "pcr# procedures in 198 synovial fluid samples British Journal of Rheumatology 0886^25]209203
- ⁷ Schaefferbeke Genotypic Characterization of Seven Strains of Mycoplasma fermentans Isolated from Synovial Fluids of Patients with Arthritis Journal of Clinical Microbiology, 1998, p. 1226–1231
- ⁸ JOHNSON et al , Identification of Mycoplasma fermentans in Synovial Fluid Samples from Arthritis Patients with Inflammatory Disease JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 2000, p. 90–93
- ⁹ Rivera TJA, Cedillo RML, Giono CL. Comparación genómica en micoplasmas de interés médico. An Med Am Britt Cowdray Med Cent México 2006; 51 (2): 74-79.
- ¹⁰ Waites KB, Katz B, Schelonka RB. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005; 18 (4): 757-789.
- ¹¹ Dusanic ¹ D, Bencina D, Oven I, Cizelj I, Bencina M, Narat M. Mycoplasma synoviae induces upregulation of apoptotic genes, secretion nitric oxide and appearance of an apoptotic phenotype in infected chicken chondrocytes. Vet Res 2012; 43 (7): 1-14.

- ¹² Rivera TA, Yáñez A, León-Tello G, Gil C, Giono S, Barba E, Cedillo L. Experimental arthritis induced by a clinical *Mycoplasma fermentans* isolate , BMC Musculoskeletal Disorders , 2002, 3:15
- ¹³ Constantino G., Rivera A, et al, Presence of fermentans in bloodstream of Mexican patients with rheumatoid arthritis and IgM and IgG antibodies against whole microorganism, BMC Musculoskeletal Disorders,
- ¹⁴ Redón-Tavera, et al, Incidental Finding of Mycoplasmas in developmental Dysplasia of the hip and hip dislocation, Scientific Research and Essays Vol 5(11) , 2010
- ¹⁵ Redón-Tavera A, et al , Viabilidad del techo acetabular en la displasia del desarrollo de la cadera (luxada) afectada por micoplasmas, Estudio con interrupción anticipada, 2012 Investigación en Discapacidad col 1 Num, 2
- ¹⁶ Redón Tavera et al, Detección de micoplasmas en caderas congénitas mediante microscopía electrónica, cultivo y reacción en cadena de polimerasa. Estudio de sensibilidad triple ciego 2013
- ¹⁷ León HSR, Torres QJC, Rodríguez BC, Redón TA. Micoplasma y factores de riesgo asociados a displasia de desarrollo de la cadera: estudio de casos y controles.
- ¹⁸ Loyo- Soriano L. Determinación de la presencia de micoplasma en cartílago de cabezas femorales artrósicas adultas con secuelas de displasia del desarrollo de cadera por medio de microscopía electrónica y positividad de PCR a micoplasma en suero. Tesis Instituto Nacional de Rehabilitación. México. 2016
- ¹⁹ Hayflick L, Chanock RM. *Mycoplasma* species of man. *Bacteriol Rev* 1965; 29 (2): 185-221.
- ²⁰ Dusanic D, Bencina D, Oven I, Cizelj I, Bencina M, Narat M. *Mycoplasma synoviae* induces upregulation of apoptotic genes, secretion nitric oxide and appearance of an apoptotic phenotype in infected chicken chondrocytes. *Vet Res* 2012; 43 (7): 1-14.
- ²¹ Chernov, et al *Mycoplasma* Contamination of Cell Cultures: Vesicular Traffic in Bacteria and Control over Infectious Agents, *Acta naturae*, VOL. 6 № 3 (22) 2014
- ²² Fan HH, Kleven SH, Jackwood MW. Application of polymerase chain reaction with arbitrary primers to strain identification of *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis* 1995; 39: 729-735