

Análisis de partículas de desgaste en tejido periprotésico de cadera y rodilla con microscopía electrónica de barrido

Lilia Solis-Arrieta,* Saúl Renán León-Hernández,** Hilda Villegas-Castrejón*

Resumen

Introducción: la artroplastia es exitosa debido a la disponibilidad de materiales biocompatibles. Sin embargo, su vida media se ve disminuida por la fijación inadecuada, pérdida mecánica con el tiempo, o pérdida biológica debido a la osteolisis; esta última se produce como respuesta del tejido a las partículas de desgaste del material implantado localizadas en la interfase hueso-prótesis.

Objetivo: presentar el análisis morfológico y la caracterización de las partículas de desgaste metálicas, en el tejido periprotésico de pacientes con aflojamiento protésico.

Material y métodos: estudio transversal efectuado con 63 pacientes con aflojamiento protésico en quienes se estudió el tejido de interfase con la técnica histológica convencional. A los tejidos que contenían partículas de desgaste metálicas se les determinaron los elementos químicos por dispersión de rayos X.

Resultados: la composición de las prótesis fue de aleaciones de Cr-Co (30.2%), acero inoxidable (34.9%), Cr-Co-acero inoxidable (12.7%) y Ti (22.4%). La respuesta celular se clasificó en tres tipos. Sólo en 19 membranas se identificaron partículas de desgaste metálicas. La presencia o ausencia de las partículas no se asoció significativamente con las características clínicas, con las partículas de metacrilato o polietileno. Las membranas con partículas de desgaste metálicas se localizaron en pacientes de mayor edad, mayor tiempo de uso del implante y necrosis severa.

Conclusión: no encontramos pacientes que hubieran cursado con infección y simultáneamente con partículas de desgaste metálicas quizá porque se trataron por aflojamiento séptico de la prótesis, por ello es menos probable que se hubieran reclutado en un estudio transversal, como éste.

Palabras clave: osteolisis, partículas de desgaste, metales, membrana periprotésica

Abstract

Background: Arthroplasty is successful because biocompatible material is available, but its lifespan decreases due to inadequate fixation, mechanical wear and tear, or biological loss caused by osteolysis. This last is a tissue response to wear particles of the implanted material localized in the bone-prosthesis interface. We undertook this study to present the morphological analysis and characterization of the metal wear particles (MWP) in the periprosthetic tissue of patients with prosthetic loosening.

Methods: Interface tissue was studied in 63 patients with prosthetic loosening and was processed with the conventional histological technique, and tissues with wear and tear particles were subjected to chemical element determination by energy-dispersive X-ray analysis.

Results: Composition of the prosthesis placed in patients contained Cr-Co (30.2%), stainless steel (34.9%), Cr-Co/stainless steel (12.7%) and Ti (22.4%). Cellular response caused by wear and tear particles was classified according to three types. MWP were identified in only 19 membranes. Particle presence or absence was not significantly associated with clinical characteristics of the patient and worn and torn methacrylate or polyethylene particles. Periprosthetic membranes that showed MWP were the ones of older patients with a longer average time of graft use and those with severe necrosis.

Conclusions: No patients experienced infection at the same time with MWP probably because they were treated for prosthetic septic loosening; consequently, it is less probable that they were recruited in a cross-sectional study such as the present one.

Key words: Osteolysis, Worn and torn particles, Periprosthetic membrane

* Laboratorio de Microscopía Electrónica. Servicio de Morfología Celular y Molecular. Instituto Nacional de Rehabilitación. México D.F.

** División de Rehabilitación. Instituto Nacional de Rehabilitación. México D.F.

Correspondencia:

Lilia Solis Arrieta.

Laboratorio de Microscopía Electrónica.

Servicio de Morfología Celular y Molecular. Instituto Nacional de Rehabilitación.

Calzada México-Xochimilco 289, colonia Arenal de Guadalupe, México 14389 D.F.

Tel.: 59991000 Ext. 19107

Correo electrónico: liliassolis2003@yahoo.com.mx.

Recibido para publicación: 6-05-2011

Aceptado para publicación: 18-11-2011

Introducción

La artroplastia total de cadera alivia el dolor crónico y mejora el movimiento en millones de pacientes en etapas avanzadas de osteoartritis o artritis. La artroplastia total de cadera se caracteriza por ser altamente exitosa debido a la disponibilidad de materiales biocompatibles, a diseños protésicos óptimos y a los avances en las técnicas quirúrgicas de los implantes, con las que se consigue 90% de longevidad protésica a 15 años.^{1,2} Sin embargo, su vida media se ve disminuida por la fijación inadecuada de la prótesis, por la pérdida mecánica con el tiempo, o por la pérdida biológica debido a la osteolisis.³

La osteolisis se produce como respuesta del tejido a las partículas de desgaste del material implantado, y se localiza entre la interfase hueso-prótesis, identificada radiográficamente por la presencia de zonas radiolúcidas.⁴⁻⁶

A partir de la década de 1960 se iniciaron diversas investigaciones relacionadas con la osteolisis periprotésica. Los estudios han evidenciado la complejidad de las interacciones celulares y los mediadores químicos involucrados en este proceso. Se han encontrado numerosas enzimas degradadoras (metaloproteinasas, colagenasas, gelatinasas) y factores proinflamatorios, especialmente prostaglandina E₂ y metabolitos del óxido nítrico.^{7,8} Sin embargo, el mecanismo celular que dispara la osteolisis sigue aún sin conocerse. Se acepta que las partículas de desgaste producen una reacción inflamatoria y liberan grandes cantidades de citocinas, que estimulan la pérdida ósea al activar a los osteoclastos y sus precursores, los monocitos. El eje principal que regula la osteoclastogénesis es el receptor activador del factor nuclear k B y su ligando (RANK/RANKL), vía descubierta en 1990 controlada por la osteoprotegerina, una proteína soluble que pertenece a la familia del receptor de factor de necrosis tumoral (TNF, abreviatura del inglés Tumor Necrosis Factor), que se une a RANKL y actúa como un receptor trampa para neutralizarlo. Varios estudios demuestran que la osteoprotegerina es un inhibidor de la pérdida ósea, que regula la densidad y la masa ósea en ratones y humanos.^{7,8}

Las bases celulares para la expresión de RANKL son complicadas debido a que varios tipos celulares del tejido periprotésico son capaces de producirlo, incluidos los osteoblastos, fibroblastos y linfocitos T. También, los macrófagos y las células gigantes, a pesar de que condiciones normales los macrófagos no lo expresan. Los estudios del tejido en los que fallan las artroplastias tienen un desequilibrio en el sistema RANK-RANKL-OPG que conduce a la osteólisis periprotésica excesiva.^{2,8,9}

Las micropartículas liberadas en la articulación se comportan como elementos abrasivos que incrementan la rugosidad de la superficie de contacto con la prótesis y se agrupan en metálicas,^{10,13} polímeros,^{8,14} cerámicas y cemen-

to óseo,^{2,15} según la composición de la prótesis. La reacción patológica en el tejido periprotésico depende de la composición, tamaño, forma y número de partículas.⁸⁻¹⁰

En el tejido periprotésico formado de prótesis de metal-metal la mayor parte de las partículas que se desprenden son pequeñas (0.2 a 10 micras) comparadas con las de polietileno, el tejido produce citocinas y muy rara vez se observan células gigantes multinucleadas. Con mayor tendencia a linfocitos perivasculares y, en algunos casos, a la formación de folículos con centros germinales. Se cree que la acumulación de los linfocitos puede ocurrir como una respuesta alérgica.¹¹

Además de provocar toxicidad celular e hipersensibilidad se considera que las partículas de desgaste estimulan la carcinogénesis pues aproximadamente 1% de los pacientes resultan con pseudotumores en los primeros cinco años del implante, e incrementan a 4% después de ocho años.^{12,13} El polietileno estimula la aparición de macrófagos que liberan mediadores inflamatorios que activan a los osteoclastos.^{8,14} En cambio, el cemento óseo provoca fibrosis, con una reacción inflamatoria y de cuerpo extraño.^{2,15}

El objetivo de este trabajo es presentar el análisis morfológico y la caracterización de las partículas de desgaste, con técnicas de microscopía de luz y microscopía electrónica de barrido en tejido periprotésico enviado para estudio transoperatorio, de pacientes con evidencia radiológica de aflojamiento protésico de cadera y rodilla. Para comparar la duración del implante, con el tipo de partículas de desgaste, y su relación con la infección.

Material y métodos

Estudio transversal efectuado con 63 pacientes con aflojamiento protésico en quienes se estudió el tejido de interfase con la técnica histológica convencional. Se seleccionaron fragmentos de membranas periprotésicas de pacientes con evidencia radiológica de aflojamiento de prótesis de cadera o rodilla. Se colectaron 97 muestras en un periodo de tres años, de las que se descartaron 34 membranas por falta de datos de los componentes de las prótesis, porque la primera cirugía en estos pacientes no se realizó en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Las muestras obtenidas se fijaron en formol al 10%, en buffer de fosfatos, durante 24 horas. Se deshidrataron en alcohol en concentraciones ascendentes (70, 80, 90, 96 y 100%), durante una hora cada uno, y se incluyeron en parafina. Se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson. Los parámetros histológicos evaluados en las membranas periprotésicas fueron: tejido de granulación, tipo de respuesta tisular, necrosis, osteolisis, cantidad de polimorfonucleares por campo observado, partículas de

desgaste de polietileno, de metacrilato y metales. La respuesta celular inflamatoria producida por las partículas metálicas se clasificó en tres tipos de acuerdo con lo reportado en la bibliografía.¹⁶

Después del análisis de microscopía de luz se seleccionaron los tejidos con partículas de desgaste y se les realizaron cortes de 12 μm de grosor, se desparafinaron e hidrataron. Posteriormente se colocaron en un portamuestras de aluminio con cinta de carbono, sin recubrimiento de material conductor (oro, carbón). Se observaron y analizaron directamente en el microscopio electrónico de barrido ambiental ESEM XL-30 (Philips Electronics, Holanda).

El análisis del contenido de metales se realizó con un dispersor de rayos X (EDAX-New XL-30, Mahwah, NJ, USA) integrado en el microscopio electrónico de barrido. El análisis químico fue semicuantitativo en un patrón cruzado para poder determinar la homogeneidad de la muestra, en modo de bajo vacío, con electrones gaseosos secundarios y se cuantificaron 20 zonas en cada muestra.

Las condiciones de trabajo del microscopio electrónico de barrido fueron 25 Kv, 5 de Spot, 10% de tiempo muerto, 200 segundos vivos, 2500 cuentas por segundo y 0.4 Torr de presión. Se determinaron en las partículas de desgaste: cromo, titanio, hierro, cobalto, manganeso, molibdeno y níquel.

Para el análisis estadístico se utilizó ANOVA, la prueba U de Mann-Whitney y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11.

Resultados

Se analizaron 63 casos de pacientes con promedio de edad de 65.2 ± 14.7 años, con 63.5% del sexo femenino y 36.5% del masculino. La edad fue significativamente mayor en las mujeres con 67.6 años en comparación con los hombres: 60.9 años ($p = 0.03$). El tiempo promedio de permanencia de los implantes fue de 65.9 meses con un intervalo de 11 a 462 meses. Las afecciones primarias que llevaron a los pacientes a las artroplastias fueron: coxartrosis bilateral, gonartrosis y fractura por traumatismo en cinco pacientes.

El sitio anatómico de los implantes fue: cadera (68.3%) y rodilla (31.7%). Con una composición protésica de aleaciones de cromo-cobalto (30.2%), acero inoxidable (34.9%), cromo-cobalto-acero inoxidable (12.7%) y titanio (22.4%). En la mayor parte de los implantes se utilizó cemento óseo (82.5%).

De las membranas periprotésicas analizadas 26 (41.26%) no tuvieron infección. Las restantes 37 sí, que corresponden a 17 muestras (26.98%) con evidencia de infección clínica y patológica, 12 muestras (19.04%) sólo con infección

patológica y ocho membranas (12.69%) sólo con infección clínica. Tomando la evidencia histopatológica como patrón de referencia, la evidencia clínica tuvo una sensibilidad de 62% y especificidad de 76.5%, con valor pronóstico positivo de 69% y negativo de 70%; el coeficiente de contingencia fue de 0.36 ($p = 0.002$); es decir, que hubo un acuerdo medio-bajo pero significativo entre la evidencia clínica y la histopatológica.

En 39 membranas periprotésicas se encontraron partículas de metacrilato y de polietileno, en 14 membranas sólo de metacrilato y en dos de polietileno.

La respuesta celular producida por las partículas de desgaste se clasificó en tres, según su severidad. El tipo I se localizó en 37 membranas de interfase, en las que predominó el tejido fibroso con edema y la congestión vascular, con depósitos de material de color oscuro y de tamaño variable e infiltrado linfoplasmocitario difuso y macrófagos con material amorfo (**Figura 1**). El tipo II se localizó en 19 membranas periprotésicas, caracterizado por espacios que contenían partículas de diferente tamaño y material amorfo delimitados por células gigantes multinucleadas, tejido fibroso, escasos linfocitos y, en algunas áreas, predominaban los macrófagos espumosos (**Figura 2**). El tipo III se identificó sólo en siete casos, las membranas periprotésicas estaban formadas por macrófagos espumosos que contenían partículas intracitoplasmáticas, tejido fibroso con un número significativo de linfocitos, macrófagos, células gigantes multinucleadas y granulomas bien formados (**Figura 3**).

Análisis de partículas de desgaste en las membranas de interfase. De los 63 casos analizados, sólo en 19 membranas se identificaron partículas de desgaste constituidas por Cr, Ti, Fe^{++} , Co, Mn, Mo y Ni (Cuadro I) de las que no se reportó su tamaño debido a que la mayor parte eran amorfas, redondas o formaban pequeños cristales por lo que sólo se consideró su contenido.

Las partículas metálicas se observaron como residuos puntiformes oscuros, intracelulares y extracelulares, en macrófagos y células gigantes tipo cuerpo extraño, aunque en ocasiones estaban en el interior de los fibroblastos y en áreas de tejido conectivo acelular que provocaban una respuesta inflamatoria.

La existencia de partículas de desgaste no se asoció de manera directa con el sexo de los pacientes ($p = 0.20$), el sitio anatómico del implante ($p = 0.38$), el material de éste ($p = 0.79$), el uso de cemento óseo ($p = 0.30$), los detritus de polietileno ($p = 0.14$), metacrilato ($p = 0.34$) y la osteolisis ($p = 0.30$). En cambio, se asociaron con la edad de los pacientes, tiempo de permanencia del implante (**Cuadro II**) y la necrosis de las membranas de interfase ($p = 0.02$). Los pacientes con partículas de desgaste fueron los de mayor edad y, sobre todo, los que tenían mayor tiempo promedio con el implante.

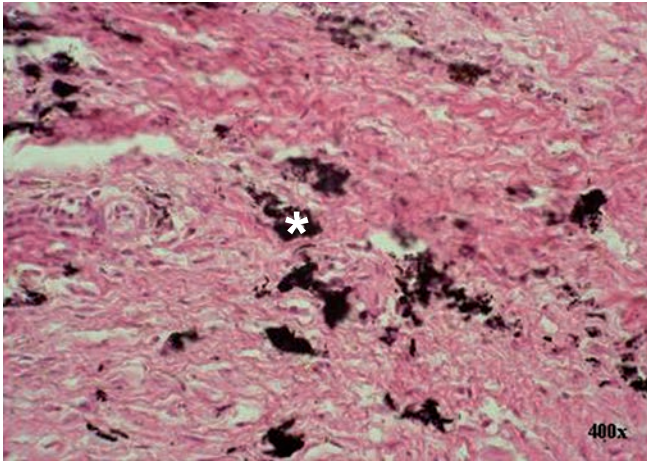


Figura 1. Macrófagos espumosos e histiocitos con partículas de desgaste (*) agrupadas que alternan con espacios.

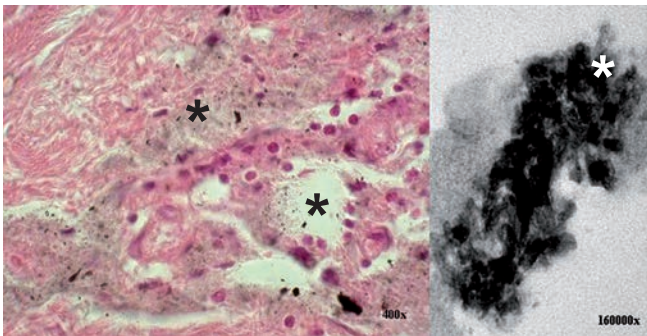


Figura 2. Espacios con contenido amorfo (*), intensa reacción fibrohistiocítica y abundantes macrófagos espumosos.

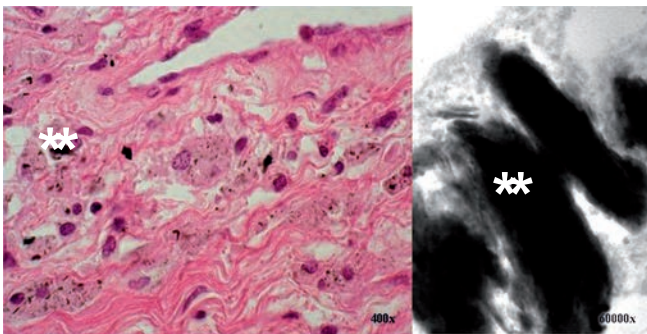


Figura 3. Membrana de interfase infiltrada por macrófagos y células gigantes, con depósitos de partículas de titanio (**).

En cuanto a la necrosis causada por la exposición a las partículas de desgaste existe un riesgo de 3.7 veces de necrosis severa (40.5%) y leve (15.4%). En cambio, se observó lo contrario en las membranas de interfase sin partículas de desgaste porque la proporción de necrosis leve fue más pronunciada (84.6%). También se encontró una asociación moderada de la infección clínica con las partículas de

Cuadro I. Frecuencia de partículas de desgaste metálicas en membranas de interfase determinadas por dispersión de rayos X (EDX)

Partículas	Frecuencia	Porcentaje
Fe ⁺⁺	7	11.1
Ti	2	3.2
Ba	2	3.2
Cr, Fe ⁺⁺	4	6.3
Cr, Fe ⁺⁺ , Ni	1	1.6
Cr, Fe ⁺⁺ , Ti, Co	1	1.6
Cr, Fe ⁺⁺ , Mn, Ni	2	3.2
Subtotal	19	30.2
Ninguna	44	69.8

Cuadro II. Asociación de la edad con el tiempo de implante en las membranas periprotésicas

Partículas de desgaste	<i>n</i>	Edad promedio (DE)	Tiempo promedio del implante (DE)
Si	19	70 (15.2)	119 (45.6)
No	44	63 (14.2)	42.9 (41.0)
	63	<i>p</i> = 0,07*	<i>p</i> = 0.0001*

*U de Mann-Whitney DE: desviación estándar

desgaste ($p = 0.09$). Los casos que mostraron ambas características fueron pocos (19.2%), en comparación con las membranas de interfase que tenían sólo infección clínica (80.7%) (**Cuadro III**).

Respecto al tipo de respuesta celular, ésta apareció significativamente asociada con el tiempo del implante, los detritus de polietileno, la necrosis y la osteolisis de las membranas de interfase (**Cuadro IV**).

La supervivencia de los implantes es diferente según la existencia o no de las partículas de desgaste (comparaciones globales de Log Rank $p = 0.07$), porque de acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier las membranas periprotésicas sin partículas de desgaste con infección histopatológica tuvieron una supervivencia de 21% a los 220 meses. En cambio, los casos con partículas de desgaste duraron más tiempo, pero a los 460 meses la supervivencia fue nula porque todos los casos tuvieron partículas de desgaste e infección (**Figura 4**).

Discusión

El microanálisis de las partículas de desgaste metálicas de este trabajo se realizó en un microscopio electrónico de ba-

Cuadro III. Asociación de la infección clínica con el tiempo de implante en las membranas periprotésicas

Tiempo del implante	Evidencia de infección clínica		p
	Si (n = 26)	No (n = 37)	
	44.9 (41.8)	80.7 (83.4)	0.05*

*U de Mann-Whitney.

ruido ambiental, integrado con un dispersor de rayos X. Este equipo se utilizó por varias ventajas para la determinación de los elementos químicos: 1) se realiza *in situ*, 2) es cuantitativo y 3) es específico para cada zona del análisis. Además, se trabajó en modo de bajo vacío para no cubrir las muestras con metales, porque la cubierta afecta el espectro y para evitar que la muestra se cargue al observarse en modo de alto vacío, por ser una muestra biológica y estar hidratada.^{17,18}

Para la separación de las partículas de desgaste en las membranas periprotésicas se ha reportado la técnica de digestión del tejido con colagenasa y ácido fórmico.¹⁹ Sin embargo, en nuestro caso se procesaron las membranas de interfase para microscopía óptica por la técnica histológica convencional y de las laminillas revisadas se seleccionaron los casos con partículas de desgaste de color negro o marrón, producidas por la oxidación de los metales. Posteriormente, de estos bloques se realizaron cortes de 12 micras de grosor y se desparafinaron con xilol-alcohol porque la parafina interfiere con la obtención del análisis químico.²⁰

Las partículas metálicas se encontraron en 19 de las 63 membranas periprotésicas revisadas, en pacientes de mayor edad y con más tiempo promedio de uso del implante, sin importar el sexo. Los iones fueron Fe⁺⁺ (15 casos), Cr (8 casos), Ti (3 casos), Ni (2 casos), Mn (2 casos), Co (1 caso) que formaron aleaciones en casi todas las membranas y dos casos con bario originado del cemento óseo. Estos resultados concuerdan con los reportados en las artroplastias de metal-metal de primera generación, donde la osteolisis por partículas metálicas se registró entre 4.5 y 35.5%²¹ y en nuestro caso fue de 30%.

De acuerdo con la bibliografía, los cálculos de liberación de las partículas metálicas anuales son aproximadamente de 5 mm³, considerado como bajo comparado con la tasa de liberación del polietileno con un volumen anual de 150 mm³ o más, lo que lleva a la osteolisis focal en cinco años después de la colocación de la prótesis.²²

El mecanismo para la producción de partículas de desgaste metálicas se ha explicado que quizá se inicie a nivel iónico porque la corrosión provoca la disolución de la aleación metálica dentro de sus respectivos iones. Subsecuentemente se reduce el oxígeno a iones hidróxido y se produce un exceso de cargas positivas, que inicia la destrucción del tejido por intercambio iónico.²³ La velocidad a la que se desprenden y acumulan las partículas de desgaste es un factor importante para la osteolisis. En áreas con incremento en la lisis celular existe mayor concentración de partículas comparadas con las regiones no osteolíticas del implante. Estas observaciones se confirmaron con estudios *in vitro* en

Cuadro IV. Asociación del tiempo de implante con la respuesta celular en las membranas de interfase

	Tipo de respuesta celular			P
	1 (n* = 37)	2 (n* = 19)	3 (n* = 7)	
Tiempo implante	51 (76.9)	91.9 (63.6)	73.8 (33.7)	0.005
Carbono	70.9 (11.6)	80.6 (5.6)	80.3 (4.2)	0.03
Detritus de polietileno (SI)	34 (91.8%)	6 (31.7%)	1 (14.2%)	0.0001
Necrosis de membrana				
a) Severa	1 (2.7%)	1 (5.3%)	2 (28.6%)	0.001
b) Moderada	13 (35.1%)	15 (78.9%)	5 (71.4%)	
c) Leve	23 (62.2%)	3 (15.8%)		
Osteolisis				
a) Severa	1 (2.7%)	3 (15.8%)	2 (28.6%)	0.001
b) Moderada	12 (32.4%)	12 (63.2%)	5 (71.4%)	
c) Leve	24 (64.9%)	4 (21.1%)		

n* = número de membranas de interfase

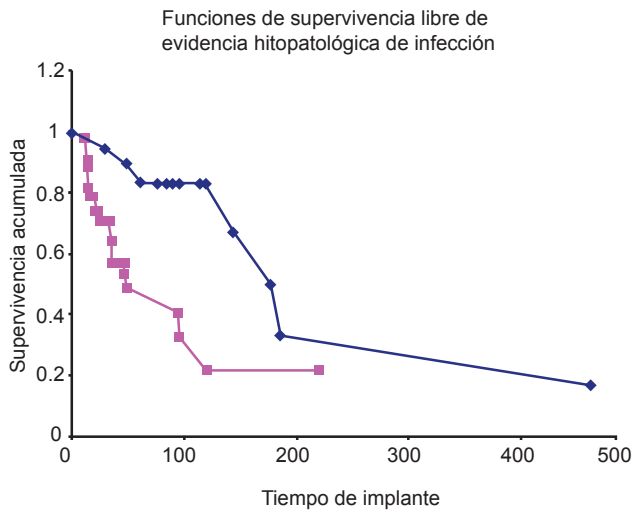


Figura 4. Curvas de supervivencia de los implantes con y sin partículas de desgaste.

los que hubo mayor transcripción y liberación de citocinas, de manera dosis-dependiente.

De los iones metálicos liberados, está reportado que el daño ocasionado al tejido es más severo por las partículas de Ti que las de Cr-Co, con un tamaño de las partículas de 1-10 micras, que pueden diseminarse en todos los órganos del cuerpo. Estas partículas se unen a los filamentos de actina y forman un complejo en el citoesqueleto de los osteoblastos que altera la adhesión celular, la proliferación, la expresión de proteínas estructurales y adhesivas (colágena I y fibronectina) y otras funciones relacionadas con la viabilidad celular, lo que lleva a la apoptosis.^{24,25} Los macrófagos liberan citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento (TNF, interleucina-1, RANKL y prostaglandina E₂) que activan a los osteoclastos y las células preosteoclasticas, para producir la pérdida ósea. La diferenciación de los osteoclastos ocurre por la vía RANK/RANKL, y es controlada por la osteoprotegerina que, *in vitro*, inhibe la diferenciación de los osteoclastos, bloquea su activación e induce la apoptosis.^{8,26,27} Aunque también las partículas de Cr y Co, liberadas por desgaste o corrosión de la prótesis tienen efectos tóxicos que llevan a la necrosis celular, como sucede con el titanio. A nivel ultraestructural está demostrado que las partículas metálicas son fagocitadas por los macrófagos y transportadas a los fagolisosomas, lo que genera un ambiente tóxico que lleva a la degeneración celular progresiva y a la muerte, con la subsiguiente liberación de las enzimas intracelulares y de las partículas de desgaste ingeridas; este ciclo se repite varias veces llevando a la necrosis celular.^{24,28} Esto nos ayuda a explicar porqué en este trabajo las membranas priprotesicas con partículas de desgaste metálicas tuvieron

necrosis severa (40.5%) y en los pacientes que sólo tenían infección, la necrosis fue leve.

Algo importante a considerar en nuestros resultados es que las membranas de interfase con partículas de desgaste no tuvieron infección clínica, y las muestras con infección no mostraron partículas de desgaste. Esto es paradójico porque pareciera que la exposición a las partículas puede funcionar como un factor de protección para no desarrollar infección. Sin embargo, lo anterior puede deberse a un sesgo denominado falacia de Berkson, que consiste en que los pacientes con implantes que hayan cursado con infección y, al mismo tiempo, con partículas de desgaste, en realidad ya fueron tratados por aflojamiento séptico de la prótesis y, en consecuencia, es menos probable que sean reclutados en un estudio transversal como éste.

Además de los componentes metálicos, el implante también tiene algunas partes de polietileno, polimetilmetacrilato y cemento óseo. De éstos, el polietileno se ha utilizado mucho en los implantes ortopédicos debido a su resistencia a la fatiga y a la compatibilidad con el cuerpo humano. Sin embargo, su vida media es limitada porque ocurren complicaciones aproximadamente en 30% de las artroplastias cuando se ha usado durante 11 años o más. Los factores que contribuyen a la osteolisis en este caso son: cantidad de partículas desprendidas, peso y actividad del paciente, tipo de implante, grosor de la capa de polietileno, etc. Sin embargo, casi todas las partículas de desgaste son intracelulares, con límites de tamaño de 1 micra de grosor y de 4-10 micras de largo, visibles con luz polarizada. El tipo de reacción celular depende del tamaño de las partículas. Cuando se trata de partículas menores de 1 micra la respuesta del tejido es inflamatoria, con la proliferación de las células del sistema mononuclear fagocítico que liberan citocinas; en cambio, la respuesta a partículas grandes ocurre con una reacción granulomatosa. Por lo tanto, las partículas pequeñas (menores de 4 micras) son biológicamente más activas.^{2,8}

El cemento óseo protésico es una resina acrílica o de polimetilmetacrilato (PMMA) cuya función es asegurar la fijación de la prótesis al tejido óseo receptor. Sin embargo, pueden generarse partículas de cemento durante la cirugía, por una mezcla inadecuada del mismo, por la carga cíclica del implante que produce microfracturas por fatiga o por abrasión del cemento con la prótesis o el hueso.^{29,30} La cuantificación del polimetilmetacrilato en los cortes histológicos es difícil porque se disuelve con solventes como el xilol, y sólo se observan espacios vacíos. Las partículas residuales se observan con luz polarizada o tinción de rojo oleoso.² También, en algunos casos los espacios contienen partículas de sulfato de bario (BaSO₄), un agente radiopaco que se encuentra en 9 a 13% según el tipo de cemento. Está reportado que entre mayor sea su concentración aumenta su fragilidad, lo que lleva a la aparición de microfracturas.

El sulfato de bario se caracteriza por estimular la liberación de factores de la resorción ósea como las metaloproteasas (1, 2, 3, 8, 9, 10 y 13), el factor de necrosis tumoral y la prostaglandina E₂. Su reacción en el tejido óseo es mucho mayor que la que provoca el cemento óseo solo.^{2,15} En este trabajo sólo se encontraron dos membranas con sulfato de bario que tuvieron osteolisis severa, necrosis ósea y, en un caso, infección.

En la actualidad, para inhibir la osteolisis causada por el cemento óseo se reporta la prescripción de antiinflamatorios y agentes supresores de la resorción ósea. De los primeros, están los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (cox-2), como el celecoxib que inhibe la producción de prostaglandinas para reducir la inflamación y el dolor, antagonistas de TNF como etanercept y pentoxifilina.³¹⁻³³ También se han indicado bisfosfonatos (alendronato y el ácido zoledrónico), que inhiben la formación de osteoclastos al bloquear la vía del mevalonato.^{34,35}

En algunos otros casos están reportados la osteoprotegerina o los anticuerpos monoclonales contra RANKL (AMG-162) que disminuyen la resorción ósea^{36,37} pero no reducen la inflamación, lo que provoca incremento de las concentraciones de TNF y de la interleucina-I que promueven la osteoclastogénesis ante bajas concentraciones de RANKL; por lo tanto, para inhibir la osteolisis está reportado que debe darse tratamiento combinado con antagonistas de RANKL y proinflamatorios, cuyo modelo es exitoso en la artritis.^{2,8,38}

Conclusiones

Las membranas periprotésicas con partículas de desgaste metálicas se encontraron en pacientes de mayor edad, mayor tiempo promedio de uso del implante, y necrosis severa. En cambio, las membranas periprotésicas de los pacientes sin partículas metálicas sólo mostraron necrosis leve. No se encontraron pacientes que hubieran cursado con infección y partículas de desgaste, porque quizá fueron tratados previamente por aflojamiento séptico de la prótesis y no se reclutaron en un estudio transversal como éste. Por ello los pacientes con más tiempo con el implante fueron los que tuvieron las partículas, a quienes tenían infección se les revisó la prótesis antes de que se acumularan las partículas de desgaste (antes de los 220 meses).

Agradecimientos

A la bióloga Alma Delia Hernández Pérez por su apoyo en la observación de las muestras en el microscopio electrónico de transmisión.

Referencias

1. Yao J, Cs-Szabó G, Jacobs JJ, Kuettner KE, Glant TT. Suppression of osteoblast function by titanium particles. *J Bone Joint Surg* 1997;79:107-112.
2. Goodman S. Wear particulate and osteolysis. *Orthop Clin North Am* 2005;36:41-48.
3. Colwell CW, Hozack WJ, Mesco JW, D'Antonio JA, Bierbaum BE, Capello WN, et al. Ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty early dislocation rate. *Clin Orthop Relat Res* 2007;465:155-158.
4. Maloney WJ, Smith RL. Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *J Bone Joint Surg* 1995;77:1448-1461.
5. Shanbhag AS, Jacobs J, Black J, Galante JO, Glant TT. Effects of particles on fibroblast proliferation and bone resorption in vitro. *Clin Orthop* 1997;342:205-217.
6. Choi MG, Koh HS, Klues D, O'Connor D, Mathur A, Truskey GA, et al. Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4578-4583.
7. Takei I, Takagi M, Santavirta S, Ida H, Hamasaki M, Ishii M, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in joint fluid of the patients with loose artificial hip joints. *J Biomed Mater Res* 1999;45:175-183.
8. Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, Sculco TP. The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis. *HSS J* 2006;2:102-113.
9. Itonaga I, Sabokbar A, Murray DW, Athanasou NA. Effect of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand on osteoclast formation by arthroplasty membrane derived macrophages. *Ann Rheum Dis* 2000;59:26-31.
10. Williams S, Tipper JL, Ingham E, Stone MH, Fisher J. In vitro analysis of the wear, wear debris and biological activity of surface-engineered coatings for use in metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 2003;217:155-163.
11. Campbell AP, Wang M, Amstutz CH, Goodman BS. Positive cytokine production in failed metal on metal total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 2002;73:506-512.
12. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:28-36.
13. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CLM, et al. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90-B:847-851.
14. Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT. The basic science of periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg* 2000;82-A:1478-1489.
15. Lazarus MD, Cuckler JM, Schumacher HR, Ducheyne P, Baker DG. Comparison of the inflammatory response to particulate polymethylmethacrylate debris with and without barium sulfate. *J Orthop Res* 1994;12:532-541.
16. Boynton EL, Henry M, Morton J, Waddell JP. The inflammatory response to particulate wear debris in total hip arthroplasty. *Can J Surg* 1995;38:507-515.
17. Griffin BJ, Suvorova AA. Change-related problems associated with x-ray microanalysis in the variable pressure scanning electron microscope at low pressures. *Microsc Microanal* 2003;9:155-165.
18. Tang X, Joy DC. Quantitative measurements of charging in a gaseous environment. *Scanning* 2003;25:194-200.
19. Brown C, Williams S, Tipper JL, Fisher J, Ingham E. Characterisation of wear particles produced by metal on metal and ceramic on metal hip prostheses under standard and microseparation simulation. *J Mater Sci Mater Med* 2007;18:819-827.

20. Landas S, Bonsib SM, Ellerbroek R, Fischer J. Argyria: microanalytic-morphologic correlation using paraffin-embedded tissue. *Ultrastruct Pathol* 1986;10:129-135.
21. Beaulé PE, Campbell P, Mirra J, Hooper JC, Schmalzried TP. Osteolysis in a cementless, second generation metal-on-metal hip replacement. *Clin Orthop* 2001;386:159-165.
22. Want A, Dorr LD. Natural history of femoral focal osteolysis with proximal ingrowth of smooth stem implant. *J Arthroplasty* 1996;6:718-725.
23. Collire JP, Surprenant VA, Jensen RE, Mayor MB. Corrosion at the interface of cobalt-alloy heads on titanium-alloy stems. *Clin Orthop Relat Res* 1991;271:305-312.
24. Salvati EA, Betts F, Doty SB. Particulate metal debris in cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1993;293:160-173.
25. Moon GC, Koh SH, Kluess D, O'Connor D, Mathur A, Truskey AG, et al. Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4578-4583.
26. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis-current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interac* 2008;8:204-216.
27. Muñoz TM, Lopez FH, Fernandez GS. Advances in osteoclast biology. The osteoprotegerin RANK ligand system. *Med Clin (Barc)* 2004;122:75-77.
28. Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Singh HG, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop* 2009;80:653-659.
29. Gomol AH, Fitz W, Scott RD, Thornhill TS, Bellare A. Nanoparticulate fillers improve the mechanical strength of bone cement. *Acta Orthop* 2008;79:421-427.
30. Wooley PH, Nasser S, Fitzgerald RH Jr. The immune response to implant materials in human. *Clin Orthop* 1996;326:63-70.
31. Schwarz EM, Benz EB, Lu AP, Goater JJ, Mollano AV, Rosier RN, et al. Quantitative small-animal surrogate to evaluate drug efficacy in preventing wear debris-induced osteolysis. *J Orthop Res* 2000;18:849-855.
32. Childs LM, Goater JJ, O'Keefe RJ, Schwarz EM. Efficacy of etanercept for wear debris-induced osteolysis. *J Bone Miner Res* 2001;16:338-347.
33. Zhang X, Morham SG, Langenbach R, Young DA, Xing L, Boyce BF, et al. Evidence for a direct role of cyclo-oxygenase 2 in implant wear debris-induced osteolysis. *J Bone Miner Res* 2001;16:660-670.
34. Millett PJ, Allen MJ, Bostrom MP. Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:236-249.
35. Zwolak P, Manivel JC, Jasinski P, Kirstein MN, Dudek AZ, Fisher J, et al. Cytotoxic effect of zoledronic acid-loaded bone cement on giant cell tumor, multiple myeloma, and renal cell carcinoma cell lines. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:162-168.
36. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;19:1059-1066.
37. Takahashi N, Ozawa H. A new treatment for osteoporosis using fully human monoclonal antibody to RANKL, AMG-162. *Clin Calcium* 2005;15:43-48.
38. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1 and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004;50:277-290.