

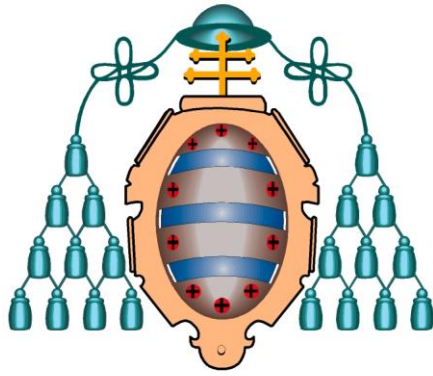
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-  
Quirúrgicas

Programa de Doctorado: Avances en Traumatología

**POLIMORFISMO GENÉTICO EN LA  
OSTEOLISIS PERIPROTÉSICA**

José María Fernández-Valdés Fernández



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-  
Quirúrgicas

Programa de Doctorado: Avances en Traumatología

# **POLIMORFISMO GENÉTICO EN LA OSTEOLISIS PERIPROTÉSICA**

José María Fernández-Valdés Fernández





## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: POLIMORFISMO GENETICO EN LA OSTEOLISIS PERIPROTESICA	Inglés: GENETIC POLYMORPHISMS IN PERIPROSTHETIC OSTEOLYSIS

2.- Autor	
Nombre: José María Fernández-Valdés Fernández	
Programa de Doctorado: AVANCES EN TRAUMATOLOGIA	
Órgano responsable: CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MEDICO-QUIRURGICAS	

### RESUMEN (en español)

<p><b>INTRODUCCIÓN:</b> Las reconstrucciones articulares con implantes protésicos han demostrado una mejoría en la calidad de vida de los pacientes afectados de degeneración articular. La osteolisis periprotésica inducida por la enfermedad de las partículas es la causa más frecuente de fracaso protésico. Los macrófagos y otras células mesenquimales, estimulados por las partículas de desgaste, liberan multitud de citoquinas, quimioquinas, metaloproteasas, y otros agentes. Estos mediadores inician un proceso inflamatorio que conduce a la reabsorción ósea periprotésica por parte de los osteoclastos. Simultáneamente, las partículas de desgaste protésico suprimen la actividad de los osteoblastos.</p> <p>La expresión de RANK, RANKL, y OPG en la pseudomembrana de prótesis aflojadas, ha implicado a este sistema como eje central del mecanismo en la osteolisis periprotésica. La expresión coordinada de OPG y RANKL regula la resorción y la densidad ósea a través del control de la vía de señalización del RANK en los osteoclastos.</p> <p>La observación de variaciones en cuanto al desarrollo de aflojamiento protésico y osteolisis en pacientes con la misma prótesis e idéntica técnica de implantación, sugiere que la susceptibilidad a la osteolisis es probablemente debida a la combinación de factores ambientales y genéticos.</p> <p>Esta variabilidad de resultados, indica cierta predisposición individual al desarrollo de osteolisis debido a una variación en los genes reguladores de las vías de activación osteoclástica. Diferentes autores han relacionado variaciones genéticas del sistema RANK-RANKL-OPG, con la susceptibilidad a desarrollar osteolisis periprotésica.</p> <p><b>MATERIAL Y MÉTODO:</b> Se realizó un estudio de casos y controles con 50 pacientes intervenidos de recambio protésico por aflojamiento y osteolisis sobre prótesis de cadera o rodilla. Como grupo control se estudiaron 50 pacientes, intervenidos de artroplastia de cadera o rodilla de más de 8 años de evolución y sin signos clínicos ni radiográficos de aflojamiento u osteolisis.</p> <p>Se estudiaron variables antropométricas, incluyendo la edad, sexo, IMC, etiología de la enfermedad articular, patología concomitante, y nivel de actividad según la escala UCLA. La osteolisis periprotésica fue estudiada agrupando los casos en dos grupos según el grado de osteolisis (moderada o severa).</p> <p>Se procedió a la extracción y aislamiento del ADN estudiando los polimorfismos (SNPs): TNF G-308-A (rs1800629), RANK A-192-V exón 7 (rs1805034), RANKL rs9594782 5'UTR, OPG A-163-G promotor (rs3102725), OPG rs4355801.</p> <p>Los resultados fueron tratados estadísticamente utilizando pruebas de Anova y análisis de regresión lineal. Se empleó el paquete SPSS para Windows versión 11.00.</p> <p><b>RESULTADOS:</b> En el grupo de casos, la supervivencia media de las PTC (8,8 años) fue mayor que la de las PTR (5,1 años) (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>En el grupo de controles, la media de seguimiento de las PTC fue de 11,1 años y las PTR de 9,1 años.</p> <p>En el grupo de casos, presentaron osteolisis moderada 33 implantes (18 PTC y 15 PTR) y osteolisis severa 17 casos (9 PTC y 8 PTR). En las PTC se observó la osteolisis severa más frecuente en los hombres, mientras que en las PTR lo era en las mujeres (<math>p = 0,02</math>).</p>
---



Las PTC con un grado severo de osteolisis fueron más frecuentes en el periodo tardío de aflojamiento (>120 meses). Las PTR con osteolisis severa fueron observadas con más frecuencia en el periodo precoz (<72 meses) ( $p>0,05$ ).

La asociación entre edad y el grado de osteolisis no resultó significativa ( $p=0,33$ ).

Los hombres tenían un grado de actividad UCLA mayor que las mujeres ( $p=0,001$ ).

Se encontró una asociación entre el IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> y el sexo femenino ( $p=0,01$ ).

No se observaron diferencias significativas entre la supervivencia de la prótesis y grado de osteolisis, tipo de fijación protésica ni patología concomitante ( $p>0,05$ ).

El análisis sobre variaciones genéticas de los diferentes SNPs estudiados, no presentó diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES: En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los SNPs estudiados: TNF- $\alpha$  308 G/A ( $p=0,55$ ); OPG-A163G ( $p=0,73$ ); OPG rs4355801 ( $p=0,34$ ); RANK-Ala192Val ( $p=0,23$ ); RANKL rs9594782 ( $p=0,20$ ).

Aunque el tamaño de la muestra estudiada es pequeño para el análisis de variaciones genéticas, creemos que podría servir como estudio piloto para valorar el interés clínico de incluir la determinación rutinaria de alguno de estos SNPs en los pacientes operados de prótesis articulares.

En base a los hallazgos obtenidos, que no demuestran una tendencia clara en la relación de alguno de estos SNPs y la osteolisis periprotésica, no parece razonable bajo el punto de vista coste-efectivo la determinación rutinaria del ADN de los pacientes operados de prótesis articulares.

## RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION :Joint reconstructions with prosthesis implants have shown and improvement in the quality of life of patients with joint degeneration.

The periprosthetic osteolysis induced by disease particles is the most common cause of prosthetic failure. The macrophages and other mesenchymal cells, stimulated by particles wear debris, releasing numerous cytokines, chemokines, metalloproteases, and others. These mediators initiate an inflammatory process that leads to bone resorption periprosthetic by osteoclasts. Simultaneously, the prosthetic wear particles suppress the activity of the osteoblasts.

The expression of RANK, RANKL and OPG in pseudomembranous prosthesis loosened, has implicated this system as a aim mechanism in the periprosthetic osteolysis.

The coordinated expression of OPG and RANKL regulate bone resorption and bone density through control of the signalling pathway of RANK on osteoclasts.

The observation of variations in the development of prosthetic loosening and osteolysis in patients with the same identical prosthesis and implantation technique, suggests that susceptibility to osteolysis is probably due to the combination of genetic and environmental factors.

This variability of results, suggest some individual predisposition to the development of osteolysis due to variation in regulatory genes of the pathway activation of osteoclasts.

Several authors have linked single nucleotide polymorphisms (SNPs) in RANK-RANKL-OPG system, with susceptibility to develop periprosthetic osteolysis.

MATERIALS AND METHOD: We performed a case-control study on 50 patients undergoing prosthetic replacement for loosening and osteolysis of total hip arthroplasty (THA) or total knee arthroplasty (TKA). The control group included 50 patients undergoing THA or TKA with more than 8 years of follow-up without clinical signs or radiographic loosening or osteolysis.

Anthropometric variables were studied, including age, sex, body mass index (BMI), etiology of joint disease, comorbidity diseases, and activity level according to the UCLA scale.

The periprosthetic osteolysis was studied by grouping cases into two groups according to the degree of osteolysis (moderate or severe).

We proceeded to extract and isolate DNA studying SNPs: TNF G-308-A (rs1800629), RANK A-192-V exon 7 (Rs1805034), rs9594782 5'UTR RANKL, OPG A-163-G promoter (Rs3102725), rs4355801 OPG.



The results were treated statistically using tests ANOVA and linear regression analysis. SPSS was used to Windows version 11.00.

RESULTS: In the case group, the average survival of THA (8.8 years) was higher than TKA (5.1 years) ( $p < 0.05$ ).

In the control group, the mean follow-up for THA was 11.1 years and 9.1 years for TKA.

In the case group, 33 had moderate osteolysis (18 THA and 15 TKA) and 17 cases severe osteolysis (9 THA and 8 TKA). Severe osteolysis was observed more frequently in men with THA, while in women it was observed in TKA ( $P = 0.02$ ).

THA with a severe degree of osteolysis were more frequently in the later period of loosening ( $> 120$  months). TKR with severe osteolysis were observed more frequently in the early period ( $< 72$  months) ( $p > 0.05$ ).

The association between age and the degree of osteolysis was not significant ( $p = 0.33$ ).

Males had a UCLA activity level greater than the women ( $p = 0.001$ ).

We found an association between  $BMI > 30$  kg/m<sup>2</sup> and female sex ( $p = 0.01$ ).

No significant differences were observed between survival prosthesis and extent of osteolysis, type of comorbidity disease or prosthetic fixation ( $p > 0.05$ ).

The analysis of genetic variations of the different SNPs studied, no statistically significant differences between cases and controls.

COMMENTS AND CONCLUSIONS: In our study we found not significant differences in the SNPs studied: TNF- $\alpha$  308 G / A ( $p = 0.55$ ), OPG-A163G ( $p = 0.73$ ) OPG rs4355801 ( $p = 0.34$ ), RANK-Ala192Val ( $p = 0.23$ ); RANKL rs9594782 ( $p = 0.20$ ).

Although the sample size is small for the SNPs analysis, we believe that could serve as a pilot study to assess the clinical interest in including such a test as a routine of any of these SNPs in patients operated with prosthetic arthroplasties.

Based on the findings, which don't show a clear trend in the relationship of any of these SNPs and periprosthetic osteolysis, it seems reasonable from the point of cost-effective view do not include this DNA tests as a routine in patients undergoing prosthesis joint replacement.

**SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE CIRUGIA Y ESPECIALIDADES MEDICO-QUIRURGICAS**



# Dedicatoria

A mi esposa Isabel.

A mi madre Pilar.



# Agradecimientos:

Al Profesor Torre Alonso, por suscitar mi ánimo en el campo de la investigación y mantener vivo mi interés en la búsqueda y conocimiento de la ciencia médica. Por su esfuerzo en perfeccionar el planteamiento y realización de este trabajo.

A mi esposa Isabel, por su amor y apoyo incondicional en la vida diaria, por su comprensión y ayuda en todo el proceso de este trabajo.

A mi madre Pilar, por su entrega en mi formación como persona y médico, por su estímulo constante en la mejoría de las cualidades humanas y profesionales.

A mis compañeros del Hospital Monte Naranco de Oviedo, donde desarrollé mi carrera profesional como adjunto durante doce años y a mis compañeros del Hospital San Agustín de Avilés, donde realicé la residencia e inicié mis primeros pasos en el apasionante mundo de la Traumatología.

# INDICE

# INDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Aspectos generales sobre las artroplastias de cadera y rodilla..... 17-21
- 1.2. Supervivencia de las prótesis totales de cadera y rodilla..... 21-24
- 1.3. Etiología del fracaso protésico..... 24-26
- 1.4. Aflojamiento aséptico y osteolisis periprotésica..... 27-30
- 1.5. La Enfermedad de las Partículas..... 31-38
- 1.6. Fisiopatología de la osteolisis periprotésica:
  - Sobreestimulación de los macrófagos por las partículas protésicas..... 39-41
  - El remodelado óseo..... 42-43
  - Los osteoblastos..... 44-45
  - Los osteoclastos..... 45-48
  - Los fibroblastos del tejido de la interfaz..... 48-49
  - Los linfocitos..... 49-50
  - Representación esquemática de las vías de participación en el desarrollo de osteolisis periprotésica..... 51
- 1.7. El sistema RANK/RANKL/OPG..... 52
  - La Osteoprotegerina (OPG)..... 53-54
  - El RANKL..... 54-55
  - El RANK..... 55-56
- 1.8. Polimorfismos genéticos..... 57-59
  - 1.8.1. Variación genética, inflamación y pérdida ósea:
    - Polimorfismos genéticos de citocinas proinflamatorias 60-61
    - Polimorfismos del sistema RANK/RANKL/OPG..... 61-62

## 2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO..... 64

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	66
4. MATERIAL Y MÉTODO	
4.1. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio.....	68
4.2. Criterios de exclusión.....	69
4.3. Estudio de variables antropométricas y funcionales de los pacientes.....	69-70
4.4. Estudio de los modelo protésicos.....	70-71
4.5. Diagnóstico radiológico del aflojamiento protésico:	
4.5.1. Valoración radiográfica de las PTC.....	71-72
• Valoración radiográfica del componente acetabular.....	72-73
• Valoración radiográfica del componente femoral.....	74-75
4.5.2. Valoración radiográfica de las PTR.....	75-78
4.6. Malposicionamiento de las PTC.....	78-80
4.7. Malposicionamiento de las PTR.....	80-81
4.8. Clasificación del grado de osteolisis.....	81-86
4.9. Supervivencia de los implantes.....	87
4.10. Estudio de la osteolisis periprotésica.....	87
4.11. Variación genética aflojamiento protésico.....	88
4.12. Obtención y procesamiento de muestras sanguíneas....	89
4.12.1. Reactivos.....	89
4.12.2. Obtención del ADN.....	90
4.12.3. Análisis genético.....	90-92
4.13. Análisis estadístico.....	93
5. RESULTADOS	
5.1. Análisis descriptivo de las muestras.....	95-96
5.2. Estudio de los implantes protésicos.....	97-103
5.3. Estudio de los defectos óseos.....	104-106
5.4. Supervivencia del grupo con osteolisis.....	107-112
5.5. Estudio del aflojamiento según tipo de prótesis y grado de osteolisis.....	113

5.6. Tipo de fijación protésica y grado de osteolisis.....	114
5.7. Grupos de edad y osteolisis periprotésica.....	115
5.8. Nivel de actividad según la escala UCLA y grado de osteolisis.....	116-117
5.9. IMC y grado de osteolisis.....	117-118
5.10. Estudio de la patología concomitante.....	119-120
5.11. Número de patología diagnosticada previamente a la intervención quirúrgica.....	121
5.12. Análisis de regresión múltiple.....	122-124
5.13. Estudio del polimorfismo genético.....	125-126
• Polimorfismo del TNF- $\alpha$ 308 G/A.....	127
• Polimorfismo del RANK-Ala192Val.....	128
• Polimorfismo de la OPG rs4355801.....	129
• Polimorfismo de la OPG-A163G.....	130
• Polimorfismo del RANKL rs9594782.....	131
6. DISCUSIÓN	
6.1. Situación actual del problema.....	133-134
6.2. Variables antropométricas y funcionales.....	134-135
6.3. Supervivencia de los implantes.....	136
6.4. Estudio del polimorfismo genético.....	136-137
6.5. Importancia de la vía de activación RANK/RANKL/OPG.....	138-143
6.6. Perspectivas futuras	
• Terapias biológicas.....	143
• Inyección local de factores de crecimiento.....	144-145
7. CONCLUSIONES .....	147
8. BIBLIOGRAFÍA .....	149-171
9. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	172

# Abreviaturas

**A:** adenina

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**ALCAM:** activated leukocyte cell adhesion molecule (molécula de adhesión celular activada por leucocitos)

**ALVAL:** aseptic lymphocytic vasculitis associated lesions (lesiones asociadas a vasculitis aséptica linfocitaria)

**AP:** anteroposterior

**ARN:** ácido ácido

**ARNm:** ácido ribonucleico mensajero

**$\beta$ -NADPH:**  $\beta$ -nicotin adenin difosfato

**BMP-2:** proteína morfogenética ósea 2

**BMU:** basic multicellular unit (unidad básica multicelular)

**C:** citosina

**°C:** grados centígrados

**Ca<sup>++</sup>:** ión calcio

**CATK:** catepsina K

**CD6:** Cluster of Differentiation 6 (antígeno de superficie celular CD6)

**AMPc:** adenil monofosfato cíclico

**Co:** cobalto

**COX-1:** ciclooxigenasa-1

**COX-2:** ciclooxigenasa-2

**Cr:** cromo

**Cr-Co:** aleación cromo-cobalto

**Cr-Co-Mo:** aleación cromo-cobalto-molibdeno

**CXCL-12:** chemokine (C-X-C motif) ligand 12

**dNTPs:** desoxi nucleótido tri-fosfato

**EDTA:** ácido etilen diamin tetra-acético

**ELISA:** ensayo del enzima inmuoadsorbido

**eNOS:** enzima sintasa del óxido nítrico endotelial

**et al:** y colaboradores

**FGF-2:** fibroblast growth factor-2 (factor-2 de crecimiento fibroblástico)

**G:** guanina

**g:** fuerza gravitatoria

**h:** hora

**HCl:** ácido clorhídrico

**IC:** intervalo de confianza

**ICAM-1:** Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (moléculas-1 de cohesión intercelular)

**IFN:** interferón

**IFN- $\gamma$ :** interferon gamma

**IL-1:**interleucina 1

**IL-1 $\alpha$  :** interleucina 1  $\alpha$

**IL-1 $\beta$ :** interleucina 1 $\beta$

**IL-4 :** interleucina 4

**IL-6** : interleucina 6

**IL-8** : interleucina 8

**IL-10** : interleucina 10

**IL1 $\alpha$  (-889 C/T)** : polimorfismo genético (-889 C/T) de la interleucina IL-1 $\alpha$

**IL 1 $\beta$  (+3954 C/T)** : polimorfismo genético (+3954 C/T) de la interleucina IL-1 $\beta$

**IL-1 IRA** : receptor antagonista de la IL-1

**INOS**: enzima sintasa del óxido nítrico inducible

**ITF**: fibroblastos del tejido de la interfaz

**JAK/STAT**: proteínas que actúan como factores de transcripción

**JNK**: quinasas c-Jun N-terminal

**KCl**: cloruro potásico

**Lat**: lateral

**LFA-1**: lymphocyte function-associated antigen-1 (antígeno-1 asociado con la función de los linfocitos)

**M**: molar

**MAP kinasa o MAP/ERK**: mitogen-activated protein kinases (proteínquinas activadas por mitógenos)

**M-CSF**: factor estimulante de colonias de macrófagos

**MCP-1**: monocyte chemoattractant protein-1 (quimiocina atrayente de los monocitos)

**MgCl<sub>2</sub>**: cloruro de magnesio

**Mg/L**: miligramo por litro



**MIP-1:** macrophage inflammatory protein-1 (proteína-1 inflamatoria de macrófagos)

**min:** minuto

**mL:** mililitro

**µL:** microlitro

**mm :** milímetro

**mM :** milimolar

**mm/h:** milímetro por hora

**µmol/L:** micromol por Litro

**NaCl:** cloruro sódico

**NCBI:** National Center for Biotechnology Information (Centro Nacional para la Información Biotecnológica)

**NF-κb:** factor de transcripción nuclear kappa beta

**ng:** nanogramo

**NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>:** cloruro amónico

**nNOS:** enzima sintasa del óxido nítrico neuronal

**NO:** óxido nítrico

**NOS:** enzima sintasa del óxido nítrico

**NOx:** nitritos-nitratos

**1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>:** 1,25 dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub>

**OPG:** osteoprotegerina

**(NH)<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>:** sulfato de amonio

**pb:** pares de bases

**PBS:** *phosphate buffer serum* (suero salino tamponado con fosfato)

**PE:** polietileno

**PCR:** polimerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa) y proteína C-reactiva

**PG:** polimorfismo genético (polimorfismos genéticos)

**PGs:** prostaglandinas

**PGE<sub>2</sub>:** prostaglandina E2

**PKB/Akt:** protein kinasa beta

**pmol:** picomol

**PTC:** prótesis total de cadera

**PTH:** prótesis total de hombro

**PTR:** prótesis total de rodilla

**P/V:** parte por volumen

**RANK:** receptor activador del factor nuclear kappa beta

**RANKL:** ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta

**RBC:** *red blood cells* (globulos rojos sanguíneos)

**RM:** resonancia magnética

**RS:** reference SNP (referencia del SNP)

**Rx:** radiografía

**s:** segundo

**SDS:** sodio dodecil sulphate (dodecil sulfato sódico)

**SNP:** single nucleotide polymorphism (polimorfismo genético de un solo nucleótido)

**T:** timina

**TC:** tomografía computarizada

**Th1:** T helper cell 1 (linfocitos T colaboradores-1)

**Ti:** titanio

**Ti-6Al-4V:** aleación Titanio-6Aluminio-4Vanadio

**TGF- $\beta$ :** transforming growth factor- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta)

**TNF:** tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral)

**TNF- $\alpha$ :** tumor necrosis factor  $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ )

**TNF(-308 G/A):** polimorfismo genético (-308 G/A) del TNF- $\alpha$

**TNF(-288 G/A):** polimorfismo genético (-288 G/A) del TNF- $\alpha$

**TNFR:** tumor necrosis factor receptor (receptor del TNF)

**TRAF:** factor citoplasmático asociado al receptor del TNF

**TRAP:** fosfatasa ácida tartrato resistente

**UHMWPE:** ultra high molecular weight polyethylene (polietileno de peso molecular ultra elevado)

**U/L:** unidades por litro

**3'UTR:** región 3' no traducida

**5'UTR:** región 5' no traducida

**VNTR:** *variable number tandem repeats* (número variable de repeticiones en tandem)

**VSG:** velocidad de sedimentación globular

**Wnt:** wingless (vía canónica de activación osteoblástica)

# 1. INTRODUCCIÓN

## **1.1 ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS ARTROPLASTIAS DE CADERA Y RODILLA**

La sustitución protésica de las articulaciones ha sido uno de los mayores avances logrados por la cirugía ortopédica en el pasado siglo. Las reconstrucciones articulares con implantes protésicos son procedimientos considerados con una evidencia clínica demostrada para la mejora en la calidad de vida de los pacientes afectados de enfermedad degenerativa articular (1, 2).

Las artroplastias totales de cadera y rodilla son intervenciones quirúrgicas efectivas para el tratamiento de la artrosis de dichas articulaciones, siendo consideradas como los procedimientos ortopédicos más frecuentes hoy en día. Se prevé que la necesidad de reemplazo protésico de la cadera se incremente un 174% entre los años 2005 y 2030 (3).

El concepto de artroplastia de reconstrucción articular o prótesis total, se refiere a la intervención quirúrgica que busca la sustitución de las superficies articulares dañadas por implantes artificiales. En la mayoría de las ocasiones, estos implantes protésicos imitan la configuración anatómica original, siendo el objetivo de dicha intervención, el reestablecimiento de la función articular. Como norma general, las artroplastias totales constan de dos componentes protésicos en el caso de la cadera y de dos o tres componentes en el caso de la rodilla, dependiendo si se sustituye o no la superficie articular rotuliana.

Según el Registro Sueco de Artroplastias (4), y valorando 145.000 pacientes intervenidos de prótesis total de cadera (PTC) las patologías más frecuentemente encontradas para dicha indicación fueron: artrosis primaria de cadera (76%), fracturas de cadera (13%), enfermedad inflamatoria articular (4%), necrosis idiopática de

la cabeza femoral (3%), secuelas de enfermedad infantil de la cadera (1%), artrosis de cadera postraumática (0,3%), otras causas (1%).

Dentro de los diferentes modelos de artroplastias de cadera y rodilla, podemos diferenciar dos grupos, en función del sistema de anclaje utilizado. Las prótesis cementadas, que utilizan cemento como medio de adhesión al hueso, y las prótesis no cementadas donde a través de los materiales empleados y del diseño protésico, se busca la osteointegración, es decir el crecimiento de hueso sobre la superficie protésica.

El esfuerzo conjunto de ingenieros y cirujanos ortopédicos ha conducido al desarrollo de materiales y técnicas que facilitan la implantación protésica, así como la mejora en la función articular y la duración efectiva de la prótesis.

El concepto de artroplastia total de cadera es atribuido a varios cirujanos. Charnley introdujo y popularizó el cemento acrílico para la fijación de los implantes y el polietileno de alta densidad como superficie de fricción y material de carga del cotilo (5). El diseño de la artroplastia de baja fricción ha representado uno de los avances más significativos en la cirugía ortopédica moderna (6).

La evolución de las prótesis de rodilla desde los primeros modelos de bisagra de 1960, hasta los modelos actuales basados en la prótesis condilar de recubrimiento desarrollada en gran parte por Jhon Insall en base a conceptos anatómicos y funcionales de la rodilla, ha significado que las prótesis de rodilla, hoy en día, consigan resultados coste-efectividad en cuanto a la calidad de vida de los pacientes, similares a los obtenidos por las prótesis de cadera (7).

En la actualidad parecen solventados algunos de los grandes problemas que representaban las prótesis articulares de cadera y rodilla.

No parece de vital importancia el tipo de anclaje de los implantes al hueso. Tampoco los biomateriales, ya que, tanto los vástagos no cementados fabricados con aleaciones de titanio-aluminio-vanadio en

Estados Unidos y titanio-aluminio-niobio en Europa, como los implantes cementados fabricados con aleaciones de acero, reúnen las características adecuadas para su utilización. Los biomateriales son responsables de otro tipo de reacciones tisulares. Varios autores han demostrado una mayor hipersensibilidad a metales en aquellos pacientes a los que se les había implantado una prótesis, aunque la relación causal entre sensibilidad al metal y aflojamiento no parece estar clara (8).

Sí tiene cierta importancia el diseño. Vendrá condicionado por la interfaz en las prótesis cementadas y por el sistema de anclaje en las prótesis no cementadas, bien sea por aposición o por crecimiento óseo intersticial. (9).

Las superficies de fricción cobran un controvertido campo de discusión. El clásico par de fricción entre polietileno y metal, popularizado por los excelentes resultados de la prótesis de Charnley, es puesto en duda a raíz del descubrimiento de la enfermedad de las partículas como principal causa del aflojamiento protésico. Por ello, otras alternativas de superficies de fricción adquieren relevancia, y así vuelven a utilizarse pares de fricción metal-metal sobre diseños protésicos más evolucionados a las primeras generaciones diseñadas por McKee-Farrar.

La utilización de superficies protésicas de fricción entre metal sobre metal, eleva los niveles de iones de cromo y cobalto en sangre hasta 400 veces por encima de valores normales (10). Diversos estudios sobre la predisposición a desarrollar neoplasias en relación con la utilización de prótesis con superficies de fricción metal-metal, no muestran sin embargo una evidencia clínica en dicha posibilidad de padecer cáncer (11).

También se ha comunicado la aparición de pseudotumores después de artroplastias de recubrimiento de cadera con superficies de fricción metal sobre metal (12). Algún tipo de estas neoformaciones ha sido llamado ALVAL (aseptic lymphocytic vasculitis

associated lesions) y parece estar asociada con una hipersensibilidad a metales. Histológicamente, el pseudotumor se caracteriza por necrosis extensa e infiltrado linfocitario. Se estima que la prevalencia de estas formaciones pseudotumorales oscila entre el 1,8% y 4% de pacientes intervenidos con prótesis de cadera de recubrimiento y superficies de fricción metal sobre metal. Otros autores encuentran hallazgos de pseudotumores en el 8% de los pacientes mediante examen de resonancia magnética (12).

Dunstan y cols., utilizando biomarcadores citogenéticos, encuentran aberraciones cromosómicas significativas al analizar los leucocitos obtenidos de la extracción de sangre periférica de pacientes portadores de prótesis con superficies de fricción metal-metal (13).

Ante posibles efectos deletéreos sobre un embarazo, las prótesis de cadera con superficies de fricción metal-metal deberían ser evitadas en mujeres en edad fértil.

La otra opción de superficies de fricción en las prótesis de cadera es la cerámica-cerámica, o mejor alúmina-alúmina, propuesto ya en los años 70 por Boutin y Mittelmeier.

Los últimos diseños de este tipo de superficies de fricción, producen un bajo nivel de partículas de desgaste y consiguen una supervivencia protésica elevada. Ahora bien, la fragilidad de la alúmina y la posibilidad de fractura de los componentes, ha limitado su utilización en pacientes que realizan actividades con altos niveles de impacto (14, 15).

Investigaciones en el campo de las superficies de fricción protésica, han desarrollado nuevas generaciones de polietilenos con un alto grado de puentes de entrecruzamiento entre sus moléculas, lo que consigue bajas de tasas de producción de partículas en relación con los primeras generaciones de polietilenos. (16, 17).

Hoy en día, y teniendo en cuenta los implantes de última generación, donde los problema de anclaje al hueso y la



biocompatibilidad de los materiales parecen estar resueltos, se presta especial atención a la orientación de los componentes protésicos, observándose menor supervivencia en aquellas prótesis con desviaciones angulares respecto a los canones estandarizados de implantación. La alteración en la transmisión de la carga sobre las superficies de fricción, provoca una mayor liberación de partículas, bien sea de polietileno o de iones circulantes en el caso de los pares de fricción metal-metal. (18, 19, 20).

## **1.2 SUPERVIVENCIA DE LAS PRÓTESIS DE CADERA Y RODILLA.**

La supervivencia de una prótesis se define como el porcentaje de implantes que permanecen *in situ* tras un determinado periodo de tiempo, por lo que se trata de una medida objetiva. Esta medida utiliza el "best-case scenario", que asume que el implante permanece *in situ* en los pacientes que se pierden o que fallecen durante el estudio.

La artroplastia de cadera tiene una tasa de supervivencia muy elevada, por encima del 90% a los 15 años en algunas series (21, 22). Pero los pacientes con prótesis de cadera que se pierden durante el seguimiento tienen mayor dolor, menor grado de satisfacción y peores resultados que los pacientes que permanecen en el estudio (3).

Conforme a esto el "worse case scenario" (que se asume que todos los pacientes perdidos durante el seguimiento tienen fracaso del implante) proporcionaría un reflejo más fidedigno de la supervivencia de los implantes.

En una serie del Hospital Universitario de La Paz, el "worse case scenario" reduce la supervivencia de la prótesis de cadera no

cementada Zweymüller-Alloclassic, a 12 años de seguimiento del 94,1% al 85,3% (23).

A pesar de ello, el "worse case scenario" tiene limitaciones ya que no diferencia los pacientes que no están satisfechos con el resultado o aquellos que tienen contraindicaciones para la cirugía de revisión, de aquellos con implante *in situ* y buen resultado funcional.

En resumen, si definimos el fracaso de una prótesis como la necesidad de una revisión de la misma se excluye a aquellos pacientes que tienen dolor o limitación funcional pero que no se someten a cirugía de revisión.

El análisis de supervivencia puede proporcionar una información válida sobre el implante pero no es una definición sensible de fallo protésico, ya que no tiene en consideración un mal resultado cuando el implante permanece *in situ*.

Como consecuencia de los casos revisados por fracaso del implante, muerte de algunos pacientes por causas diferentes a la actuación quirúrgica o pérdida de los mismos en los diferentes controles periódicos, el número de artroplastias disponible para valorar los resultados disminuye a lo largo del seguimiento.

El estudio de supervivencia mediante tablas de vida o curvas de Kaplan y Meier (24), permite estimar el número de fracasos basándose en los datos disponibles en cada período. Una ventaja adicional del estudio de supervivencia es que permite la representación gráfica de los resultados. De cualquier modo, es necesario un número adecuado para poder utilizar dicho método de evaluación. La desviación estándar y los intervalos de confianza del 95% permiten conocer la aproximación de los resultados.

El punto final escogido para determinar el análisis de supervivencia de una prótesis es de vital importancia para comparar estudios entre sí. Puede escogerse como punto final las prótesis revisadas por aflojamiento aséptico, las que sufrieron infección, o las prótesis revisadas por cambio del polietileno (25).

En condiciones óptimas, es decir, una prótesis con una correcta implantación de sus componentes y expuestas a una cinética adecuada para realizar actividades habituales de la vida diaria, sin sobrecargas excesivas, se han comunicado resultados de supervivencia superiores al 90 % a los 10 años de la implantación.

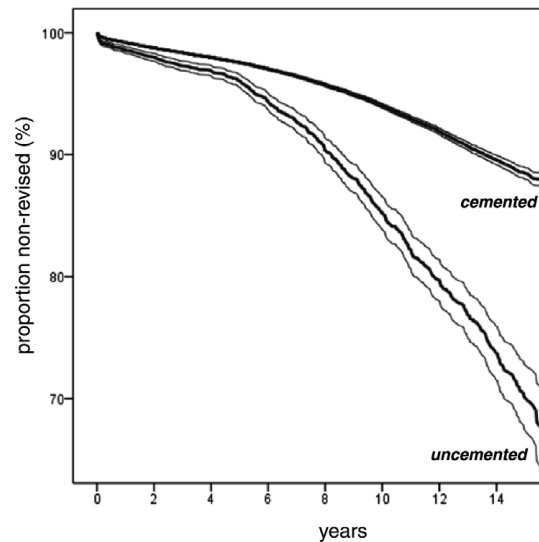


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier del registro sueco de artroplastias totales de cadera. Supervivencia a los 10 años de 85% (CI:84-87) para las prótesis no cementadas y 94% (CI:93,8-94,2) para las prótesis cementadas. La supervivencia a los 15 años es del 70% (CI:67-73;245 artroplastias en riesgo) para las no cementadas versus 88% (CI:88-89;3.147 artroplastias en riesgo) para las prótesis cementadas (4).

En el caso de las prótesis totales de rodilla, la supervivencia media en las series comunicadas por distintos autores, oscilan entre el 81% y el 94% a los 15 años de seguimiento (26, 27).

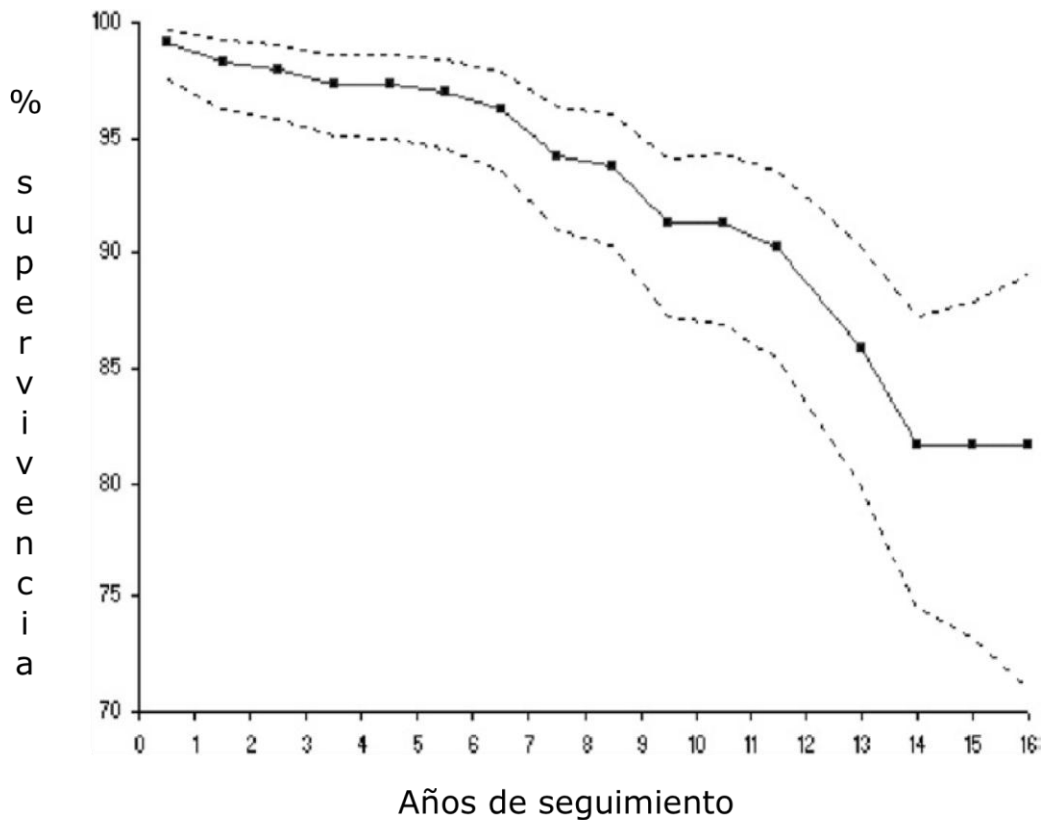


Figura 2. Curva de supervivencia de PTR cementada PFC (DePuy, Leeds, UK). Supervivencia a los 15 años del 81.7% (95% CI, 72.1%-88.5%) utilizando el "worst case scenario" (25).

### 1.3 ETIOLOGÍA DEL FRACASO PROTÉSICO.

Varios son los factores que pueden contribuir al fracaso de una artroplastia.

El factor más frecuentemente encontrado como causa de revisión de las artroplastias de cadera y rodilla es el aflojamiento aséptico (25, 26).

Las infecciones protésicas agudas, subagudas o tardías son una amenaza para este tipo de cirugía protésica con consecuencias graves que obligan a la retirada de los implantes y en ocasiones dramáticas llevando a la amputación del miembro. Afortunadamente las

infecciones de prótesis primarias de cadera y rodilla son infrecuentes y oscilan entre el 1-6 % en función de las series de diferentes autores y de las condiciones de patología concomitante de los pacientes (25).

Las fracturas periprotésicas, producidas sobre el segmento óseo cercano a la prótesis implantada, frecuentemente movilizan los implantes y afectan también a la supervivencia de los mismos.

Clohisy et al (28), describieron el aflojamiento aséptico como la causa más frecuente de revisión de las artroplastias de cadera. Estudiaron retrospectivamente las historias clínicas y radiografías de 439 cirugías de revisión de prótesis de cadera, encontrando que el 55% de las cirugías se debían al aflojamiento aséptico, el 14% eran por inestabilidad de la prótesis, el 13% fueron por osteolisis sobre implantes no movilizados, el 7% se debía a infección profunda, 5% por fracturas periprotésicas, el 3% fueron conversiones de una hemiartroplastia previa a una prótesis total, el 1% por impingement del tendón del psoas, 1% por fractura del implante y 1% por otras causas.

Attar et al (25), realizaron un estudio prospectivo sobre la supervivencia de 354 prótesis de rodilla con un seguimiento medio de 8.8 años. Describieron que las causas más frecuentes que llevaban al fracaso de la artroplastia eran el aflojamiento aséptico en el 4.5%, la infección en el 2.3% y el cambio del polietileno en el 1.1%.

Se ha descrito que los pacientes jóvenes (menores de 40 años), tienen un peor pronóstico en cuanto a la duración de las prótesis, en parte debido a la vida activa que ocasiona una mayor sobrecarga y desgaste de las superficies de fricción de los implantes (29).

En un reciente estudio multicéntrico realizado en más de 4000 pacientes sobre el riesgo de fracaso de los componentes acetabulares de prótesis totales de cadera, el sexo femenino y la mayor edad de

los pacientes poseen un efecto protector sobre el riesgo de fracaso de los componentes acetabulares cementados y no cementados (29).

La obesidad (índice de masa corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) incrementa el riesgo de aflojamiento de los componentes acetabulares no cementados (29).

La mala técnica en la implantación de los componentes protésicos, conlleva un elevado índice de fracasos protésicos. Las desviaciones angulares de los implantes sobre los estándares aceptados, condicionan una sobrecarga de las superficies de fricción, ocasionando una mayor concentración de partículas de desgaste y favoreciendo el aflojamiento de la prótesis (18,19).

Ritter et al (19), estudiaron el efecto de la masa corporal y el alineamiento de los implantes, en relación con la incidencia de aflojamiento protésico en más de 6.000 implantes de rodilla. Comunicaron una relación estadísticamente significativa en el aflojamiento de las prótesis con defectos de alineación del componente tibial (ángulo  $<90^\circ$  respecto al eje diafisario de la tibia) y del componente femoral (ángulo  $\geq 8^\circ$  de valgo), respecto a otras prótesis sin defectos de alinamiento de sus componentes. Estos autores, estudiaron también la relación del IMC con la supervivencia de las prótesis de rodilla, comunicando un aumento significativo en la incidencia de fracasos protésicos en los pacientes más obesos. Comparando pacientes con un IMC entre 23 y 26  $\text{kg/m}^2$ , respecto a otro grupo de pacientes con IMC  $\geq 41 \text{ kg/m}^2$ , la incidencia de fracaso protésico incrementó de 0.7% a 2.6% ( $p = 0.0046$ ).

En cuanto al diagnóstico, los pacientes intervenidos por displasia acetabular o por fractura de cadera, tenían un menor riesgo para el

fracaso acetabular pero sólo en cuando se utilizaban componentes cementados (29).

#### **1.4 AFLOJAMIENTO ASÉPTICO Y OSTEOLISIS PERIPROTÉSICA.**

Se define la osteolisis como el proceso de progresiva destrucción del tejido óseo periprotésico, visualizado en radiografías seriadas como líneas radiolucientes progresivas y/o cavitaciones en la interfaz implante-hueso o cemento-hueso (30).

El aflojamiento protésico aséptico puede ser debido a múltiples razones, siendo el factor más importante, la pérdida de hueso u osteolisis alrededor de los implantes.

La osteolisis periprotésica, es el resultado de la reactividad de las partículas de polietileno, de cemento o de metal que originan una respuesta osteolítica alrededor de los implantes.

Las partículas de desgaste invaden las interfaces entre el hueso y los componentes protésicos y provocan fenómenos de osteolisis que habitualmente terminan en el aflojamiento y fracaso de la prótesis.

Desde el punto de vista conceptual, Schmalzried (31) describió el "espacio articular efectivo" que incluye todas las regiones periprotésicas relacionadas con el líquido articular y, por tanto, accesibles a las partículas de desgaste. Este es el mecanismo mediante el cual los productos del desgaste contribuyen a la osteolisis periprotésica y al aflojamiento de los implantes.

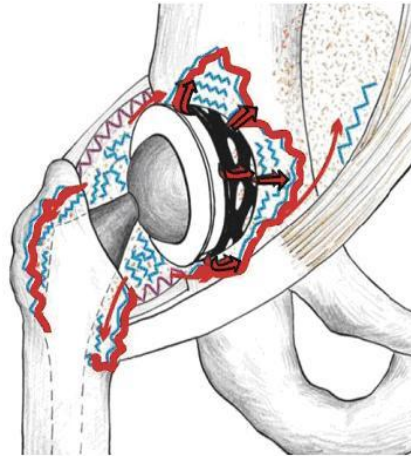


Figura 3. Espacio articular efectivo. Mecanismo de propagación de la reacción inflamatoria y osteolisis periprotésica.

Los factores que influyen en la aparición del aflojamiento aséptico pueden ser debidos a factores mecánicos, a las propiedades de los biomateriales empleados en las artroplastias, o a factores biológicos dependientes del huésped.

En las artroplastias de rodilla, la osteolisis ha sido descrita en prótesis cementadas y no cementadas, oscilando entre 6% y 30% para los modelos no cementados y entre 0% y 16% para las prótesis cementadas (32).



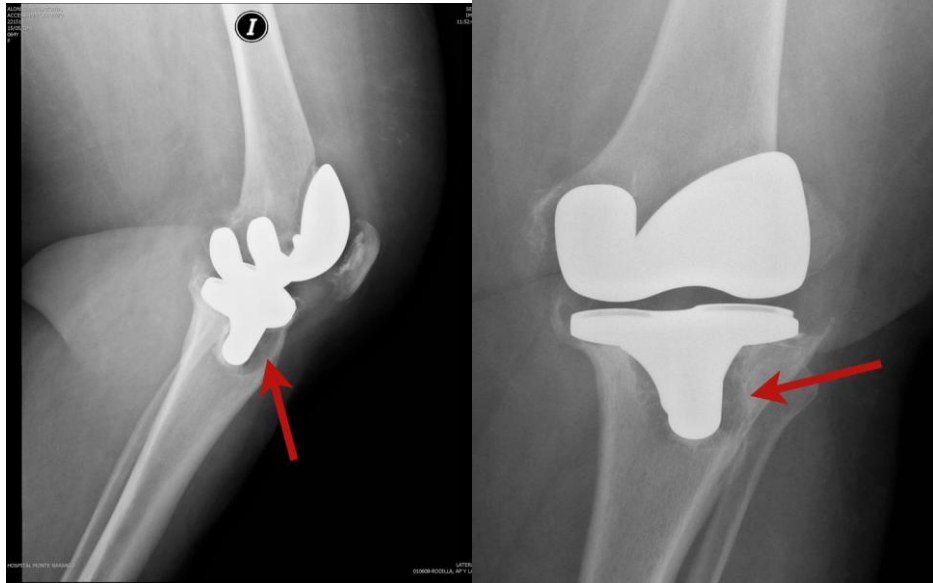


Figura 4. Prótesis de rodilla con signos de aflojamiento y osteolisis.

En el caso de las prótesis de cadera, la osteolisis varía según el par de fricción utilizado. En el caso del par de fricción metal-polietileno, se observan diferencias entre las prótesis con polietilenos clásicos o de primera generación y los polietilenos con alto grado de entrecruzamiento.

Dependiendo del implante utilizado, se han comunicado tasas variables de osteolisis entre el 7% y 70% de los pacientes operados de artroplastias de cadera en seguimientos a largo plazo (33).

Mall et al (33), estudiaron la incidencia de la osteolisis sobre prótesis de cadera. Mediante la evaluación con técnicas de tomografía computarizada, encontraron una diferencia significativa a los 7.2 años de seguimiento, en la incidencia de osteolisis en pacientes portadores de prótesis con polietilenos clásicos (24%) respecto a polietilenos con alto grado de entrecruzamiento (2%).

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), permiten una evaluación más precisa de la osteolisis, ya que la radiografía simple infraestima dichas lesiones en un 25% (34).

Con la RM y utilizando una técnica de supresión de artefactos metálicos, es posible la valoración de las lesiones reactivas a las partículas de desgaste que en radiografías seriadas pasarían desapercibidas (35).

Los patrones de osteolisis son varios. En el caso de acetábulos cementados suele ser lineal a diferencia de los no cementados que es expansivo creando una lisis pélvica. En el fémur el patrón más frecuente es el expansivo.

La aparición de osteolisis no siempre va ligada al aflojamiento protésico y diversos autores han publicado lesiones osteolíticas extensas en pacientes asintomáticos (35).

Suárez-Vázquez et al (35), observaron mediante RM en PTC no cementadas, que la distribución de las lesiones osteolíticas va más a favor de la producción de una masa de tejido granulomatoso en la articulación que se extiende "allá donde puede" en función de la presión hidrostática intra-articular.

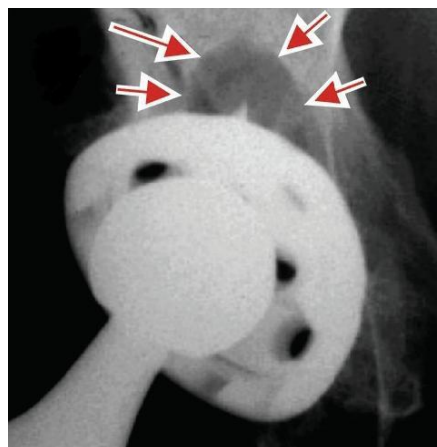


Figura 5. Imagen de osteolisis pélvica alrededor de un componente acetabular no cementado.

## **1.5 LA ENFERMEDAD DE LAS PARTÍCULAS.**

El problema del "debris" o partículas de desgaste de las superficies de fricción del implante, se refiere a la liberación de partículas de los diferentes materiales empleados para soportar los incontables ciclos de movilidad que una artroplastia realiza a lo largo de la vida. Así, estas partículas pueden originarse del desgaste del polietileno, del cemento, o del propio metal.

Harris (36) observó, que el fracaso de las prótesis de cadera no se debía tanto al uso de cemento, como a la producción de micropartículas procedentes del polietileno, que mediante una reacción de rechazo a cuerpo extraño conducían al aflojamiento de los componentes protésicos.

La teoría de la Enfermedad de las Partículas fue concebida por Harris para explicar la fisiopatología de la osteolisis y el aflojamiento protésico, concluyendo que las partículas de desgaste generadas por la fricción de los componentes son la causa principal en la inducción de la osteolisis de origen no séptico (37, 38).

Inicialmente se pensó que la causa del aflojamiento aséptico era el cemento. Esta fue una de las causas por las que se empezó a generalizar el uso de artroplastias no cementadas. Pero más adelante diversos autores publicaron lesiones granulomatosas agresivas en artroplastias no cementadas (39, 40).



Figura 6. Osteolisis masiva por enfermedad de las partículas en una prótesis total de cadera.

Estudios realizados in vitro, in vivo y en muestras de tejido recogidas, han revelado que las partículas de desgaste de los componentes protésicos estimulan principalmente a los macrófagos a liberar mediadores que inician un proceso inflamatorio que conduce a la reabsorción ósea periprotésica por parte de los osteoclastos (41).

Es importante diferenciar los mecanismos básicos del desgaste (adhesión, abrasión y fatiga) y las condiciones en las que ha estado funcionando la prótesis cuando ha tenido lugar el desgaste (tipos de desgaste) (42).

La adhesión es el mecanismo por el cual las superficies de contacto se unen cuando son presionadas unas contra otras debido a la carga. El movimiento hace que el material sea eliminado de una o

de las dos superficies, generalmente de la superficie constituida por el material más débil.

La abrasión es un proceso mecánico mediante el cual las asperezas de la superficie más dura cortan y pulen la superficie más blanda.

La fatiga se produce cuando las fuerzas locales superan la resistencia del material dando lugar a la liberación de material desde su superficie.

En cuanto a los tipos de desgaste, el Modo 1 de desgaste se debe al movimiento que se produce entre las dos superficies de carga principales, como puede ser el movimiento de la cabeza femoral protésica contra la superficie acetabular de carga.

El Modo 2 de desgaste es el estado de una superficie de carga que se mueve contra una superficie secundaria sobre la cual no se había previsto que lo hiciera (Ej. polietileno sobre hueso).

El Modo 3 se refiere al movimiento de las superficies principales una contra otra, pero con interposición de partículas entre ellas, dando lugar a una abrasión directa de una o de las dos superficies primarias de carga. Este tipo de desgaste se conoce con el nombre de "abrasión por tercer cuerpo" o "desgaste por cuerpo extraño", y puede dar lugar a una rugosidad transitoria o permanente de las superficies principales de carga.

El Modo 4 de desgaste se refiere al roce de dos superficies secundarias. Son ejemplos del Modo 4: el pinzamiento del cuello femoral de la prótesis sobre el borde del componente acetabular; el movimiento del intersticio vástago-cemento o hueso-cemento, o el movimiento relativo de un material poroso de revestimiento, y el movimiento de otras superficies metálicas contra el hueso; el movimiento relativo de la superficie externa de un componente modular de polietileno contra el soporte metálico; el rozamiento y la

corrosión de las conexiones cónicas modulares y de otros dispositivos extraarticulares.

En cada tipo de desgaste concreto en la prótesis puede estar actuando uno o más de los mecanismos básicos de desgaste, y una prótesis puede funcionar con varios tipos de desgaste a lo largo de toda su vida útil.

Aunque existen muchas fuentes potenciales de partículas de desgaste, en la mayor parte de las prótesis totales de cadera y rodilla la contribución principal al desgaste la realiza el Modo 1, es decir, la aparición de partículas de polietileno por el movimiento de las superficies de carga primarias (42).

Es difícil cuantificar con exactitud el grado de desgaste del polietileno. Los métodos unirradiográficos de Charnley y Cupic y duorradiográficos de Charnley y Halley (6) son útiles por su simplicidad, pero inexactos.

Hoy en día la tomografía computarizada aporta datos más exactos (34). La utilización de la radioestereometría para el análisis cuantitativo del desgaste del polietileno, requiere un alto coste en aparatos técnicos a la vez que personal especializado en el manejo de los mismos. Por dichas razones, en el momento actual, se excluye la utilización sistemática de este método en el seguimiento clínico de los pacientes portadores de prótesis (43).

En las prótesis con superficies de fricción entre polietileno y metal, y en condiciones óptimas de carga (sin desviaciones angulares de los componentes protésicos) se calcula un desgaste de 0.1 mm por año (43).

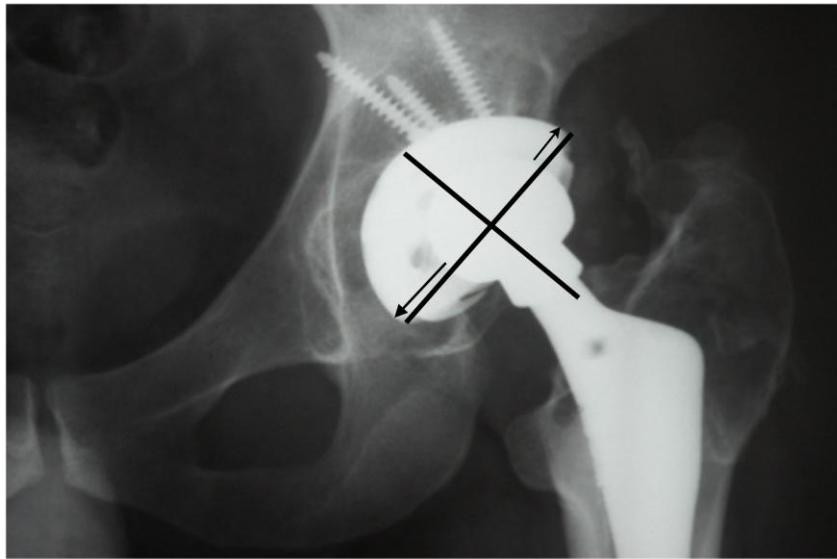


Figura 7. PTC con desgaste del polietileno. Obsérvese la excentricidad de la cabeza femoral en el interior de la cúpula acetabular.

El tamaño de las partículas de desgaste también es determinante, ya que sólo las pequeñas pueden ser fagocitadas por los macrófagos y desencadenar una reacción inflamatoria.

El patrón expansivo de la osteolisis en las artroplastias de rodilla es menos frecuente que en el caso de las artroplastias de cadera que utilizan polietilenos clásicos. En las prótesis de rodilla el mecanismo predominante de fracaso del polietileno es debido a la fatiga, lo cual provoca partículas más grandes e irregulares que en el caso de las prótesis de cadera, donde el mecanismo predominante de fracaso es el desgaste abrasivo y adhesivo (44).

Shanbhag et al (45), han demostrado en un análisis sobre partículas de desgaste recogidas de 18 prótesis de rodilla recambiadas, que el tamaño medio de las partículas era  $1.7 \pm 0.7 \mu\text{m}$ , lo que significa 3 veces mayores que las partículas encontradas en las prótesis de cadera.

Las partículas más pequeñas tienen una mayor actividad biológica, resultando en una incidencia mayor de la osteolisis en las artroplastias de cadera con par de fricción de polietileno clásico o de primera generación respecto a las artroplastias de rodilla (46).

También fue demostrado por Horikoshi (44), en su estudio sobre tejido recogido de la pseudomembrana periprotésica de 36 implantes de cadera y 16 de rodilla. Se demostró un tamaño significativamente menor en las partículas obtenidas de las prótesis de cadera, el cual tenía una mayor actividad de estromelisina, prostaglandina E2, interleukina 1(IL-1), y factor de necrosis tumoral (TNF).

Tradicionalmente, las tasas clínicas de desgaste se han expresado con el tiempo como denominador debido más a conveniencia que a precisión. De manera más apropiada, los investigadores que realizan estudios in vitro con simuladores de desgaste en el laboratorio siempre han utilizado el número de ciclos de carga como denominador. De la misma manera que ocurre con los neumáticos de los coches, el desgaste de las prótesis de cadera o de rodilla está en función del uso o del número de ciclos, y no en función del tiempo que el material permanece colocado (47).

En el caso de las cúpulas de polietileno (PE) y las cabezas metálicas, la cantidad de partículas liberadas se ha estimado en 100.000-500.000 micropartículas por cada paso que el paciente camina (48).

Además del nivel de actividad, las tasas más elevadas de desgaste se han asociado al sexo masculino, a la edad joven y al tamaño pequeño de la cabeza femoral protésica.

Se ha demostrado que la incidencia de la osteolisis incrementa con el aumento de la tasa de desgaste del polietileno. Las articulaciones con tasas de desgaste lineal superiores a 0,2 mm al



año se han asociado a un aumento en la prevalencia de osteolisis, mientras que en las articulaciones cuyas tasas de desgaste lineales son inferiores a 0,1 mm al año casi nunca se observa osteolisis (49, 50).

Sorprendentemente, el número de partículas liberadas en los tejidos periprotésicos puede alcanzar niveles de  $10^{12}$  incluso si la tasa de desgaste protésico es de 0.1 mm por año (51).

La membrana que rodea el implante actúa como vehículo para estas partículas mediante un mecanismo de bombeo, pudiendo así producir osteolisis en puntos alejados (52).

La respuesta inflamatoria provocada por las partículas no es igual para todos los materiales. De mayor a menor respuesta inflamatoria, serían: polietileno de alto peso molecular (UHMWPE), cerámica, cemento con bario, cemento y metales (53).

El tipo de partículas metálicas también tiene un efecto sobre la extensión de la osteolisis. El titanio provoca una liberación mayor de IL-1 $\beta$  que las partículas de cromo-cobalto (Cr-Co).

Haynes (54) describió, que las partículas de Cr-Co causan la muerte de los macrófagos, disminuyendo los mediadores inflamatorios implicados en la osteolisis, mientras que las partículas de titanio tenían mínima toxicidad sobre los macrófagos, induciendo niveles más altos de mediadores inflamatorios.

Así pues, las partículas liberadas por la aleación de Ti-6Al-4V son menos tóxicas que las de Cr-Co, pero las primeras producen una mayor liberación de citoquinas implicadas en la osteolisis (54).



Figura 8. Desgaste del polietileno con rotura del anillo metálico del componente acetabular. Área radiolúcida en la parte superior del acetábulo que indica una zona de osteolisis expansiva periprotésica.

## **1.6 FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOLISIS PERIPROTÉSICA.**

El remodelado óseo es un proceso perfectamente acoplado consistente en repetidos ciclos de resorción y formación. Ambos procesos están gobernados por señales mecánicas, las cuales operan en conjunción con factores sistémicos en una estructura anatómica llamada unidad básica multicelular (BMU) (55).

El microambiente alrededor de una artroplastia es un medio dinámico y complejo influenciado por estímulos físicos y químicos.

Un factor clave que limita la longevidad de la prótesis es el desgaste del polietileno, el cual induce la enfermedad de las partículas, conduciendo a una hiperactividad prolongada de las BMU cuyo resultado es la osteolisis periprotésica.

Factores biológicos y mecánicos estimulan una cascada de eventos que provocan una distorsión en la homeostasis local ósea a favor de la resorción.

- **Sobreestimulación de los macrófagos por las partículas protésicas.**

La enfermedad de las partículas concebida para explicar la fisiopatología de la osteolisis y el aflojamiento protésico, está basada en la evidencia que los macrófagos y otras células mesenquimales, después de ser estimulados por las partículas de desgaste, liberan multitud de citoquinas, quimioquinas, metaloproteasas, y otros agentes.

Como consecuencia, estas sustancias intervienen en el incremento de la concentración local de osteoclastos maduros y funcionalmente competentes que ejecutan la resorción ósea (56, 57).

Simultáneamente, las partículas de desgaste protésico suprimen la actividad de los osteoblastos.

Otros factores mecánicos, como las fuerzas generadas en la interfaz prótesis-hueso y el fluido articular producido por los sinoviocitos, también están involucrados en la etiología de la osteolisis periprotésica (58).

La membrana pseudosinovial periprotésica presente en los pacientes con osteolisis, muestra un extenso infiltrado de macrófagos, y la presencia de partículas en el interior de estas células sugiere una activación de la fagocitosis.

Estas partículas no pueden ser degradadas por sus enzimas, y esto condiciona una situación de activación de los macrófagos

desencadenando la liberación de mediadores proinflamatorios, como la prostaglandina E2 (PGE2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleuquina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y la citoquina pleiotrópica, IL-6 (56, 57).

Estas citoquinas proinflamatorias son también capaces de estimular la liberación de óxido nítrico (NO) en las células óseas (59).

Además otras citoquinas como la interleuquina-10 (IL-10) pueden tener un efecto modulador antiinflamatorio de este fenómeno (57, 58).

Después de ser opsonizadas por las proteínas plasmáticas, las partículas protésicas son fagocitadas por los macrófagos, los cuales son activados para liberar metaloproteasas de la matriz, quimioquinas y citoquinas (57).

Los factores liberados incrementan la permeabilidad, atraen otros monocitos, activan la inmunidad innata y adaptativa, y estimulan la formación y activación de osteoclastos multinucleados (todos ellos conduciendo finalmente a un cambio en la homeostasis ósea a favor de la resorción).

En realidad, los macrófagos no son las únicas células dotadas de la capacidad de fagocitar las partículas de desgaste.

Los fibroblastos del tejido de la interfaz (ITF), osteoblastos, y alguna otra población celular tienen la misma capacidad. Si el tamaño de la partícula está por encima del límite de la capacidad de ser fagocitada, se forman células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño (60).

Queda por dilucidar si las células gigantes multinucleadas representan una fuente alternativa de precursores de osteoclastos inducidos por la presencia de partículas de desgaste no fagocitables, o si estas células juegan otro papel en la enfermedad de las partículas.

La línea celular de los monocitos/macrófagos no es sólo un iniciador de la diferenciación osteoclástica. También sirve como precursor de la línea celular osteoclástica.

La vía más importante en la maduración y activación osteoclástica está mediada por el RANK y RANKL (61).

La activación del RANK por su ligando conduce a la iniciación de genes específicos de los osteoclastos.

El TNF- $\alpha$  y la IL-1 promueven la expresión RANKL en las células del estroma medular, en los linfocitos T, en los ITF, y en los osteoblastos, y esto parece ser una condición inevitable para la maduración de los osteoclastos.

En contra, la OPG bloquea la formación de osteoclastos mediante su unión al RANKL (62).

El más potente secretor de OPG son las células dendríticas, los ITF, los osteoblastos y sus precursores (63).

Varios estudios han demostrado que la relación local entre RANKL y OPG influye significativamente en la extensión de la osteolisis periprotésica (64, 65, 66).

La teoría de las partículas no explicaría las diferencias observadas en cuanto al porcentaje de fracasos protésicos por osteolisis en pacientes intervenidos con la misma prótesis y con el mismo índice de desgaste (67, 68).

Por lo tanto, cabe pensar que no sólo las partículas *per se* estarían involucradas en la fisiopatología de la osteolisis, si no también que otros factores contribuirían en el mecanismo de la osteolisis. Esto podría incluir, la hipersensibilidad a determinados materiales protésicos (69) o el polimorfismo en determinados genes que codifican moléculas involucradas en vías asociadas con la osteolisis (citoquinas, enzimas, quimioquinas) (68, 70, 71).

La adherencia de endotoxinas a las partículas protésicas, incrementa su actividad biológica. Nalepka et al (72) han propuesto

que la sepsis de bajo grado o la bacteriemia sistémica son otro factor importante en el desarrollo de la osteolisis periprotésica.

- **El remodelado óseo**

El remodelado óseo es el proceso mediante el cual el hueso adapta su forma a fuerzas externas. Tiene lugar en la superficie ósea, y sus principales actores son los osteoblastos y osteoclastos.

El ciclo completo de remodelado óseo consiste en secuencias de activación de la resorción, seguido de secuencias de formación, ambas fases estrechamente acopladas y equilibradas en cada BMU, garantizando por tanto la capacidad funcional del hueso bajo condiciones fisiológicas (73).

Anteriormente se pensaba que los osteoblastos controlaban la formación y actividad de los osteoclastos, y "tomaban todas las decisiones" en la BMU. Recientemente, ha sido postulado que los osteoclastos también contribuyen significativamente en la homeostasis mediante la estimulación de la línea celular osteoblástica (74).

Osteoblastos, osteoclastos, sus precursores y otras células presentes están implicadas en interacciones célula-célula a través de variados mecanismos, incluyendo la secreción de moléculas de señalización de largo alcance (hormonas) y de corto alcance (BMP-2, Wnt, M-CSF, RANKL, IL-6, IL-1 $\beta$ , y IFN- $\gamma$ ), además del contacto directo célula-célula (RANKL-RANK) (75).

Cada BMU está influenciada por el sistema inmune a través de citoquinas solubles y ancladas a membrana a la vez que por factores de crecimiento (76).

La apoptosis es el mecanismo clave en la regulación del número celular con muchos reguladores positivos y negativos incluyendo las

señales solubles y las interacciones célula-célula. Las citoquinas inducidas por partículas de polietileno como IL-1, M-CSF, y particularmente TNF- $\alpha$  y RANKL aumentan la supervivencia de los osteoclastos mediante la estimulación de las vías del TRAF (factor citoplasmático asociado al receptor del TNF) (NF- $\kappa$ B, ERK, PKB/Akt) (77, 78).

Esta estimulación podría ser tan fuerte, que incluso podría proteger a los osteoclastos de la apoptosis inducida por los bifosfonatos (79).

El TNF- $\alpha$  induce la apoptosis mucho más fácil en los osteoblastos inmaduros que en los maduros (78).

Simultáneamente, los productos de la enfermedad de las partículas suprimen la actividad osteogénica de los osteoblastos residuales.

Las partículas protésicas también provocan la expresión de las quimioquinas MCP-1, MCP-2, IL-8, las cuales atraen monocitos, células T y neutrófilos. La acumulación local de estos tipos celulares no sólo crea condiciones para la perpetuación de las vías inflamatorias, si no que también incrementa el grado de daño tisular causado por la necrosis.

El factor de transcripción más implicado en la acción de las partículas de desgaste es el factor nuclear kappaB (NF $\kappa$ B). Los estudios realizados sobre ratones con supresión del NF $\kappa$ B, demuestran osteopetrosis por la incapacidad para producir osteoclastos (80).

Los tres mayores subgrupos de MAP kinasa (p38, ERK y JNK) también están implicados en la respuesta de los macrófagos a las partículas de desgaste (81, 82).

En estudios realizados sobre cultivos de precursores de osteoclastos, el titanio y el cemento óseo pueden inducir la activación de estos miembros de las MAP kinasas, mientras que la inhibición de estas MAP kinasas reduce la capacidad de estas partículas para

inducir citoquinas proinflamatorias, sugiriendo que las MAP kinasas son transductores de las señales procedentes de la interacción partícula-célula hacia el núcleo celular (82).

- **Los osteoblastos**

Los osteoblastos son células de la estirpe ósea derivadas de células madre mesenquimales del estroma de la médula ósea o del periostio.

Nunca actúan individualmente si no en grupos, sintetizando un número de sustancias, incluyendo constituyentes de la matriz ósea y participando en varias vías reguladas por factores inmunes y no inmunes (IL-6, IL-8, MCP-1, CXCL-12, COX-1, COX-2, PGE2, M-CSF, FGF-2, RANKL, OPG, Wnt) (83).

Entre otras señales, la actividad de los osteoblastos está fuertemente regulada por el pH local y por factores de crecimiento liberados desde la matriz ósea reabsorbida que estimulan la formación ósea por los osteoblastos (concepto de sinergia) (84).

Las partículas de polietileno y metal, pueden ser fagocitadas por los osteoblastos, disminuyendo la expresión de colágeno tipo I y III.

El titanio ha sido implicado en la apoptosis de los osteoblastos, y el polimetilmetacrilato del cemento óseo reduce su proliferación (85).

Experimentos realizados in vitro han demostrado que las partículas de desgaste, solas o en conjunción con TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$  estimulan a osteoblastos maduros hacia la expresión de quimioquinas MCP-1, IL-8, y CXCL-12 por la vía del NF- $\kappa$ B (86).

Los osteoblastos pueden participar en la iniciación de la inflamación local atrayendo monocitos, células T y neutrófilos.

Ante bajas concentraciones de partículas, TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$  podrían estimular a los osteoblastos hacia la expresión de RANKL (anclado a



membrana y soluble) y de M-CSF, participando así en la captación, maduración y activación de osteoclastos (62, 87).

Las mismas citoquinas pueden también inducir la expresión de OPG, IL-6 y Wnt en los osteoblastos resultando en la inhibición de la catepsina K (CATK) y de la expresión de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) en los osteoclastos maduros por la vía del JAK/STAT (82, 83).

Wnt sirve como un estimulador autocrino de la expresión de OPG en los osteoblastos. Los osteoblastos pueden activamente unirse a células inmunes (células T) mediante la expresión en su superficie de moléculas adhesivas ICAM-1 y ALCAM-1 (88).

- **Los osteoclastos**

Los osteoclastos son células multinucleadas derivadas de las células precursoras de los osteoclastos circulantes, pertenecientes a la estirpe de los monocitos/macrófagos (GM-CFU) y representan a la única célula capaz de provocar resorción ósea.

Están implicados en la resorción tanto de la fase mineral como la orgánica del hueso fijándose a la matriz ósea, polarizándola y formando un borde irregular en la superficie ósea para aislar el compartimento de resorción (61).

Se localizan en número de uno o dos por cada sitio de resorción ósea (84).

El rasgo característico del osteoclasto es su borde fruncido. Esta membrana segrega enzimas lisosómicas, las cuales degradan la matriz orgánica del hueso y, con un pH bajo, provocan la disolución del calcio del hueso mineralizado.

La diferenciación y proliferación de los osteoclastos está regulada por las células osteoblásticas y del estroma, así como por factores solubles (SCF, M-CSF, TNF- $\alpha$ ). Una vez, la estirpe celular se

diferencia en precursores de osteoclastos, ya expresan RANK en su superficie (78).

La unión del RANKL sobre la molécula RANK, estimula la posterior diferenciación hacia osteoclastos maduros.

El RANKL se encuentra tanto anclado a la superficie como en forma soluble.

La forma anclada a superficie es expresada sobre los osteoblastos estimulados por partículas y en los fibroblastos del tejido de la interfaz (ITF) (89).

La forma soluble es secretada por varias líneas celulares (células T, osteoblastos, células del estroma) después de ser estimuladas por partículas a través de la inducción de  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  y  $\text{PGE}_2$  (62).

En esta etapa, los precursores de osteoclastos podrían ser activados a una posterior diferenciación por  $\text{IL-1}\beta$  (77).

Simultáneamente, la captación de macrófagos y células T es reforzada por quimioquinas MCP-1, MCP-2, MIP-1, e IL-8 liberadas desde células de la BMU.

Estas interacciones resultan en una cascada de feedback positivo hacia la maduración y activación de los osteoclastos, propiciando altas concentraciones en las BMU de osteoclastos maduros y activos dotados de larga supervivencia.

Este proceso de diferenciación y activación está regulado por el factor señuelo del RANKL (OPG),  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IFN-}\gamma$ ,  $\text{IL-4}$  y otros factores aún no bien conocidos (77).

La OPG es secretada principalmente por las células dendríticas, por los fibroblastos del tejido de la interfaz (ITF) y por los osteoblastos como una respuesta de feedback negativa ante el aumento de  $\text{TNF-}\alpha$  y de  $\text{IL-1}\beta$ .

La secreción de OPG es también estimulada por citoquinas antiinflamatorias como  $\text{TGF-}\beta$ ,  $\text{IL-4}$ , y otros factores como la hormona  $17\beta$ -estradiol o el factor de diferenciación Wnt (83).

La alta afinidad de unión del RANKL a OPG impide un ambiente de osteoclastogénesis, apoyando la hipótesis que para una efectiva formación de osteoclastos, se requiere un contacto directo célula-célula entre RANKL y precursores celulares que expresen RANK (75).

Durante la osteoclastogénesis, es posible un aumento en la expresión de sustancias osteolíticas (CATK, TRAP), pertenecientes al amplio número de sitios de unión a factores de transcripción en secuencias reguladas por sus respectivos genes (77, 62).

Un descenso en la transcripción de CATK y TRAP ha sido observado durante la secreción de IL-6; curiosamente, IL-6 puede ser expresada por macrófagos y fibroblastos.

El IFN- $\gamma$ , al igual que la IL-6, inhibe la activación osteoclástica, a través de la estimulación de la vía JAK/STAT después de su unión al receptor CD119 de la superficie de los osteoclastos.

Sin embargo, la unión directa de las partículas sobre la superficie de los osteoclastos, induce varias vías de MAP kinasa y regula la respuesta de la citoquina JAK/STAT, pudiendo así neutralizar el efecto supresor del IFN- $\gamma$ .

Ha sido demostrado que la señalización JAK/STAT inducida por IL-6 es suprimida por la vía de la p38 MAP kinasa, la cual es activada por el RANKL y la IL-1 mediante la activación del TRAF6 (82).

Por lo tanto, las partículas de desgaste no son sólo un estímulo para la respuesta inflamatoria y osteoclastogénica, si no que también son supresoras de los mecanismos naturales de regulación de la homeostasis en la BMU.

Las quimioquinas (citoquinas proinflamatorias; principales mediadores del reclutamiento de células hematopoyéticas hacia los tejidos) como MCP-1 y MIP-1- $\alpha$  están expresadas en los tejidos periprotésicos de pacientes con osteolisis, y MIP-1- $\alpha$  aumenta la motilidad de los osteoclastos (90).

A nivel molecular, este estímulo incluye la activación de las vías de la MAP kinasa, de factores de transcripción (incluyendo el factor

nuclear kappaB), y de los supresores de la señalización de citoquinas.

Como consecuencia, existe una sobrerregulación de la señalización proinflamatoria y una inhibición de la acción protectora de las citoquinas anti-osteoclastogénicas como el interferon- $\gamma$  y la IL-6 (57, 82).

Investigaciones sobre los efectos indirectos de las partículas de desgaste sobre los osteoclastos han sido focalizadas principalmente sobre el conocido proceso de resorción de las citoquinas IL-1 y TNF- $\alpha$ , las cuales han sido identificadas como mediadores clave para la osteolisis en ensayos realizados con ratones. La sobreexpresión de TNF- $\alpha$  es suficiente para inducir osteolisis en el cráneo de ratones en ausencia de otras partículas (91).

- **Los fibroblastos del tejido de la interfaz**

Los fibroblastos son el tipo celular predominante en la pseudomembrana de la interfaz entre la prótesis y el hueso circundante.

Juegan un importante papel en el control de la osteoclastogénesis después de la estimulación que provocan, directamente las partículas de desgaste o indirectamente mediante hormonas o citoquinas, resultando en la secreción de quimioquinas incluyendo MCP-1, MCP-2, IL-8, metaloproteasas de la matriz, y citoquinas como el TNF- $\alpha$  y RANKL (63).

Experimentos *in vitro* han confirmado que el único factor que incrementa la producción de RANKL en la membrana fibroblástica de la interfaz, no era el TNF- $\alpha$  o la IL-1 $\beta$ , si no la 1-25-(OH) $_2$  vitamina D3. En contraste, la expresión de OPG era regulada por hormonas y citoquinas incluyendo TNF- $\alpha$  (89).

La membrana fibroblástica participa también mediante interacciones celulares con los precursores de osteoclastos. Cabe

añadir, que ellos pueden contribuir a disminuir el pH y producir CATK (89).

Por otro lado, los fibroblastos pueden disminuir la activación de los osteoclastos mediante la producción de IL-6 (92).

Por lo tanto, los fibroblastos del tejido de la interfaz periprotésica contribuyen activamente a elevar y/o disminuir el microambiente osteolítico entre la prótesis y el hueso.

- **Los linfocitos**

Con el renovado interés sobre las prótesis de superficies de fricción metal-metal, se ha vuelto a debatir la posible reacción de hipersensibilidad como causa de osteolisis.

A pesar del reducido desgaste observado en la segunda generación de esta tipo de prótesis, el fracaso de algunos implantes asociado con extenso infiltrado de linfocitos, indica como causa una posible reacción de hipersensibilidad al metal (69).

Los linfocitos T son la clave reguladora de la homeostasis ósea debido a su capacidad para generar citoquinas osteoclastogénicas (RANKL) y antiosteoclastogénicas (IFN- $\gamma$ ), además de estar involucrados en la pérdida ósea RANKL-dependiente observada en enfermedades inflamatorias con erosión ósea como la artritis reumatoide (93).

Sin embargo, la implicación de células T en la osteolisis periprotésica, es discutida por los diferentes hallazgos obtenidos en varios trabajos de investigación. Aunque en los primeros estudios sobre celularidad en tejidos periprotésicos, recogidos durante la revisión de implantes movilizados, se sugería la presencia de gran cantidad de células T activadas y la presencia de citoquinas Th1 y Th2 (94), otros autores sólo encuentran linfocitos inactivados o pequeñas cantidades de células T (95).

Las partículas de desgaste activan los macrófagos que a su vez secretan MIP-1 y MCP-1, que a su vez atraen linfocitos al microambiente celular periprotésico (57).

Revell y Jellie (96) en 1998, encontraron IL-15 en macrófagos recogidos de la membrana de la interfaz, sugiriendo una estimulación específica de atracción de células T. Experimentos in vitro han revelado una interacción activa entre osteoblastos y células T mediada por la adhesión de moléculas CD6 e Integrina LFA-1 (CD11a/CD18) sobre células T con sus ligandos ALCAM (CD166) e ICAM-1 detectados sobre la superficie de los osteoblastos (88).

Durante esta interacción, las células T aumentan la expresión de IL-6 en los osteoblastos, resultando en una disminución de la osteoclastogénesis.

Por otra parte, los linfocitos T pueden influenciar sobre la BMU mediante la expresión de RANKL, lo cual estimulan la maduración de los osteoclastos (97).

La expresión RANKL sobre la superficie de las células T es incrementado por TNF- $\alpha$  e IL-1. Sin embargo, otros estudios niegan cualquier papel de las células T en la osteolisis (98, 99) demostrando osteolisis en ratones deficientes en linfocitos.

A pesar de que la vía RANKL/RANK/OPG es un claro vínculo molecular entre el sistema inmunológico y la enfermedad de las partículas, el papel del sistema inmunológico en el desarrollo de osteolisis permanece todavía por dilucidar.

Polimorfismo genético en la osteolisis periprotésica

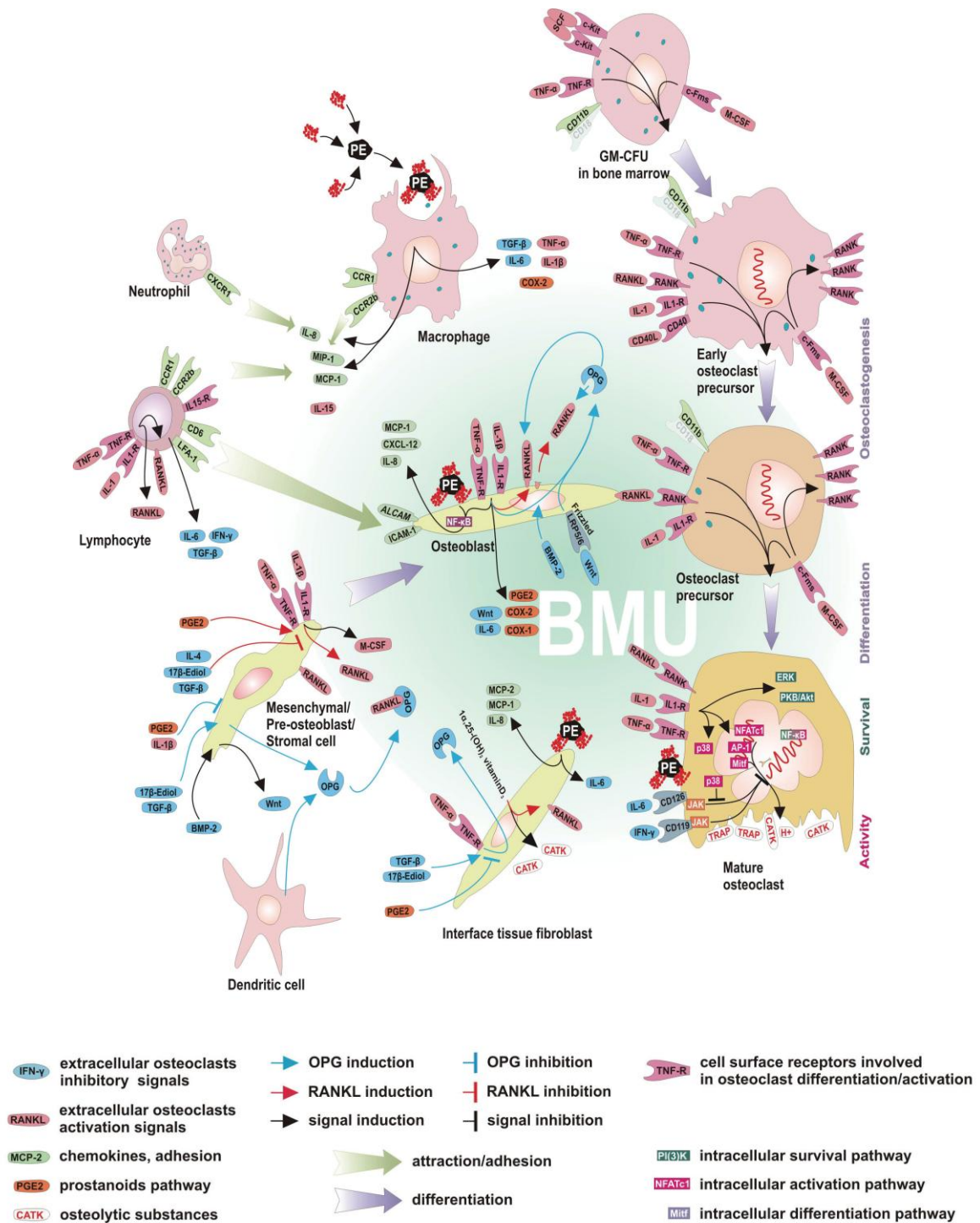


Figura 9. Representación esquemática de las vías de participación en el desarrollo de osteolisis periprotésica. (Con permiso de Journal Physiological Research)

El microambiente de la unidad multicelular ósea (BMU) es regulado por señales que surgen ya sea a partir de células BMU (Osteoblastos, los osteoclastos, las células del estroma) o de células atraídas (Macrófagos, linfocitos, neutrófilos, células dendríticas y ITF).

Estas señales pueden estimular (M-CSF, RANKL, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , el desgaste partículas, CD40L) o frenar (OPG, IL-6, IFN- $\gamma$ , el TGF- $\beta$ , Wnt, BMP-2, IL-4) la formación y actividad de los osteoclastos.

Componentes de la vía de los prostanoides (PGE2, la COX-1, la COX-2) que participan en los estimulación de los osteoclastos y quimiocinas (MCP-1, MIP-1, IL-8, CXCL-12) que atraen células inmunes.

### **1.7 El sistema RANK/RANKL/OPG.**

Recientes investigaciones, revelan que los principales reguladores del proceso de remodelado óseo son tres proteínas que pertenecen a la superfamilia de los factores de necrosis tumoral (TNF): la osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) y el ligando del RANK (RANKL) (100, 101, 102).

Diversos experimentos in vitro utilizando células recogidas de la pseudomembrana de la interfaz periprotésica, han demostrado la inducción de RNAm de RANKL y RANK por partículas de desgaste y también por la estimulación de endotoxinas lipopolisacáridas (103).

La expresión de RANK, RANKL, y OPG en la pseudomembrana de prótesis aflojadas, tanto sépticas como asépticas, ha implicado a este sistema como eje central del mecanismo de pérdida ósea (104).



Este sistema también juega un importante papel en la osteolisis asociada con artritis inflamatoria y la pérdida ósea de etiología tumoral (105, 106).

De las tres proteínas, el RANKL se ha identificado como el principal regulador de la actividad de los osteoclastos y es esencial para su correcta formación, función y supervivencia.

El RANKL se produce en los osteoblastos, y su función consiste en promover la diferenciación de los precursores de los osteoclastos y activar la maduración osteoclástica.

La unión del RANK con su ligando (RANKL) induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos (107).

Los efectos del RANKL son inhibidos por su antagonista natural, la OPG (100, 102, 108).

- **La Osteoprotegerina (OPG)**

La Osteoprotegerina (OPG), también conocida como factor de inhibición de la osteoclastogénesis (OCIF) o como TNFRSF11B, es un miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR), que funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos no anclados a la membrana.

Actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL y neutralizándolo, ocupa e impide su unión con el RANK. Inhibe la diferenciación, supervivencia y fusión de los precursores de osteoclastos, bloquea la activación de los osteoclastos maduros e induce a su apoptosis.

Codificada por un gen situado en el cromosoma 8q23-24, fue descubierta simultáneamente pero de manera totalmente distinta por dos grupos de investigación, uno de ellos (Amgen, Inc. Group, USA) mientras estudiaba cDNAs en intestino de rata (100), y otro (Snow

Brand Milk Group, Japon) mientras buscaba factores de inhibición y/o estimulación de los osteoclastos (109), aunque en este último caso ya Rodan y Martin en 1981 (110) planteaban la importancia del papel de los precursores de los osteoblastos en el control de la osteoclastogénesis.

La OPG se sintetiza inicialmente como un propéptido de 401 aminoácidos, y tras la pérdida de un fragmento de 21 aminoácidos, queda como proteína madura con 380 aminoácidos (100, 109), momento a partir del cual pierde sus dominios transmembrana y citoplasmáticos y es secretada como proteína soluble. Su extremo N-terminal contiene 4 dominios ricos en cisteína (D1-D4) y es el más estrechamente relacionado con el receptor-2 de TNF y con el CD40. El extremo C-terminal posibilita la homodimerización de la molécula (100, 109, 111).

Experimentos realizados con ratones carentes de OPG, aunque de apariencia normal al nacimiento, tenían una mayor tasa de mortalidad en la adolescencia debida a un incremento en la incidencia de fracturas vertebrales y femorales (112, 113). Sus tejidos óseos eran característicos de sujetos con un alto grado de remodelado: huesos con pérdida trabecular y porosidad cortical aumentada. Y algo más sorprendente aún: estos ratones carentes de OPG mostraban calcificaciones de la aorta y de las arterias renales ya desde las dos semanas de vida (113).

- **EI RANKL**

El RANKL es codificado por un gen situado en el cromosoma 13q14, aparece bien anclado a la membrana de los osteoblastos, células del estroma, células inmaduras mesenquimales de los bordes del cartílago y condrocitos hipertróficos, o bien es liberado de la

superficie celular en forma de moléculas homotrímeras solubles por acción de metaloproteasas (114, 115, 116).

Su RNAm se expresa no sólo en tejido óseo sino en médula y tejidos linfáticos (108, 109, 115).

El RANKL regula también la comunicación entre linfocitos T y células dendríticas (y la supervivencia de éstas), la organogénesis de nódulos linfáticos y RANKL se expresa también en las células epiteliales mamarias.

Su principal papel en el hueso es la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos, su activación y la inhibición de su apoptosis (101, 108, 117).

- **EI RANK**

El receptor activador del factor nuclear kB (RANK), codificado por un gen del cromosoma 18q22.1 (115) y cuyo RNAm se expresa en osteoclastos maduros y en sus progenitores aislados de médula ósea (101), es un péptido de 616 aminoácidos que se encuentra principalmente en células de la estirpe monocitos-macrófagos, preosteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos (115, 116).

Su activación conlleva no sólo una reorganización en el citoesqueleto del osteoclasto y cambios fundamentales para su activación, movilidad y establecimiento en la superficie ósea a reabsorber, sino que desencadena una señal de supervivencia en el osteoclasto maduro (118).

Se ha comprobado que los osteoblastos maduros producen cantidades importante de OPG, que bloquearía el transcurso de la osteoclastogénesis e impediría la formación de osteoclastos, auténticos destructores del artesanado óseo, mientras que los osteoblastos inmaduros mediante descensos en la expresión de OPG

e incrementos en la de RANKL son capaces de reclutar a los osteoclastos que limpiarán de tejido óseo viejo su lugar de trabajo.

La expresión coordinada de OPG y RANKL regula la resorción y la densidad óseas a través del control de la vía de señalización del RANK en los osteoclastos (61, 119).

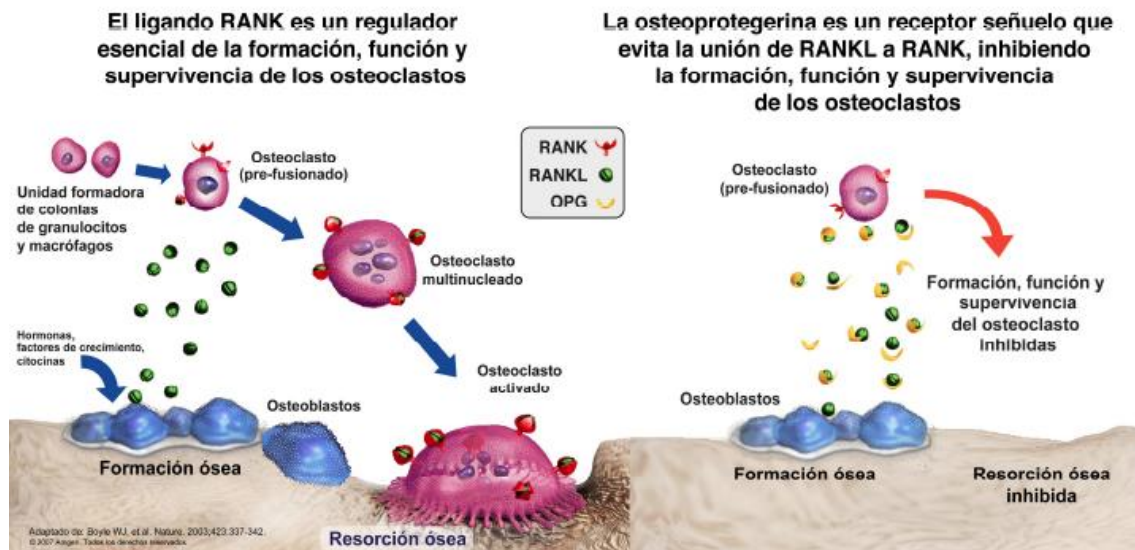


Figura 10. Vía de activación de los osteoclastos OPG/RANK/RANKL.  
(Con permiso de laboratorios Amgen)

En resumen, las células estromales preosteoblásticas pueden mediar en la formación de osteoclastos controlando los niveles de RANKL disponible.

El sistema RANKL-RANK-OPG parece ser un paso clave que interrelaciona, en condiciones fisiológicas, el proceso de recambio óseo, diversos aspectos inmunológicos, el embarazo y la lactancia.

También permite explicar la asociación observada entre diversas afecciones inflamatorias y/o autoinmunes (por ejemplo artritis reumatoide y osteoporosis (120).

## **1.8 Polimorfismos Genéticos**

Un polimorfismo genético (PG) es una variable alélica que existe de forma estable en una población.

Para ser considerado como PG, debe presentar una frecuencia de al menos el 1%.

Son por tanto, diferentes de las mutaciones que son mucho menos frecuentes y van asociadas, habitualmente a enfermedades hereditarias.

Se pueden diferenciar dos tipos de PG: Los poliformismos de repetición en tándem (VNTR, del inglés "variable number of tandem repeats") y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP "single nucleotide polymorphisms") (121).

Existen dos tipos de PG de repetición, que son los VNTR-minisatélites y los VNTR-microsatélites.

Los minisatélites son loci que corresponden a secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) de unas pocas decenas de nucleótidos repetidas en tándem. El número de dichas repeticiones varía de un cromosoma a otro por lo que cada loci puede presentar muchos alelos distintos. Los minisatélites presentan el inconveniente de nos estar distribuidos por todo el genoma y por lo tanto sólo puede ser utilizados en el diagnóstico de un número muy reducido de enfermedades.

Los microsatélites corresponden a la repetición en tándem de secuencias de entre 2 y 5 nucleótidos. Están distribuidos de forma casi homogénea por todo el genoma y presentan un número elevado de alelos con frecuencias similares entre sí. El genoma humano contiene al menos 30.000 microsatélites localizados en la eucromatina (121).

El tipo más frecuente de PG es el de un solo nucleótido, o diferencia en una sola base que aparece en la secuencia de ADN entre individuos de una población, es decir se basa en la delección, inserción o intercambio de un solo nucleótido entre dos genomas. Se estima que una de cada 200 ó 300 bases de ADN humano podría ser un SNP (122).

Los SNPs pueden ocurrir tanto en regiones codificadoras (exones) como en no codificadoras (intrones y promotores) del genoma (figura 8). Debido a que sólo el 3 al 5% del ADN humano codifica para la producción de proteínas la mayoría de los SNPs se encuentran fuera de las secuencias codificadoras. Cuando el SNP ocurre dentro de la región codificadora del gen, o exón, la probabilidad de que se altere la función biológica de la proteína es mayor, ya que el cambio de base puede traducirse en la sustitución de un aminoácido por otro (121).

Mucho más frecuentemente los SNPs ocurren en regiones del gen que no se traducen en proteínas. Sin embargo, estos SNPs también pueden tener efectos biológicos. Por ejemplo, un SNP en la región promotora de un gen (parte de un gen que contiene la información necesaria para activarlo o desactivarlo) puede alterar la afinidad del gen para unirse a factores de transcripción, o alterar la actividad "enhancer" (potente intensificador de la expresión de un gen), variando de esta forma los niveles de transcripción del gen y produciéndose cambios en los niveles de proteína. Los SNPs en las regiones 5'UTR y 3'UTR (regiones 5' y 3' del ARN mensajero no traducidas) puede alterar la estabilidad del ARNm, alterando su traducción a proteína.

Parece menos probable que los SNPs presentes en intrones (región no codificadora de un gen)también tengan un significado funcional.

Los SNPs situados en intrones son los más frecuentes, seguidos de los que se producen en regiones promotoras, siendo los menos

frecuentes los SNP que afectan a la secuencia de aminoácidos, lo que refleja una gran presión selectiva que limita los cambios en las proteínas.

Existe también una gran diversidad en la frecuencia de SNPs entre genes, reflejando diferentes presiones selectivas en cada gen, así como diferencias en los niveles de mutación y recombinación a lo largo del genoma.

Otro hecho muy interesante es el “linkage disequilibrium”, fenómeno por el que dos alelos en diferentes loci aparecen juntos más frecuentemente de lo que cabría esperar por probabilidad estadística (121).

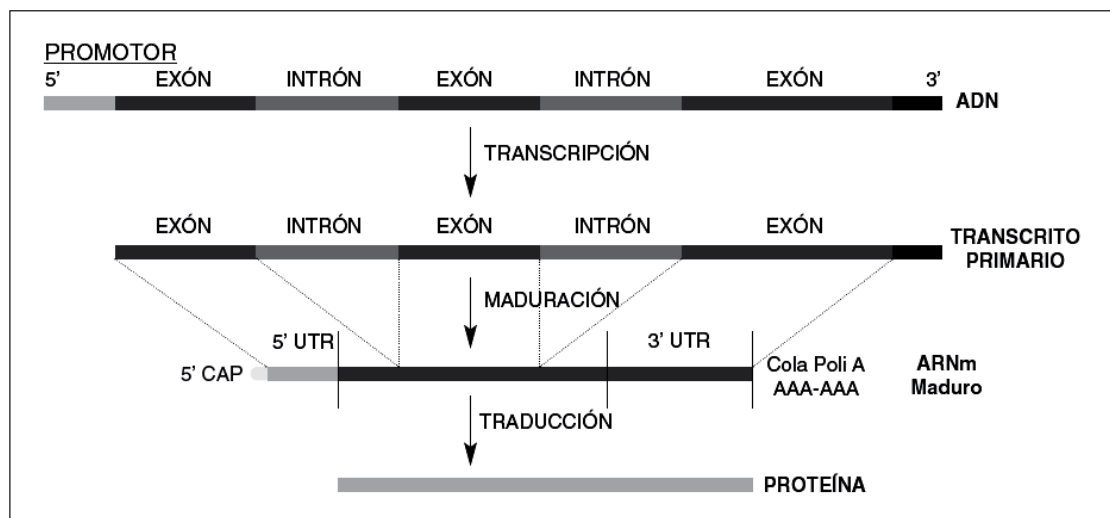


Figura 11. Estructura de un gen, transcripción y traducción a proteína.

En relación con las diferencias en las clases de cambio de base del ADN, las transiciones (púrica-púrica/pirimidínica-pirimidínica) son mucho más frecuentes que las transversiones (púrica-pirimidínica/pirimidínica-pirimidínica).

Además los alelos G (guanina) y C (citosina) tienden a ser los alelos más frecuentes, mientras que los alelos A (adenina) y T (timidina) son generalmente alelos menores (122).

### **1.8.1 Variación genética, inflamación y pérdida ósea.**

#### **• Polimorfismos genéticos de citocinas proinflamatorias**

Los polimorfismos genéticos de diferentes interleucinas y de la sintasa del óxido nítrico, se han asociado con la susceptibilidad a desarrollar numerosas patologías de naturaleza infecciosa autoinmune o maligna (123-128).

Los alelos polimórficos resultantes para la codificación de estas proteínas pueden representar diferentes niveles de eficiencia en su expresión en el organismo. La frecuencia de presentación de los alelos polimórficos son significativamente diferentes en diversas patologías de naturaleza inmunológica e incluso en enfermedades que afectan al hueso (124, 127, 128, 129).

Numerosos estudios, tanto clínicos como en modelos *in vitro*, sugieren la evidencia de que los genes que codifican las citoquinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , la sintasa del ácido nítrico (NOS), el TNF- $\alpha$  y el sistema RANK/RANKL/OPG sufren una activación transcripcional en pacientes con aflojamiento protésico aséptico (70, 71, 130, 131).

El TNF es la primera citoquina que se libera tras una agresión al organismo, ya sea infecciosa o de otro tipo. Así mismo, es un activador de la inmunidad innata y favorece la acción de las células fagocíticas. La expresión del TNF- $\alpha$  está regulada a nivel transcripcional y postranscripcional (121).

Se han identificado numerosas variantes en el gen TNF- $\alpha$  que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, y estas se han asociado con diferentes niveles de expresión de la citosina.



Polimorfismos en la región 5' del gen del TNF- $\alpha$  se han asociado con diferencias en la expresión de TNF- $\alpha$ , entre los que debemos incluir el polimorfismo del TNF- $\alpha$  -308G/A. Normalmente esta posición la ocupa un residuo G pero en un 20% de personas se encuentra un residuo A. Los genotipos, por tanto pueden ser GG (80%), GA (15%) o AA (5%). El polimorfismo G/A en el nucleótido -308 se ha asociado "in vitro" con un incremento en la actividad del promotor. De este modo el alelo del TNF- $\alpha$  (308-A) puede incrementar la expresión del TNF- $\alpha$  y se ha relacionado con enfermedades inmunológicas, sepsis y enfermedades infecciosas de afectación ósea como la brucelosis (125, 126, 132).

El polimorfismo -238G/A del TNF se encuentra también en la región del promotor del gen y se trata de un SNP por la sustitución de G por A.

- **Polimorfismos del sistema RANK/RANKL/OPG**

Soufi y cols. publicaron en 2004 la asociación entre variaciones genéticas de la OPG en las posiciones 950 y 1181 y el aumento del riesgo de padecer enfermedad coronaria (133). También se han publicado estudios sobre PG y DMO, asociando el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas con variaciones genéticas de la OPG 163 A/G y 245 T/G (134, 135, 136).

Otros estudios encontraron asociación significativa para los SNPs del alelo A y genotipo homocigoto A/A del polimorfismo de la OPG-163, y en el alelo T y genotipo T/T del gen del RANK 575 C/T en relación con el fracaso aséptico de prótesis totales de cadera (71).

Estudios amplios del genoma con metanálisis de los datos, observaron que el SNP del gen de la OPG-rs4355801, localizado en la región 3', presentaba una asociación significativa con la pérdida de la masa ósea (137).

Hsu et al (138) observaron la existencia de una correlación entre los genes del sistema RANK/RANKL/OPG. En su estudio encontraron asociación significativa entre determinados polimorfismos y la DMO en una población de hombres adultos.

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

## SUSCEPTIBILIDAD GENETICA A LA OSTEOLISIS

La observación de variaciones en cuanto al desarrollo de aflojamiento protésico y osteolisis en pacientes con la misma prótesis y aparente idéntica técnica de implantación, sugiere que la susceptibilidad a la osteolisis es probablemente debida a la combinación de factores ambientales y genéticos.

Los factores ambientales incluyen el diseño protésico, los materiales utilizados y la técnica quirúrgica empleada para la implantación protésica. Estas áreas han sido ampliamente estudiadas y pueden explicar el inicio de la osteolisis en determinadas situaciones.

El descubrimiento de diferentes factores inflamatorios y su regulación genética en relación con la supervivencia de las artroplastias, representa un nuevo método de investigación de la ciencia básica sobre el fracaso de las prótesis y de la respuesta a la situación común de este fracaso, que no puede ser explicado por factores técnicos, mecánicos o medioambientales.

Esta variabilidad de resultados, sugiere una cierta predisposición individual al desarrollo de osteolisis debido a una variación en los genes reguladores de las vías de activación osteoclástica.

Teóricamente, cualquier parte de cualquier vía que participe en la cascada microcelular para el desarrollo de osteolisis, puede verse afectada por la variación de nucleótidos en los genomas individuales.

La expresión de RANK, RANKL, y OPG en la pseudomembrana de prótesis aflojadas, tanto sépticas como asépticas, ha implicado a este sistema como eje central del mecanismo en la osteolisis periprotésica.

### 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Determinar posibles diferencias en cuanto a variables antropométricas y funcionales de ambos grupos (casos-contróles).
2. Determinar posibles relaciones entre el grado de osteolisis periprotésica y otras variables antropométricas (edad, IMC, sexo).
3. Determinar posibles relaciones entre la osteolisis periprotésica y la actividad funcional según la escala funcional UCLA.
4. Determinar posibles relaciones entre la osteolisis periprotésica y la patología concomitante de los pacientes.
5. Estudiar la variación en los genes en pacientes con osteolisis periprotésica y un grupo de controles sin signos de aflojamiento ni osteolisis periprotésica.

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

#### **4.1 Criterios de inclusión de pacientes en el estudio**

En el grupo de casos, se incluyeron 50 pacientes portadores de prótesis de cadera o rodilla, diagnosticados de aflojamiento protésico y con presencia de osteolisis periprotésica. Dichos pacientes fueron intervenidos en el Hospital Monte Naranco de Oviedo de revisión protésica entre los años 2000 y 2010.

Como grupo control se estudiaron 50 pacientes, intervenidos de artroplastia de cadera o rodilla de más de 8 años de evolución y con el implante fijo sin signos clínicos ni radiográficos de aflojamiento u osteolisis. Los pacientes incluidos como controles fueron seleccionados de las revisiones periódicas en consultas externas del hospital.

Todos los pacientes incluidos en el estudio eran de raza caucásica.

El diagnóstico de aflojamiento protésico fue realizado mediante signos clínicos y radiográficos, requiriendo en algunos casos de otras pruebas complementarias y fueron confirmados mediante muestras anatómo-patológicas obtenidas durante la intervención quirúrgica.

En todos los casos, se descartó la infección de la artroplastia como motivo de la revisión quirúrgica, mediante la determinación prequirúrgica del nivel sérico de PCR y VSG (139-142), junto con la observación anatómo-patológica de polimorfonucleares en muestras tomadas de la membrana de la interfaz prótesis-hueso durante el acto quirúrgico (143, 144), así como el cultivo microbiológico de dichas muestras recogidas intraoperatoriamente.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los pacientes antes de iniciar la inclusión en el estudio. Los datos recolectados de los encuestados fueron tratados respetando la



máxima confidencialidad asignándose un número a cada individuo de la muestra.

## **4.2 Criterios de exclusión**

Fueron excluidos aquellos casos de aflojamiento por otras causas, como la infección protésica, los malposicionamientos en la técnica de implantación del implante protésico y aquellos casos de aflojamiento por fracturas periprotésicas.

También fueron excluidos los pacientes que habían presentado enfermedad degenerativa articular de etiología inflamatoria (artritis reumatoidea, espondilitis, artritis psoriática, lupus, etc.) y aquellos pacientes con tratamiento inmunosupresor.

## **4.3 Estudio de variables antropométricas y funcionales de los pacientes**

Se estudiaron las variables antropométricas de todos los pacientes incluidos en ambos grupos, reflejando la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la etiología de la enfermedad articular previa a la implantación de la prótesis, la patología concomitante, y la valoración funcional según los parámetros del nivel de actividad de la escala de la Universidad de California Los Ángeles (UCLA) (145-147).

Los pacientes fueron estudiados en conjunto y también por grupos de edad, considerando un grupo de pacientes jóvenes menores de 55 años, otro grupo de pacientes entre 56 y 70 años y otro de pacientes mayores de 70 años de edad.

Utilizamos el IMC (Peso en Kg/talla en metros<sup>2</sup>) para clasificar a los pacientes en dos grupos, los que presentaban un IMC menor de 30 Kg/m<sup>2</sup> y los que presentaban un IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>.

La escala de nivel de actividad UCLA, es útil para la medición del nivel de actividad en pacientes con prótesis de cadera y rodilla (148). Comprende 10 apartados, donde el nivel mínimo de actividad representa el valor 1, y la máxima actividad correspondiente a pacientes que realizan actividades deportivas de impacto, son valorados con la puntuación 10 (tabla 1).

Tabla 1. Escala de actividad UCLA

Nivel	Tipo de actividad
10	Regularmente practica deportes de impacto como carrera, tenis, skí, ballet, o actividades laborales manuales fuertes o de carga con objetos pesados (mochilas, sacos, etc.).
9	En ocasiones practica deportes de impacto.
8	Regularmente practica deportes más activos, como golf o bolos.
7	Regularmente practica deportes activos, como bicicleta.
6	Regularmente practica actividades moderadas, como natación y realiza las tareas del hogar y compras sin límites.
5	En ocasiones practica actividades moderadas.
4	Regularmente practica actividades suaves, como caminar, realiza con limitaciones las tareas del hogar y las compras.
3	En ocasiones practica actividades suaves.
2	Principalmente inactivo: limitado para las actividades básicas de la vida diaria.
1	Completamente inactivo: dependiente de otras personas. Institucionalizado que no puede abandonar la residencia.

#### 4.4 Estudio de los modelo protésicos

Todos los implantes protésicos incluidos en ambos grupos de estudio, tanto de rodilla como de cadera, cementados, no cementados, o híbridos tenían en común el mismo par de fricción de superficies de metal sobre polietileno.

Los diferentes modelo de prótesis utilizados fueron clasificados en función de la articulación protetizada (cadera o rodilla), del tipo de

implante (cementado, no cementado o híbrido) y del modelo protésico.

Las series estudiadas no incluyeron un único modelo protésico, debido a que el objetivo del estudio fue la valoración de otras posibles causas favorecedoras del aflojamiento protésico y no el estudio de la supervivencia de un determinado implante.

#### **4.5 Diagnóstico radiológico del aflojamiento protésico.**

El estudio radiográfico de las prótesis de cadera y rodilla, fue realizado mediante radiografías seriadas, en el preoperatorio, postoperatorio inmediato, a las 6 semanas, a los 6 meses, y posteriormente con una frecuencia anual.

##### **4.5.1 VALORACIÓN RADIOGRÁFICA DE LAS PRÓTESIS DE CADERA**

Las PTC fueron evaluadas mediante radiografías anteroposteriores de pelvis, incluyendo las dos caderas realizadas en decúbito supino, con los pies juntos y con el foco de radiación perpendicular a la sínfisis púbica y a un metro de distancia.

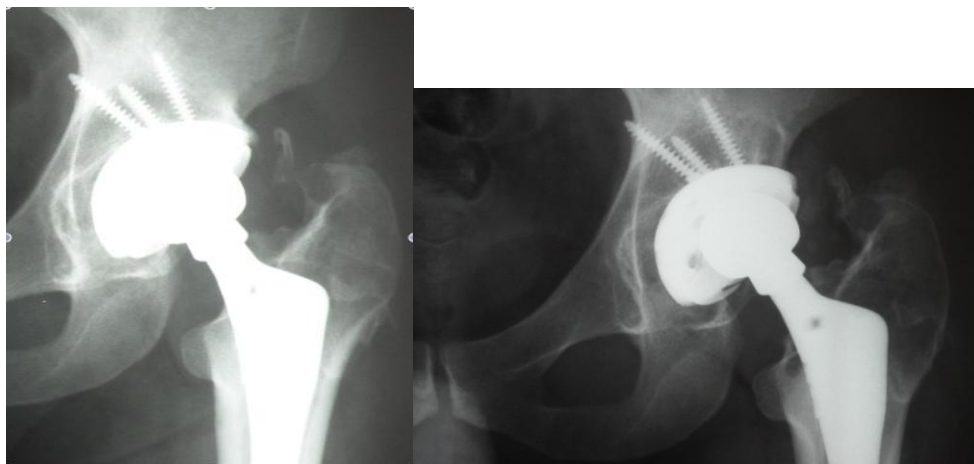


Figura 12. Comparación de PTC con 2 años de evolución entre ambos controles radiográficos. Se aprecia desgaste del polietileno y osteolisis alrededor del cotilo y región proximal del fémur.

- **Valoración radiográfica del componente acetabular**

Para la valoración del componente acetabular, se utilizó la clasificación de DeLee y Charnley (149), que describe las áreas de radiolucencia alrededor del implante protésico, analizando si son mayores de 2 mm o no y dividiendo la periferia del componente acetabular en tres sectores a partir de una proyección radiográfica AP de la pelvis.

El sector o área I se corresponde con el techo y ceja superior del acetábulo; el sector II se corresponde con el transfondo y pared medial acetabular; el sector III es la porción inferior del acetábulo (figura 13).

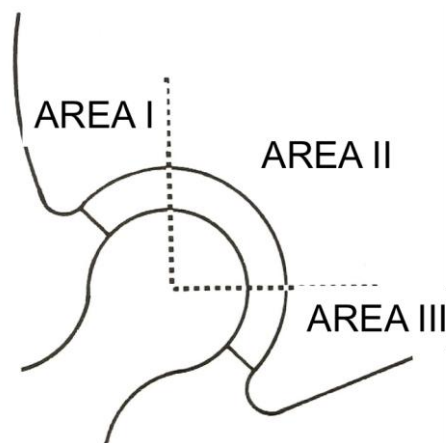


Figura 13. Áreas de DeLee y Charnley para la valoración radiográfica del componente acetabular de las PTC.

Se consideró como signo de aflojamiento del componente acetabular cuando se observaba una línea radiotransparente en todo el contorno acetabular (zonas I, II y III) independientemente del grosor, cuando existe fractura de la capa de cemento óseo o cuando existe una migración de la cúpula acetabular (150).

En el caso de cúpulas acetabulares no cementadas, se siguieron los criterios radiográficos de aflojamiento de Udomkiat et al (151), que determinan una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%.

Según estos criterios, se considera aflojamiento del componente acetabular, cuando después de dos años de la implantación protésica aparecen líneas radiolucientes mayores de 1 mm; cuando líneas radiolucientes progresan después de los dos años de la implantación; cuando se observan radiolucencias en las tres zonas de DeLee y Charnley; cuando se observan radiolucencias mayores de 2 mm en cualquier zona periacetabular; o cuando existe migración del componente acetabular.



Figura 14. Desgaste del polietileno con osteolisis en el área I de DeLee.

- **Valoración radiográfica del componente femoral**

El sistema empleado para clasificar las áreas de radiolucencia alrededor del componente femoral fue el publicado por Gruen et al (152).

Este sistema se basa en la evaluación de una proyección AP que incluya la totalidad de la cadera protetizada, dividiendo el hueso femoral periprotésico en 7 áreas. El área 1 corresponde al hueso periprotésico del trocánter mayor; el área 2 sería el que ocupa el tercio medio lateral del vástago en contacto con la diáfisis femoral; el área 3 situada en el extremo lateral distal del vástago; el área 4 desde la punta del vástago hacia distal; el área 5 en el extremo medial del vástago; el área 6 en la región intermedia medial del vástago y el área 7 situada en la región medial proximal del fémur, zona conocida como calcar óseo.

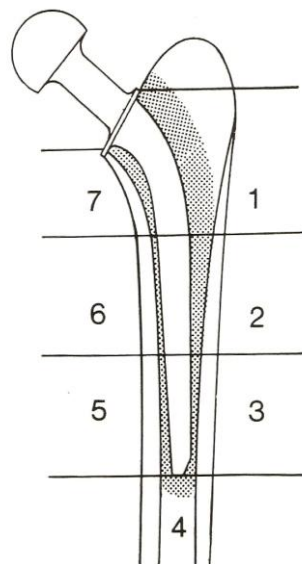


Figura 15. Áreas de Gruen para la valoración radiográfica del componente femoral de las PTC.

El aflojamiento del componente femoral se clasificó, de acuerdo con los criterios publicados por Harris et al (153), en definitiva, probable y posible.

En el aflojamiento definitivo existe migración del vástago, aparecen líneas radiotransparentes en la unión prótesis-cemento o prótesis-hueso, existe un cambio en la posición del vástago y/o rotura del manto de cemento o de la prótesis.

Se denomina probable si se aprecia una línea radiotransparente en la unión hueso-cemento alrededor de todo el vástago femoral y se define como posible si existe una línea radiotransparente en la unión hueso-cemento mayor del 50% pero menor del 100% en el contorno protésico.

En el caso de las artroplastias no cementada, la evaluación del aflojamiento protésico es más difícil, ya que se observan con frecuencia líneas radiolucientes alrededor del vástago y muchas veces el vástago no rellena completamente el canal medular.

En determinados casos de duda, se utilizaron técnicas de imagen adicionales, como la gammagrafía ósea, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.

#### 4.5.2 VALORACIÓN RADIOGRÁFICA DE LAS PRÓTESIS DE RODILLA

El protocolo de seguimiento radiográfico de las prótesis de rodilla, comprendió radiografías tomadas en bipedestación, en proyecciones AP, lateral y una proyección axial de la rótula a 60 grados.

En nuestro estudio, utilizamos el sistema de evaluación radiográfica de la Sociedad Internacional de Rodilla ("Knee Society") (154).

Este sistema pretende estandarizar los parámetros radiográficos que deben determinarse al informar sobre el resultado radiográfico de una PTR.

Uno de los apartados de esta clasificación hace referencia particularmente al aspecto de la interfaz entre el implante y el hueso que lo rodea, permitiendo realizar valoraciones acerca de la calidad de la fijación protésica. La interfaz entre el fémur y el componente femoral se evalúa en la proyección radiográfica lateral de la rodilla; la interfaz entre el platillo tibial y la tibia se estudia en las proyecciones radiográficas AP y lateral; el componente rotuliano se evalúa en la proyección axial de la rótula.

En la proyección radiográfica lateral del fémur se delimitan de 5 a 7 zonas de contacto con el hueso. Las zonas 5, 6 y 7 representan el vástago del componente femoral cuando existe. Si la prótesis carece de vástago femoral, estas áreas representan simplemente el área central del implante, y se contabiliza como una sola área.

Sobre la tibia y en la proyección AP se divide también en 5 a 7 zonas. Las zonas 5, 6 y 7 contemplan el área del posible vástago tibial, que en caso de modelos protésicos sin vástago tibial, se consideran como la zona central del implante y se contabilizan como una sola área.

Los componentes rotulianos o patelares pueden presentar 3 a 5 áreas, en función del diseño del implante, es decir que tengan uno o tres tetones de anclaje al hueso.



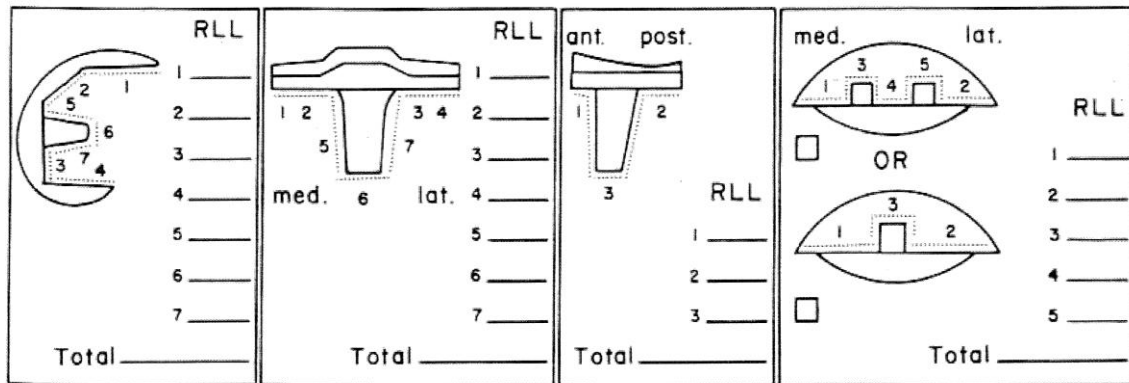


Figura 16. Valoración radiográfica de una PTR según la escala de la Knee Society.

La evaluación de la calidad del contacto y fijación de la PTR al hueso, se realiza midiendo la anchura de las líneas radiolucientes de cada una de las zonas en milímetros. El total de milímetros medidos en cada zona del componente es sumado, de modo que se obtiene un valor numérico para cada uno de los componentes.

La evaluación se basa en la puntuación obtenida, así para los componentes femoral y tibial, 4 puntos o menos y sin que se aprecie progresión en sucesivos controles radiográficos, indica que el hallazgo probablemente no sea de importancia.

La obtención de 5 a 9 puntos indica que debe realizarse un seguimiento seriado radiográfico para determinar la progresión del aflojamiento.

Si se obtienen 10 o más puntos, significa que muy probablemente estemos ante una prótesis aflojada, debiendo siempre relacionar la evaluación radiográfica con la sintomatología y exploración que presente el paciente.



Figura 17. Aflojamiento de PTR con movilización del componente tibial y osteolisis periprotésica.

#### **4.6 Malposicionamiento de las prótesis de cadera**

Considerando los estudios que ponen de manifiesto la relación entre el malposicionamiento de los componente protésicos y la aparición de osteolisis (18), se consideró malposicionamiento del componente acetabular, cuando el ángulo de inclinación o abducción acetabular era mayor de 55 grados o cuando era menor de 40 grados.

Se determinó el ángulo de inclinación acetabular en una proyección AP de la pelvis, midiendo el ángulo entre la línea del diámetro transversal de la cúpula acetabular protésica y la línea bisquiática que une ambas tuberosidades isquiáticas.

Fueron excluidas del estudio aquellas PTC que presentaban malposicionamiento del componente acetabular según los criterios anteriormente expuestos.



Figura 18. Medición del ángulo de inclinación o abducción acetabular.

Componente acetabular con ángulo acetabular de 74 grados.

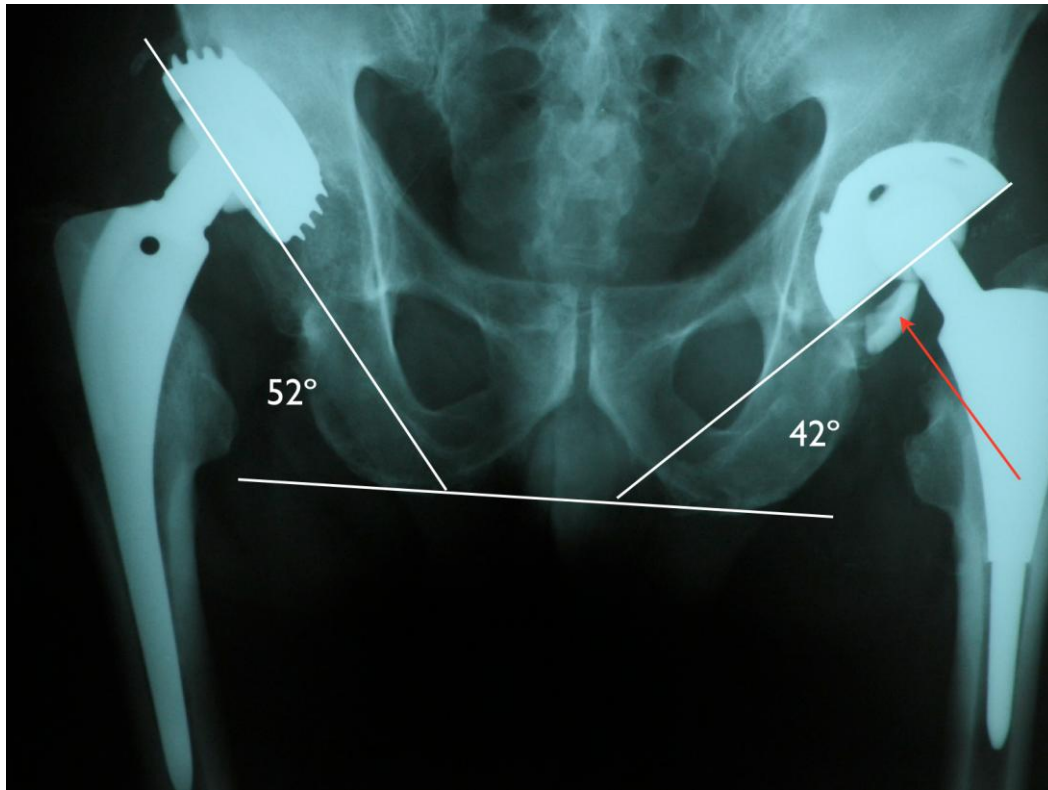


Figura 19. Componentes acetabulares con ángulo de inclinación acetabular correcto y complicación de PTC izquierda (rotura de inserto de cerámica).

#### **4.7 Malposicionamiento de las prótesis de rodilla**

Se evaluaron las radiografías de la rodilla en situación de bipedestación en las proyecciones AP y Lateral, midiendo el ángulo de situación de los componentes femoral y tibial respecto al eje medio diafisario de la tibia y el fémur.

Las recomendaciones derivadas de los estudios de Ritter y Fang (19, 20) sobre aflojamiento de prótesis de rodilla con los componentes colocados en mala posición, sugieren que las PTR deberían de tener sus componentes alineados entre 2.4 y 7.2 grados de valgo en la proyección coronal.

Siguiendo estas recomendaciones, se consideró malposicionamiento del componente femoral cuando presentaba una desviación en valgo mayor de 8 grados respecto al eje medio del canal femoral distal. Así como cuando presentaba desviaciones en el plano sagital mayores de 10 grados de anteversión o retroversión.

En el componente tibial, los criterios utilizados para definir el malposicionamiento, fueron la desviación en varo mayor de 10 grados respecto al eje medio de la tibia, o desviaciones en el plano sagital mayores de 10 grados respecto al eje medio tibial.

Fueron excluidas del estudio aquellas PTR que presentaban malposicionamiento de sus componentes, femoral o tibial según los criterios anteriormente expuestos.

#### **4.8 Clasificación del grado de osteolisis**

Para las PTC se clasificaron los defectos óseos según los criterios de la clasificación de Paprosky et al (155). Este sistema utiliza las radiografías simples para determinar el grado de pérdida ósea acetabular y femoral a la vez que proporciona unas directrices respecto a opciones terapéuticas (tablas 2 y 3).

En los defectos acetabulares de tipo 1, el borde y las columnas actúan como soporte con más del 50% del acetábulo en contacto con el hueso.

En los defectos tipo 2, las columnas están intactas y existe una pérdida parcial de la pared superomedial (tipo 2A), superolateral (tipo 2B) o medial (tipo 2C), con las columnas anterior y posterior intactas.

En los defectos tipo 3, existe una grave pérdida de hueso que afecta a las paredes acetabulares y las columnas pélvicas (tipo 3A) y una discontinuidad pélvica (tipo 3B).

Tabla 2. Clasificación de Paprosky de los defectos del acetábulo.

Tipos	Características
Tipo 1	Minima lisis o migración de componentes.
Tipo 2A	Migración superomedial <2 cm.
Tipo 2B	Migración superolateral <2 cm.
Tipo 2C	Lisis de la lágrima, pérdida de la pared medial.
Tipo 3A	Migración >2 cm, presencia de lisis isquiática.
Tipo 3B	Igual que 3A con más rotura de la línea de Köhler, lo que indica una profunda pérdida medial; puede existir una disociación pélvica.

Los defectos femorales tipo 1 presentan una mínima pérdida ósea a nivel metafisario conservando un hueso esponjoso adecuado.

Los defectos femorales tipo 2 presentan una lesión metafisodiafisaria con una mínima afectación de la diáfisis.

En los defectos tipo 3, el tipo 3A presenta una lesión metafisodiafisaria con unos 4 cm de cortical fiable, proximal al istmo. El tipo 3B presenta una lesión metafisodiafisaria con 4 cm de cortical fiable distal al istmo.

Los defectos tipo 4 implican una pérdida de hueso diafisario distal al istmo, tienen una extensa afectación metafisodiafisaria y corticales insufladas y finas con canales ensanchados.

Tabla 3. Clasificación de Paprosky para defectos óseos del fémur.

Tipos	Características
Tipo 1	Mínimo defecto metafisario con buen hueso esponjoso.
Tipo 2	Afectación metafisaria con mínima afectación diafisaria.
Tipo 3A	Lesión metafisaria con unos 4 cm de cortical fiable proximal al istmo.
Tipo 3B	Lesión metafisodiafisaria con unos 4 cm de cortical fiable distal al istmo.
Tipo 4	Extensa afectación metafisodiafisaria con extensión diafisaria, con corticales finas e insufladas y canal ensanchado.

La valoración del grado de afectación ósea en las PTR se realizó siguiendo la clasificación del Anderson Orthopaedic Research Institute (AORI) (156).

El defecto tipo 1 se define como un hueso metafisario relativamente sano con buena estructura esponjosa y con una línea articular a un nivel razonablemente normal.

Los defectos tipo 2 se definen como las situaciones de pérdida ósea en las que existe la desaparición de parte de la esponjosa que contribuye a la fijación de la prótesis y la línea articular queda alterada. Las lesiones de tipo 2A son deficiencias graves de uno de los cóndilos femorales y en las de tipo 2B los dos cóndilos femorales están seriamente dañados.

Los defectos óseos tipo 3 son los que presentan una lesión osteolítica grande, una migración importante del componente, un área amplia de pérdida ósea o el fallo de una prótesis de bisagra. A nivel tibia existe una gran pérdida de hueso, apareciendo la tibia con forma de trompeta.

En esta clasificación se añade la letra *T* o *F* después del número, para especificar el componente protésico afectado. Así, la letra *T* se refiere al componente tibial y la *F* al componente femoral.

Tabla 4. Clasificación de los defectos óseos en las PTR según el AORI.

Tipos	Características
Tipo 1	Hueso intacto con buena estructura esponjosa metafisaria.
Tipo 2A	Afectación grave de uno de los cóndilos femorales o tibiales. Hundimiento del componente o alteración de la interlínea. Pequeñas áreas osteolíticas.
Tipo 2B	Afectación grave de los dos cóndilos tibiales o femorales.
Tipo 3	Lesión osteolítica metafisaria grande con migración de los componentes hasta los epicóndilos. A nivel tibial existe daño óseo o migración de los componentes hasta la tuberosidad tibial

En nuestro trabajo, hemos seguido las clasificaciones anteriormente expuestas para cuantificar el grado de osteolisis en función de la extensión alrededor de los componentes protésicos, del volumen de la lisis observado en las radiografías simples y de los hallazgos durante el recambio protésico.

Para comparar los casos con osteolisis, se dividieron en dos grupos en función del grado de afectación ósea:

- Grupo con osteolisis moderada:
  - PTC con defectos óseos en acetábulo tipo 1, 2A y 2B y defectos en el fémur tipo 1 y 2 de la clasificación de Paprosky.
  - PTR con defectos tipo 1 y 2A de la clasificación del AORI.
- Grupo con osteolisis severa:
  - PTC con defectos óseos en acetábulo tipo 2C, 3A y 3B y los defectos del fémur tipo 3A, 3B y 4 de la clasificación de Paprosky.
  - PTR con defectos óseos tipo 2B y 3 de la clasificación del AORI.



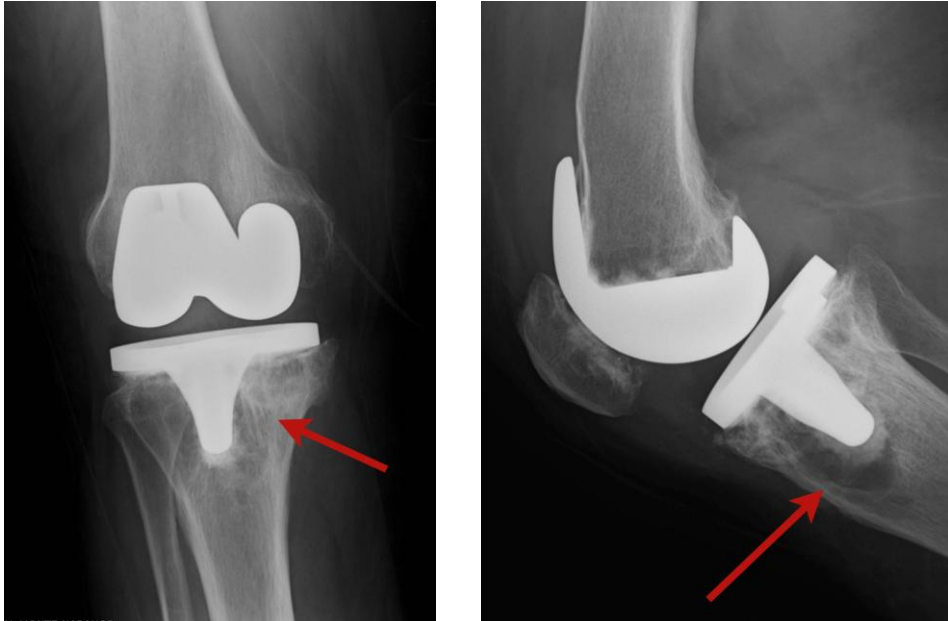


Figura 20. Defecto óseo tipo 2A<sub>T</sub> de la clasificación AORI y osteolisis localizada en la metáfisis tibial de una PTR cementada.



Figura 21. Defecto óseo periacetabular tipo 2C de la clasificación de Paprosky y osteolisis sobre el componente acetabular de una PTC.

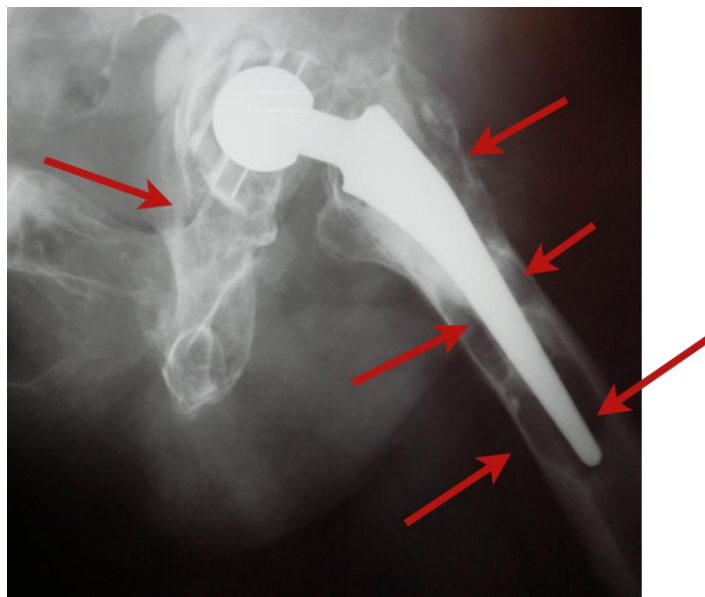


Figura 22. Defecto óseo en fémur tipo 3B y periacetabular tipo 3A de la clasificación de Paprosky con osteolisis severa en una PTC cementada.



Figura 23. Defecto óseo periacetabular tipo 3B de la clasificación de Paprosky con osteolisis pélvica severa en una PTC cementada.

#### **4.9 Supervivencia de los implantes**

Dentro del grupo de aflojamientos protésicos, se clasificaron en función de la supervivencia del implante, estableciéndose tres períodos.

Las prótesis que precisaron de una revisión quirúrgica antes de los 6 años de su implantación fueron consideradas como fallo precoz.

El fracaso protésico observado entre 6 y 10 años, fue calificado como intermedio.

Las prótesis revisadas después de 10 años, fueron consideradas como fallo tardío (28).

#### **4.10 Estudio de la osteolisis periprotésica**

Se estudió el grado de osteolisis en el grupo de casos con aflojamiento protésico valorando los componentes aflojados, el tipo de defecto óseo y el modelo protésico.

La osteolisis fue estudiada agrupando los casos en dos grupos según el grado de osteolisis (moderada o severa).

Se estudiaron las posibles relaciones de la osteolisis periprotésica con determinadas variables como la edad de implantación protésica, el IMC, la actividad física según la escala UCLA y el tipo de prótesis (cementada, no cementada o híbrida).

#### **4.11 Variación genética y aflojamiento protésico**

Teniendo en cuenta los resultados de otros estudios realizados sobre polimorfismo genético, se seleccionaron polimorfismos de único nucleótido (SNPs) relacionados con alteraciones en la densidad de la masa ósea o con aflojamiento protésico (71, 130, 131, 134, 136, 137, 138).

Se han establecido normas de denominación de los diferentes SNPs con el objeto de facilitar su identificación y búsqueda en bases de datos internacionales. Así, el NCBI aplica un número RS a cada tipo de SNPs, independientemente que algunos polimorfismos se conozcan aún por la identificación previa a la aplicación de esta denominación.

Esta parte del estudio se realizó en el Laboratorio de la Unidad de Genética Molecular del HUCA, donde se procedió a la extracción y aislamiento del ADN.

Las cinco variantes seleccionadas fueron:

- TNF G-308-A (rs1800629)
- RANK A-192-V exón 7 (rs1805034)
- RANKL rs9594782 5'UTR
- OPG A-163-G promotor (rs3102725)
- OPG rs4355801

#### **4.12 Obtención y procesamiento de las muestras sanguíneas**

Completada la recogida de parámetros clínicos se procedió a la obtención de una muestra de 10 cc de sangre periférica en condiciones de esterilidad estándar. Esta cantidad se repartía en tres tipos de tubos:

- Dos tubos Vacutainer con ácido etilendiaminotetracético-K<sub>3</sub> (EDTA) como anticoagulante para hematimetría y extracción de ADN.
- Tubo Vacutainer con SST para estudio del sobrenadante.

Los tubos para extracción de ADN se congelaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

Las muestras de sangre periférica recogidas en tubos de SST Gel para la separación del suero se centrifugaron los tubos durante 15 minutos a 3500 r.p.m. y se extrajo el sobrenadante, obteniendo unos 2 ml que se alicuotaron a razón de 0,5 ml en microtubos Eppendorf de 1,5 ml de capacidad.

Las muestras séricas correctamente identificadas se fueron almacenando en congelador de  $-80^{\circ}\text{C}$ .

##### **4.12.1 Reactivos**

Los productos químicos utilizados fueron adquiridos a Panreac.

#### **4.12.2 Obtención del ADN**

El ADN se obtuvo de los leucocitos de 10 ml de sangre siguiendo el procedimiento de precipitación salina descrito por Miller y Polesky (157).

La sangre de cada tubo de extracción con EDTA fue mezclada con una disolución de lisis para glóbulos rojos (solución RBC:  $\text{NH}_4\text{CO}$  1 mM,  $\text{NHCl}$  114 mM), incubada a 4°C durante 20 min y centrifugada a 200 r.p.m.

Tras un segundo tratamiento con la solución de lisis y posterior centrifugación, se añadieron 10 ml de agua bidestilada estéril al precipitado leucocitario y 1 ml de dodecilsulfato sódico (SDS) (un detergente que produce la lisis de la membrana citoplasmática) al 10 %, dejando lisar a temperatura ambiente durante unas 12 horas.

A continuación, se añadieron 4 ml de  $\text{NaCl}$  6M, se mezcló por agitación enérgica y se centrifugó durante 20 minutos a 2000 r.p.m.

El sobrenadante se trasvasó a un tubo limpio y se añadieron dos volúmenes de etanol absoluto para precipitar el ADN, que fue lavado con etanol al 70% y resuspendido en 0,5 ml de agua bidestilada a 4°C durante 2 días.

El ADN se almacenó a -20° C hasta su utilización en los análisis genéticos.

#### **4.12.3 Análisis Genético**

Para definir el genotipo de los distintos polimorfismos estudiados se empleó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) amplificando una región genómica, flanqueada por los cebadores,

que contenían la secuencia polimórfica. (ver tabla 5 con primers y temperatura de cebamiento).

Todas las reacciones de PCR se realizaron sobre un volumen total final de 30  $\mu$ l. Cada reacción constaba:

- 5  $\mu$ l de tampón de reacción 10x [75 mM Tris HCl ( pH=9.0), 2 mM  $MgCl_2$ , 50 mM KCl, 20 mM  $NH_4SO_4$  y 0,001% seroalbúmina bovina (BSA).
- 3  $\mu$ l de desoxinucleótidos o dNTP (2mM) que proporcionan el sustrato y la energía necesarios para la síntesis.
- 3  $\mu$ l de cada cebador (10 mM).
- 3  $\mu$ l de ADN (aproximadamente 100 ng).
- 10  $\mu$ l de  $H_2O$  bidestilada
- 6  $\mu$ l Taq polimerasa (Biotools) diluida en agua hasta 30  $\mu$ l.

Las amplificaciones se obtuvieron tras 32 ciclos de reacción constituido cada uno por desnaturalización (95°C, durante 30 segundos), cebamiento (1 minuto a la temperatura específica de cada cebador). Una vez finalizados los 32 ciclos se realizó una extensión final a 72°C durante 5 minutos.

El resultado de la amplificación fue visualizado mediante la electroforesis de 10  $\mu$ l de la reacción de un gel de agarosa al 2% P/V.

Los genotipos se obtuvieron tras digestión del producto de amplificación con la endonucleasa de restricción correspondiente. (ver tabla 5).

Se calcularon las frecuencias genotípicas y génicas para cada una de las variantes del estudio.

Tabla 5. Proceso del genotipado de los SNPs estudiados para la amplificación por PCR.

Polimorfismo	Cebadores (Sentido/Antisentido)	T <sup>a</sup> de cebamiento (annealing)	Enzima de restricción	Tamaño de amplificac.	Producto de digestión (tamaño fragmentos)
<i>TNF-α</i> (-308 G/A)	5'-GCAATAGGTTTTGAGGGCCAT- 3' 5'-GGGACACACAAGCATAAG- 3'	58°C	<i>Nco</i> I	147pb	122+25pb (G) 147pb (A)
<i>RANK A-192-V</i> exón 7	5'-CATGGGACAGAGAAATCCGATT-3' 5'-TGTGCCATCTGGGAGGG-3'	56°C	Hinf I	140pb	120+20pb (C) 140pb (T)
<i>OPG rs4355801</i>	5'-ACAGGTGTACAGGTCTCACTAA-3' 5'-TATCACTTCATTAAATCCTAAC-3'	44°C	Dde I	80pb	60+20pb (G) 80pb (A)
<i>OPG-163</i>	5'-GGGTTCGCTGTCTCCCGAT-3' 5'-AATCCATGAATGGGACCACA-3'	58°C	Dpn I	80pb	60+20pb (G) 80pb (A)
<i>RANKL rs9594782</i>	5'-GAACTTGGTACCAAATAAAACAG-3' 5'-TTACTAGATAGTTTGTTCAT-3'	52°C	HpyC44 III	100pb	80+20pb (T) 100pb (C)



#### **4.13 Análisis estadístico**

Se describieron, en primer lugar, las características de la muestra.

Las variables cuantitativas o continuas con una distribución normal se expresan como media y un intervalo de confianza (IC) del 95%; las variables cualitativas o categóricas se expresan mediante proporciones.

Para comparar las diferencias se utilizaron las pruebas de Anova de una vía para las variables cuantitativas y de la  $\chi^2$  (con corrección de Yates o sustituida por la prueba exacta de Fisher cuando alguna categoría tuvo un recuento inferior a 5 ó 3 casos, respectivamente) para las cualitativas.

Se realizó un análisis de regresión lineal para identificar las variables asociadas de modo independiente a la supervivencia de la prótesis.

Los modelos de regresión fueron construidos siguiendo el procedimiento forward stepwise de incorporación progresiva paso a paso, con una probabilidad de entrada  $<0,05$  y probabilidad de salida  $>0,10$ .

Para el manejo de los datos y la aplicación del estudio estadístico se empleó el paquete SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 11.00.

## 5. RESULTADOS

## 5.1 Análisis descriptivo de las muestras

### • Características de los grupos

Se han estudiado retrospectivamente los resultados de dos grupos de pacientes de raza caucásica, un grupo de estudio formado por 50 pacientes con osteolisis y aflojamiento aséptico de prótesis de cadera o rodilla e intervenidos en el Hospital Monte Naranco de recambio protésico entre los años 2002 y 2010 y otro grupo control de 50 pacientes intervenidos también en este centro, portadores de prótesis articulares de cadera o rodilla de más de 8 años de evolución sin signos clínicos o radiográficos de aflojamiento.

Tabla 6. Características de los grupos de estudio.

	Grupo Aflojamiento	Grupo Control	G.S
Edad Media	70,5 (IC95%: 67,7-73,3)	72,1 (IC95%: 70,2-74,1)	No sig.
Sexo	Mujeres: 30(60%) Hombres: 20(40%)	Mujeres: 29(58%) Hombres: 21(42%)	No sig.
TIPO PRÓTESIS	PTC= 27 PTR= 23	PTC= 27 PTR= 23	No sig.
Edad Primera Prótesis	61,0 (IC95%: 58,0-64,0)	65,6 (IC95%: 63,4-67,9)	No sig.
IMC	29,5 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 28,0-30,0)	29,6 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 28,3-30,8)	No sig.
UCLA	6,3 (IC95%: 6,0-6,6)	6,6 (IC95%: 6,3-6,8)	No sig.
Supervivencia Implante (Meses)	85 (IC95%: 69-100)	124 (IC95%: 112-136)	P<0,001

Tabla 7. Etiopatogenia de la enfermedad articular.

	Grupo Aflojamiento	Grupo Control	G.S
Artrosis Primaria	45	46	No sig.
Necrosis cabeza femoral	2	1	No sig.
Fractura cuello femoral	1	1	No sig.
Secuela Fractura meseta tibial	-	1	No sig.
Secuela Epifisiolisis	1	1	No sig.
Secuela Enfermedad de Perthes	1	-	No sig.

## **5.2 Estudio de los implantes protésicos**

### **Grupo de casos con aflojamiento protésico**

Las 27 PTC estudiadas en este grupo, correspondían a 13 mujeres (48%) y 14 hombres (52%).

La supervivencia media de las PTC fue de 8,8 años (105 meses) (rango= 276-12 meses).

El aflojamiento protésico afectó a ambos componentes (cotilo y vástago) en 7 casos (25,9%), al componente cotiloideo aisladamente en 18 casos (66,6%) y al componente femoral (vástago) en 2 casos (7,4%).

Las 23 PTR estudiadas en este grupo, correspondían a 17 mujeres (74%) y 6 hombres (26%).

La supervivencia media de las PTR fue de 5,1 años (61,4 meses) (rango= 168-11 meses).

El aflojamiento protésico afectó a ambos componentes (fémur y tibia) en 19 casos (82,6%), al componente tibial aisladamente en 4 casos (17,4%). No se registró ningún caso de aflojamiento aislado del componente femoral.

En la tabla 8 y 9 se expresan los diferentes modelos de prótesis con aflojamiento, en función del tipo de fijación y del tiempo de seguimiento.

Tabla 8. Características de las PTC del grupo de casos con aflojamiento protésico.

	PTC CON AFLOJAMIENTO ASÉPTICO			
	Caso	Modelo	Recambio	Superviv.
No Cementadas	2	Furlong	Cotilo	97
	4	PM	Cotilo	120
	5	Furlong	Cotilo	276
	6	Omega-Corail	Cotilo	135
	8	Furlong	Cotilo-Vástago	12
	9	Omega-Corail	Cotilo-Vástago	120
	13	Harris-Multilok	Cotilo	68
	17	Harris-Multilok	Cotilo-Vástago	60
	21	Furlong	Cotilo	120
	22	Omega-Corail	Cotilo	84
	24	Furlong	Cotilo	84
	25	Atlas-Esop	Cotilo	13
	26	AML	Cotilo	130
	27	Harris-Anatómica	Cotilo-Vástago	103
	28	Harris-Multilok	Cotilo	156
	33	Omega-Corail	Cotilo	119
	37	Harris-Multilok	Cotilo	191
	44	Bicontact	Cotilo	144
46	Atlas-Esop	Cotilo	69	
47	Atlas-Esop	Vástago	24	
49	Trilogy-Wagner	Vástago	65	
Cementadas	7	ZCA-Cogal	Cotilo-Vástago	108
	11	ZCA-Cogal	Cotilo-Vástago	144
	19	PCA	Cotilo	60
	30	ZCA-Cogal	Cotilo-Vástago	156
	31	Charnley	Cotilo	75
Híbridas	23	Omega-Cogal	Cotilo	108

Tabla 9. Características de las PTR del grupo de casos con aflojamiento protésico.

	PTR CON AFLOJAMIENTO ASÉPTICO			
	Caso	Modelo	Recambio	Superviv. (meses)
Cementadas	1	Evolis	Tibia	26
	3	Search	Fémur y Tibia	36
	10	Optetrak	Fémur y Tibia	22
	12	Optetrak	Fémur y Tibia	72
	14	Evolis	Fémur y Tibia	128
	15	Insall	Fémur y Tibia	60
	16	Optetrak	Fémur y Tibia	16
	18	Insall	Tibia	29
	20	Insall	Fémur y Tibia	84
	32	Insall-Burnstein	Tibia	26
	34	Insall-Burnstein	Fémur y Tibia	24
	35	Evolis	Fémur y Tibia	47
	36	Optetrak	Tibia	11
	38	Nex-Gen	Fémur y Tibia	18
	39	MG-II	Fémur y Tibia	120
	40	Nex-Gen	Fémur y Tibia	44
	41	Evolis	Fémur y Tibia	61
	42	Optetrak	Fémur y Tibia	168
	43	Evolis	Fémur y Tibia	84
	45	Evolis	Fémur y Tibia	94
48	Advance	Femur y Tibia	96	
50	Evolis	Fémur y Tibia	86	
No Cementadas	29	Miller-Galante	Fémur y Tibia	60

### **Grupo de controles sin aflojamiento protésico**

Las 27 PTC estudiadas correspondían a 12 mujeres (44,5%) y 15 hombres (55,5%).

La media de seguimiento de las PTC de este grupo fue de 11,1 años (133,5 meses) (rango= 300-96 meses).

Las PTR 23 estudiadas en este grupo correspondían a 17 mujeres (74%) y 6 hombres (26%).

La media de seguimiento de las PTR de este grupo fue de 9,1 años (109,3 meses) (rango= 144-96 meses).

En las tablas 10 y 11 se expresan los diferentes modelos de prótesis sin aflojamiento, en función del tipo de fijación y del tiempo de seguimiento.



Tabla 10. Características de las PTC del grupo de controles sin aflojamiento protésico.

	PTC SIN AFLOJAMIENTO		
	Caso	Modelo	Seguimiento (meses)
No Cementadas	1	Trilogy-Versys	156
	2	Trilogy-Versys	132
	3	Trilogy-Versys	144
	4	Omega-Corail	168
	5	Bihapro	192
	7	Trilogy-Versys	120
	8	Harris-Multilok	180
	12	Pinacle-Summit	96
	21	Omega-Corail	156
	23	Pinacle-Summit	104
	25	Atlas-Esop	130
	26	Atlas-Esop	120
	29	Furlong	204
	31	Furlong	96
	33	Atlas-Esop	126
	35	Trilogy-Versys	108
	37	Atlas-Esop	109
	39	Trilogy-Versys	105
	43	Atlas-Esop	106
	48	Trilogy-Versys	130
49	Trilogy-Versys	96	
50	Pinacle-Summit	100	
Híbridas	10	Trilogy-Versys	98
	11	Trilogy-Versys	115
	17	Pinacle-Summit	110
	24	Trilogy-Versys	103
	30	Harris-Precoat	300

Tabla 11. Características de las PTR del grupo de controles sin aflojamiento protésico.

	PTR SIN AFLOJAMIENTO		
	Caso	Modelo	Seguimiento (meses)
Cementadas	6	Optetrak	132
	9	Optetrak	110
	13	Nex-Gen	105
	14	Nex-Gen	105
	15	Optetrak	106
	16	Optetrak	104
	18	Nex-Gen	106
	19	Nex-Gen	116
	20	Nex-Gen	103
	27	Advance	108
	28	Natural-Knee	144
	32	Advance	96
	34	Advance	96
	36	Nex-Gen	102
	38	Advance	109
	40	Advance	105
	41	Nex-Gen	124
	42	Optetrak	125
	44	Evolis	105
	45	PFC	108
46	Advance	108	
47	Advance	97	
Híbridas	22	Advance	99

No se encontraron diferencias en cuanto al sistema de fijación de las prótesis entre ambos grupos.



Figura 24. Tipo de fijación de las PTC de ambos grupos.

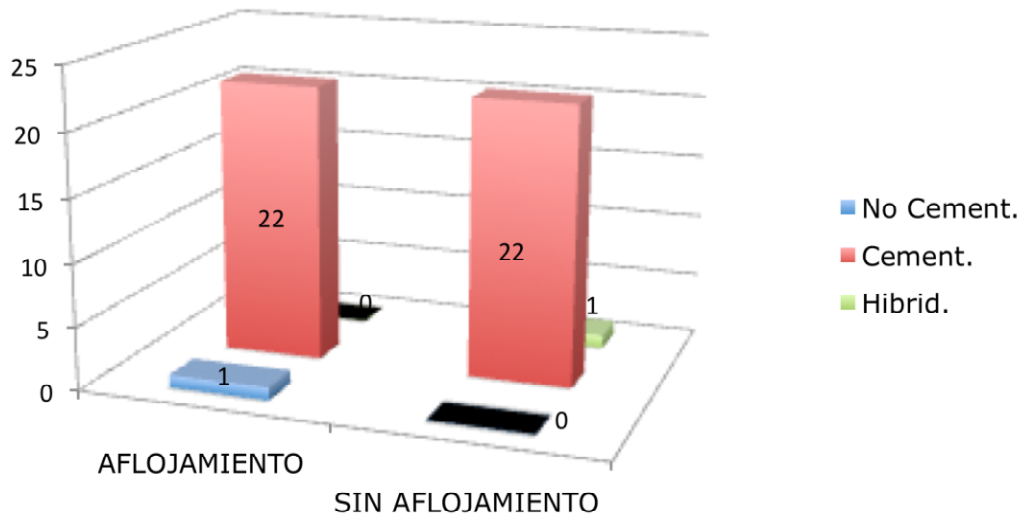


Figura 25. Tipo de fijación de las PTR de ambos grupos.

### **5.3 Estudio de los defectos óseos**

La osteolisis periprotésica fue estudiada agrupando los casos en dos grupos según el grado de osteolisis (moderada o severa).

En el grupo de casos, presentaron osteolisis moderada 33 implantes (18 PTC y 15 PTR) y osteolisis severa 17 casos (9 PTC y 8 PTR).

Dentro de las 9 PTC con osteolisis severa, se observaron 3 mujeres (33,3%) y 6 hombres (66,6%).

En las 8 PTR con osteolisis severa, se observaron 7 mujeres (87,5%) y un hombre (12,5%).

Esta diferencia observada fue estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ), de forma que en las PTC es más frecuente la osteolisis severa en los hombres, mientras que en las PTR lo es en mujeres.

En las tablas 12 y 13 se reflejan los modelos protésicos, los defectos óseos según las clasificaciones aplicadas y el grado de osteolisis.

Tabla 12. Características de las PTC con aflojamiento protésico.

PTC	PTC CON AFLOJAMIENTO ASÉPTICO				
	Caso	Modelo	Defecto óseo (Paprosky)		Grado Osteolisis
			Cotilo	Vástago	
No Cementadas	2	Furlong	2A	–	moderada
	4	PM	2A	–	moderada
	5	Furlong	2A	–	moderada
	6	Omega-Corail	3B	1	severa
	8	Furlong	1	1	moderada
	9	Omega-Corail	2B	3A	severa
	13	Harris-Multilok	3A	–	severa
	17	Harris-Multilok	2A	2A	moderada
	21	Furlong	2A	–	moderada
	22	Omega-Corail	2A	–	moderada
	24	Furlong	2B	–	moderada
	25	Atlas-Esop	1	–	moderada
	26	AML	3A	–	severa
	27	Harris-Anatómica	3A	2A	severa
	28	Harris-Multilok	3A	–	severa
	33	Omega-Corail	2A	–	moderada
	37	Harris-Multilok	2A	–	moderada
	44	Bicontact	3A	–	severa
	46	Atlas-Esop	1	–	moderada
	47	Atlas-Esop	–	1	moderada
49	Trilogy-Wagner	–	1	moderada	
Cementadas	7	ZCA-Cogal	1	3A	severa
	11	ZCA-Cogal	1	3A	severa
	19	PCA	2A	–	moderada
	30	ZCA-Cogal	2A	2A	moderada
	31	Charnley	2A	–	moderada
Híbridas	23	Omega-Cogal	2A	–	moderada

Tabla 13. Características de las PTR con aflojamiento protésico.

PTR	PTR CON AFLOJAMIENTO ASÉPTICO				
	Caso	Modelo	Defecto óseo (AORI)		Grado de osteolisis
			Fémur	Tibia	
Cementadas	1	Evolis	-	2A	moderada
	3	Search	2A	1	moderada
	10	Optetrak	1	2A	moderada
	12	Optetrak	1	1	moderada
	14	Evolis	1	2A	moderada
	15	Insall-Burstein	2B	3	severa
	16	Optetrak	1	2A	moderada
	18	Insall-Burstein	-	1	moderada
	20	Insall	1	2A	moderada
	32	Insall-Burstein	-	2A	moderada
	34	Insall-Burstein	2B	3	severa
	35	Evolis	1	2A	moderada
	36	Optetrak	-	2A	moderada
	38	Nex-Gen	1	1	moderada
	39	MG-II	2A	2B	severa
	40	Nex-Gen	2A	1	moderada
	41	Evolis	3	2A	severa
	42	Optetrak	3	2A	severa
	43	Evolis	1	1	moderada
	45	Evolis	3	2A	severa
48	Advance	3	3	severa	
50	Evolis	1	1	moderada	
No Cementadas	29	Miller-Galante	2B	3	severa

## **5.4 Supervivencia del grupo con osteolisis**

Dentro del grupo de casos con aflojamiento protésico, se clasificaron en tres subgrupos en función de la supervivencia del implante: precoz (0 a 72 meses), intermedio (73 a 120 meses) y tardío (más de 120 meses).

### **Periodo precoz (<72 meses)**

En el periodo precoz presentaron aflojamiento 23 artroplastias (46%), de ellas 8 PTC (34,8%) y 15 PTR (65,2%).

La media de la edad en que fueron operados de la prótesis primaria, fue de 64,87 años (rango 52-77) para las PTC y 63,46 años (rango 48-78) para las PTR .

La supervivencia media de las prótesis de este grupo fue de 46,37 meses (rango 12-69) para las PTC y 36,8 meses (rango 11-72) para las PTR, no observándose diferencias significativas.

Tabla 14. PTC con aflojamiento precoz.

PTC	AFLOJAMIENTO PERIODO PRECOZ (<72 MESES)				
	Caso	Modelo	Componentes Aflojados	Superviv. (meses)	Edad 1ª Prótesis (años)
No Cementadas	8	Furlong	Cotilo-Vástago	12	72
	13	Harris-Multilok	Cotilo	68	62
	17	Harris-Multilok	Cotilo-Vástago	60	66
	25	Atlas-Esop	Cotilo	13	74
	46	Atlas-Esop	Cotilo	69	52
	47	Atlas-Esop	Vástago	24	77
	49	Trilogy-Wagner	Vástago	65	52
Cementadas	19	PCA	Cotilo	60	64

Tabla 15. PTR con aflojamiento precoz.

PTR	AFLOJAMIENTO PERIODO PRECOZ (<72 MESES)				
	Caso	Modelo	Componentes Aflojados	Superviv. (meses)	Edad 1ª Prótesis (años)
Cementadas	1	Evolis	Tibia	26	55
	3	Search	Fémur y Tibia	36	48
	10	Optetrak	Fémur y Tibia	22	60
	12	Optetrak	Fémur y Tibia	72	66
	15	Insall-Burstein	Fémur y Tibia	60	56
	16	Optetrak	Fémur y Tibia	16	53
	18	Insall-Burstein	Tibia	29	72
	32	Insall-Burstein	Tibia	26	60
	34	Insall-Burstein	Fémur y Tibia	24	73
	35	Evolis	Fémur y Tibia	47	78
	36	Optetrak	Tibia	11	74
	38	Nex-Gen	Fémur y Tibia	18	70
	40	Nex-Gen	Fémur y Tibia	44	54
	41	Evolis	Fémur y Tibia	61	67
No Cementadas	29	Miller-Galante	Fémur y Tibia	60	66



### **Periodo intermedio (73-120 meses)**

En el periodo intermedio, presentaron aflojamiento 17 implantes (34%) de los cuales 11 fueron PTC (64,7%) y 6 PTR (35,3%).

La media de la edad en que fueron operados de la prótesis primaria, fue de 58 años (rango:26-70) para las PTC y 65,3 años (rango:56-70) para las PTR .

La supervivencia media de las prótesis de este grupo fue de 103,4 meses (rango:75-120) para las PTC y 94 meses (rango:84-120) para las PTR, no existiendo diferencias significativas.

Tabla 16. PTC con aflojamiento en el periodo intermedio.

PTC	AFLOJAMIENTO PERIODO INTERMEDIO (73-120 MESES)				
	Caso	Modelo	Componentes Aflojados	Superviv. (meses)	Edad 1ª Prótesis (años)
No Cementadas	2	Furlong	Cotilo	97	55
	4	PM	Cotilo	120	62
	9	Omega-Corail	Cotilo-Vástago	120	65
	21	Furlong	Cotilo	120	65
	22	Omega-Corail	Cotilo	84	65
	24	Furlong	Cotilo	84	68
	27	Harris-Anatómica	Cotilo-Vástago	103	26
	33	Omega-Corail	Cotilo	119	52
Cementadas	7	ZCA-Cogal	Cotilo-Vástago	108	53
	31	Charnley	Cotilo	75	70
Híbridas	23	Omega-Cogal	Cotilo	108	57

Tabla 17. PTR con aflojamiento en el periodo intermedio.

PTR	AFLOJAMIENTO PERIODO INTERMEDIO (73-120 MESES)				
	Caso	Modelo	Componentes Aflojados	Superviv. (meses)	Edad 1ª Prótesis (años)
Cementadas	20	Insall-Burstein	Fémur y Tibia	84	62
	39	Miller-Galante II	Fémur y Tibia	120	66
	43	Evolis	Fémur y Tibia	84	69
	45	Evolis	Fémur y Tibia	94	69
	48	Advance	Fémur y Tibia	96	56
	50	Evolis	Fémur y Tibia	86	70

### Periodo tardío (>120 meses)

En el periodo tardío presentaron aflojamiento 10 implantes (20%) de los cuales 8 fueron PTC (80%) y 2 PTR (20%).

La media de la edad en que fueron operados de la prótesis primaria, fue de 51,1 años (rango:37-73) para las PTC y 66 años (rango:65-67) para las PTR.

La supervivencia media de las prótesis de este grupo fue de 166,5 meses (rango:130-276) para las PTC y 148 meses (rango:128-168) para las PTR.

Tabla 18. PTC con aflojamiento en el periodo tardío.

PTC	AFLOJAMIENTO PERIODO TARDIO (>120 MESES)				
	Caso	Tipo	Componentes Aflojados	Superviv. (meses)	Edad 1ª Prótesis (años)
No Cementadas	5	Furlong	Cotilo	276	50
	6	Omega-Corail	Cotilo	135	37
	26	AML	Cotilo	130	56
	28	Harris-Multilok	Cotilo	156	45
	37	Harris-Multilok	Cotilo	191	55
	44	Bicontact	Cotilo	144	52
Cementadas	11	ZCA-Cogal	Cotilo-Vástago	144	41
	30	ZCA-Cogal	Cotilo-Vástago	156	73

Tabla 19. PTR con aflojamiento en el periodo tardío.

PTR	AFLOJAMIENTO PERIODO TARDIO (>120 MESES)				
	Caso	Tipo	Componentes Aflojados	Superviv. (meses)	Edad 1ª Prótesis (años)
Cementadas	14	Evolis	Fémur y Tibia	128	67
	42	Optetrak	Fémur y Tibia	168	65

En el estudio estadístico, se observó que las PTC presentaban mayor supervivencia que las PTR, obteniéndose una diferencia significativa (p= 0,009).

Tabla 20. Estudio estadístico según el periodo de supervivencia.

gu\_supervi \* tipo\_articulacion Crosstabulation

			tipo_articulacion		Total
			Cadera	Rodilla	
gu_supervi	precoz	Count	<b>8</b>	<b>15</b>	23
		Expected Count	12,4	10,6	23,0
		% within gu_supervi	34,8%	65,2%	100,0%
		% within tipo_articulacion	<b>29,6%</b>	<b>65,2%</b>	46,0%
		% of Total	16,0%	30,0%	46,0%
	intermedio	Count	<b>11</b>	<b>6</b>	17
		Expected Count	9,2	7,8	17,0
		% within gu_supervi	64,7%	35,3%	100,0%
		% within tipo_articulacion	<b>40,7%</b>	<b>26,1%</b>	34,0%
		% of Total	22,0%	12,0%	34,0%
	tardio	Count	<b>8</b>	<b>2</b>	10
		Expected Count	5,4	4,6	10,0
		% within gu_supervi	80,0%	20,0%	100,0%
		% within tipo_articulacion	<b>29,6%</b>	<b>8,7%</b>	20,0%
		% of Total	16,0%	4,0%	20,0%
	Total	Count	27	23	50
Expected Count		27,0	23,0	50,0	
% within gu_supervi		54,0%	46,0%	100,0%	
% within tipo_articulacion		100,0%	100,0%	100,0%	
% of Total		54,0%	46,0%	100,0%	

### 5.5 Estudio del aflojamiento según tipo de prótesis y grado de osteolisis

Se observó un mayor número de PTC con un grado severo de osteolisis en el periodo tardío de aflojamiento (>120 meses).

Las PTR con osteolisis severa fueron observadas con más frecuencia en el periodo precoz (<72 meses).

Las diferencias observadas en el grado de osteolisis, periodo de aflojamiento y tipo de prótesis no fueron significativas.

Tabla 21. Asociación entre grado de osteolisis y supervivencia de la prótesis.

Supervivencia de la Prótesis	Grado Osteolisis n=50				G.S.
	Moderada n=33		Severa n=17		
	PTR (n=15)	PTC (n=18)	PTR (n=8)	PTC (n=9)	
> 120 meses	1	3	1	5	P>0.05
73-120 meses	3	8	3	3	
< 72 meses	11	7	4	1	

## 5.6 Tipo de fijación protésica y grado de osteolisis

Se estudiaron los diferentes tipos de implantes protésicos en función del anclaje óseo, diferenciando tres tipos: cementados, no cementados e híbridos (Tabla 22).

La comparación estadística de las frecuencias de los distintos modelos protésicos y el grado de osteolisis encontrada, no tuvo significación estadística ( $p=0,75$ ).

Tabla 22. Asociación entre tipo de fijación protésica y grado de osteolisis.

Fijación Protésica	Osteolisis Moderada n=33		Osteolisis Severa n=17		G.S.
	PTC	PTR	PTC	PTR	
No cementadas	14	0	7	1	p=0,75
Cementadas	3	15	2	7	
Híbridas	1	0	0	0	

### 5.7 Grupos de edad y osteolisis periprotésica

El grupo de pacientes menores de 55 años estaba formado por 15 pacientes (30%); de los cuales 11 eran PTC y 4 PTR. De todos ellos 10 presentaron aflojamiento protésico con osteolisis moderada (66,6%) y 5 pacientes con osteolisis severa (33,3%).

El grupo de edad de 56 a 70 años estaba formado por 27 pacientes (54%), de los cuales 16 presentaron un grado de osteolisis moderada (59,3%) y 11 un grado severo (40,7%).

El grupo de mayores de 70 años estaba formado por 8 pacientes (16%) de los cuales 7 presentaron osteolisis moderada (87,5%) y uno osteolisis severa (12,5%).

Las diferencias encontradas entre los grupos de edad y el grado de osteolisis no resultó estadísticamente significativo ( $p=0,33$ ).

Tabla 23. Asociación entre edad, tipo de prótesis y grado de osteolisis.

Grupos de Edad	Grado Osteolisis n=50				G.S.
	Moderada n=33		Severa n=17		
	PTR	PTC	PTR	PTC	
≤ 55 años	4	6	-	5	P>0,05
56-70 años	7	8	7	4	
> 70 años	4	4	1	-	

### 5.8 Nivel de actividad según la escala UCLA y grado de osteolisis

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, los que presentaron un nivel de actividad igual o menor de 6 y los que presentaron un nivel de actividad mayor de 6.

Las variables sexo y nivel de actividad, presentaron una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ). Se observó que los hombres tienen un grado de actividad UCLA mayor que el de las mujeres en la osteolisis moderada y severa.

No se obtuvo evidencia estadística al asociar la variable actividad con el grado de osteolisis.

Tabla 24. Relación del nivel de actividad (UCLA) en función del sexo y grado de osteolisis.

		Casos con Osteolisis (n=50)			
		Moderada (n=33)		Severa (n=17)	
		mujeres	hombres	mujeres	hombres
UCLA	≤6	20 (40%)	7 (14%)	8 (16%)	1 (2%)
	>6	0	6 (12%)	2 (4%)	6 (12%)



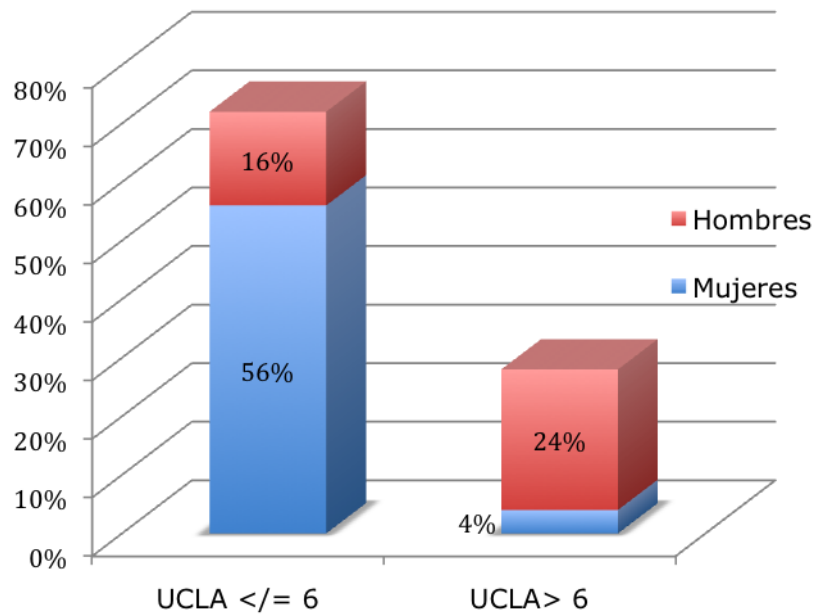


Figura 26. Relación nivel de actividad según escala UCLA y sexo de los pacientes del grupo de casos con aflojamiento protésico.

### 5.9 IMC y grado de osteolisis

Se observaron 33 pacientes con un IMC igual o inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> correspondientes a 17 hombres y 16 mujeres.

En el grupo con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> se encontraron 17 pacientes, de los cuales 14 eran mujeres y 3 hombres. Presentaron obesidad mórbida dos mujeres con IMC de 48 y 40 kg/m<sup>2</sup>.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y el sexo femenino de los pacientes (p=0,01).

Las diferencias encontradas fueron relacionadas con el sexo de los pacientes y no se observó relación entre IMC y osteolisis.

Tabla 25. Asociación entre IMC, sexo y grado de osteolisis.

		Casos con Osteolisis n=50				
		TOTAL	Moderada (n=33)		Severa (n=17)	
			mujeres	hombres	mujeres	hombres
IMC	≤30	33 (66%)	9 (18%)	12 (24%)	7 (14%)	5 (10%)
	>30	17 (34%)	11(22%)	1 (2%)	3 (6%)	2 (4%)

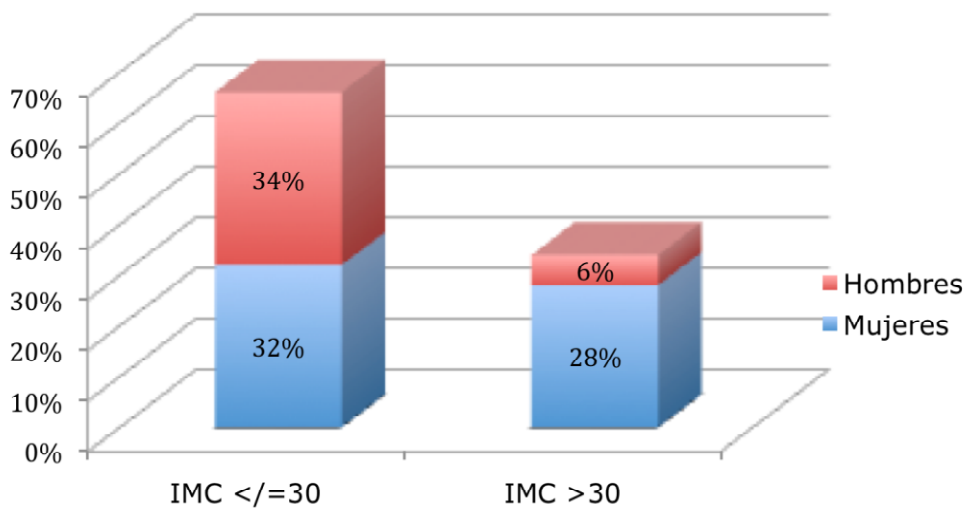


Figura 27. Relación entre el IMC y sexo de los pacientes del grupo de casos con aflojamiento protésico.

## **5.10 Estudio de la patología concomitante**

En la tabla 26 se expresa la patología concomitante que presentaban ambos grupos de estudio en función de las enfermedades y sus frecuencias.

La patología asociada más frecuentemente encontrada fue la hipertensión arterial (HTA), con una frecuencia del 50% en el grupo de estudio y del 40% en el caso de controles.

El siguiente diagnóstico más frecuente fueron los trastornos depresivos, 12% en el grupo de estudio y 20% en el grupo control.

Los pacientes portadores de otras prótesis articulares, fueron 10 casos en el grupo de estudio, correspondientes a seis pacientes con PTC, tres con PTR y un paciente con PTC y PTR. En el grupo de controles se registraron 26 casos correspondientes a 15 pacientes con PTC, 10 con PTR y un paciente con PTR y prótesis total de hombro (PTH).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la patología concomitante observada en ambos grupos.

Tabla 26. Patología concomitante expresada por enfermedades y frecuencias en ambos grupos de estudio.

Patología Asociada	Aflojamiento Protésico	Sin Aflojamiento Protésico
HTA	25 (50%)	20 (40%)
Cardiopatías	6 (12%)	8 (16%)
Diabetes	6 (12%)	6 (12%)
Dislipemias	5 (10%)	6 (12%)
Trast. Depresivos/Ansiedad	6 (12%)	10 (20%)
EPOC	6 (12%)	5 (10%)
Trast. Tiroideos	2 (4%)	4 (8%)
Otras Prótesis Articulares	PTC: 6 (12%) PTR: 3 (6%) PTC+PTR:1(2%)	PTC: 15 (30%) PTR: 10 (20%) PTR+PTH:1(2%)
Enf. Tromboembólica	TEP: 1 (2%) TVP: 1 (2%)	TEP: 1 (2%) TVP: 1 (2%)
ACV	6 (12%)	1 (2%)
Hepatitis B	1 (2%)	0

### 5.11 Número de patología diagnosticada previamente a la intervención quirúrgica.

Se estudiaron los casos y controles en función del número de diagnósticos presentes en los antecedentes personales de cada paciente.

Se agruparon en función de si presentaban tres o más diagnósticos, 2 diagnósticos, 1 diagnóstico o si no presentaban ningún diagnóstico de enfermedad en sus antecedentes en el momento del estudio.

El grupo de controles presentó más casos de pacientes con tres o más diagnósticos (30%) y de 2 diagnósticos (36%). Los incluidos en el grupo de estudio presentaron más número de pacientes sin patología previa (12%) y con un solo diagnóstico (34%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la asociación de número de diagnósticos y aflojamiento protésico.

Tabla 27. Patología concomitante en función del número de diagnósticos.

Nº Diagnósticos	Aflojamiento Protésico	Sin Aflojamiento Protésico
3/+ Diagnósticos	14 (28%)	15 (30%)
2 Diagnósticos	13 (26%)	18 (36%)
1 Diagnóstico	17 (34%)	12 (24%)
Sin Patología	6 (12%)	5 (10%)

## 5.12 Análisis estadístico de regresión múltiple

Se realizó un estudio estadístico de regresión lineal sobre la totalidad de pacientes de ambos grupos y teniendo en cuenta las variable cuantitativa "tiempo de supervivencia". Las variables introducidas en el modelo fueron: sexo, edad, UCLA, IMC y osteolisis (sí/no).

Este análisis se hizo entendiendo que una variable final relevante es conocer de que factores depende que una prótesis dure más o menos.

Se realizó una regresión lineal porque la variable tiempo es cuantitativa, si fuese cualitativa (si/no) hubiésemos aplicado una regresión logística.

El análisis de regresión múltiple sobre la totalidad de pacientes (n=100) teniendo en cuenta la variable supervivencia demostró que el 21% de la variación en el tiempo de duración de la prótesis lo explican el grado de osteolisis y la edad.

Tabla 28. Análisis de regresión lineal: Variables asociadas de forma independiente a meses de supervivencia de la prótesis. N=100.

	B	SE B	IC95%	Beta	Sig T
Grado de Osteolisis	-45,86	9,59	(-64,9)-(-26,8)	-0,44	<0,001
Edad	-1,42	0,50	(-2,4)-(-0,4)	-0,26	<0,001
Constante	217,95	33,73	150,9-284,9		
Múltiple R= 0,459; R <sup>2</sup> =0,210; R <sup>2</sup> ajustada=0,194; Error Estándar 46,51.					

$R^2=0,210$ . Es la varianza. Si se divide entre 100, da el porcentaje que estos factores explican el desenlace final.

B: Significa cuanto cambia el tiempo de duración de la prótesis con un cambio de un punto en la variable independiente. Es decir, un aumento de un año en la edad reduce (de ahí el signo negativo) el tiempo de la prótesis en 1,42 meses; un cambio en la osteolisis (sí/no) disminuye la supervivencia de la prótesis en 45,8 meses.

Como la escala de edad (40-100 años) y la osteolisis (dos categorías) no son iguales se crea Beta para no distorsionar los resultados. No es lo mismo cambiar de 79 años a 80 que de "no osteolisis" a "osteolisis".

Beta es una ponderación que iguala ambas variables. En el presente estudio la osteolisis pesa casi el doble que la edad (0,44 vs 0,26) después de ajustarse.

SEB: es el error estándar de B.

IC95%: el intervalo confianza de B.

Se realizó también el análisis de regresión lineal escogiendo sólo el grupo de casos de pacientes con aflojamiento aséptico y osteolisis (N=50). Se sustituyó la variable "osteolisis" por grado de osteolisis (leve/severa). En este análisis se observó que sólo interviene la edad.

Tabla 29. Análisis de regresión lineal: Variables asociadas de forma independiente a meses de supervivencia de la prótesis. (N=50)

	B	SE B	IC95%	Beta	Sig T
Edad	-1,89	0,68	(-3,3)-(-0,5)	-0,37	<0,001
Constante	200,83	42,41	115,5-286,1		

---

Múltiple R= 0,371; R<sup>2</sup>=0,138; R<sup>2</sup> ajustada=0,120; Error Estándar 50,57.



### **5.13 Estudio del polimorfismo genético**

Al procesar las muestras para el estudio de los diferentes polimorfismos genéticos, dos de las muestras del grupo de casos fueron desestimadas por imposibilidad para la detección del ADN.

Todas las muestras procesadas pertenecientes al grupo control fueron válidas para la lectura del ADN.

En la tabla 30, se muestran las frecuencias genotípicas y génicas en casos y controles.

No se obtuvieron diferencias significativas para ninguno de los polimorfismos.

Tabla 30. Frecuencia de alelos y genotipos de los SNPs en los casos con osteolisis y controles.

SNP	Casos Osteolisis	Controles	Signific.
<b>Nº individuos</b>	48	50	
<b>TNF-<math>\alpha</math> 308 G/A</b>			
Frecuencia Alelos			
A	0,10	0,11	
G	0,90	0,89	
Frecuencia Genotipos			P=0,55
A/A	0,02	0,02	
A/G	0,17	0,18	
G/G	0,81	0,80	
<b>RANK-Ala192Val</b>			
Frecuencia Alelos			
T	0,54	0,66	
C	0,46	0,34	
Frecuencia Genotipos			P=0,23
T/T	0,33	0,44	
C/T	0,42	0,44	
C/C	0,25	0,12	
<b>OPG rs4355801</b>			
Frecuencia Alelos			
A	0,57	0,51	
G	0,43	0,49	
Frecuencia Genotipos			P=0,34
A/A	0,31	0,28	
A/G	0,52	0,46	
G/G	0,17	0,26	
<b>OPG-A163G</b>			
Frecuencia Alelos			
A	0,66	0,63	
G	0,34	0,37	
Frecuencia Genotipos			P=0,73
A/A	0,44	0,40	
A/G	0,44	0,46	
G/G	0,12	0,14	
<b>RANKL rs9594782</b>			
Frecuencia Alelos			
T	0,95	0,96	
C	0,05	0,04	
Frecuencia Genotipos			P=0,20
T/T	0,90	0,92	
T/C	0,10	0,08	

### Polimorfismo del TNF- $\alpha$ 308 G/A

El genotipo AG se encontró en la mayoría de mujeres con osteolisis severa, la comparación estadística de las frecuencias de los distintos genotipos del polimorfismo TNF- $\alpha$  (-308 G/A) entre el grupo de casos y el grupo control no tuvo significación estadística ( $p=0,55$ ).

No se obtuvo significación estadística para la diferencia de frecuencia observada entre los alelos de ambos grupos ( $p>0,05$ ).

Tabla 31. Estudio del SNP del TNF- $\alpha$  308 G/A según grado de osteolisis y sexo.

TNF-308 G/A		Genotipo			P
		AA	AG	GG	
Casos con Osteolisis (n=48)		1(2,1%)	8(16,7%)	39(82%)	0,55
Osteolisis moderada	Mujeres	1(2,1%)	2(4,2%)	17(35,4%)	
	Hombres	0	2(4,2%)	10(20,8%)	
Osteolisis severa	Mujeres	0	4(8,3%)	0	
	Hombres	0	6(12,5%)	6(12,5%)	
Controles sin Osteolisis (n=50)		1(2%)	9(18%)	40(80%)	
	Mujeres	1(2%)	6(12%)	22(44%)	
	Hombres	0	3(6%)	18(36%)	

### Polimorfismo del RANK-Ala192Val

Aunque la proporción de mujeres con polimorfismo heterocigoto CT que tuvieron osteolisis severa fue mayor que la de los hombres, la comparación estadística de las frecuencias de los distintos genotipos del polimorfismo RANK-Ala192Val entre el grupo de casos y el grupo control no tuvo significación estadística ( $p=0,23$ ).

No se obtuvo significación estadística para la diferencia observada entre los alelos de ambos grupos de estudio.

Tabla 32. Polimorfismo del RANK-Ala192Val según casos y controles.

RANK Ala192Val		Genotipo			P
		TT	CT	CC	
Casos con Osteolisis (n=48)		16(33,3%)	20(41,6%)	12(25%)	0,23
Osteolisis moderada	Mujeres	8(16,6%)	7(14,6%)	5(10,4%)	
	Hombres	3(6,2%)	8(16,6%)	4(8,3%)	
Osteolisis severa	Mujeres	4(8,3%)	4(8,3%)	2(4,2%)	
	Hombres	1(2,1%)	1(1,2%)	1(2,1%)	
Controles sin Osteolisis (n=50)		22(44%)	22(44%)	6(12%)	
	Mujeres	13(26%)	12(24%)	2(4%)	
	Hombres	9(18%)	10(20%)	4(8%)	

### Polimorfismo de la OPG rs4355801

La comparación estadística de las frecuencias de los distintos genotipos del polimorfismo OPG rs4355801 entre el grupo de casos y el grupo control no tuvo significación estadística ( $p=0,34$ ).

No se obtuvo significación estadística para la diferencia observada entre los valores observados en los alelos de ambos grupos.

Tabla 33. Polimorfismo de la OPG rs4355801 según casos y controles.

OPG rs4355801		Genotipo			P
		AA	AG	GG	
Casos con Osteolisis (n=48)		15(31,2%)	25(52,1%)	8(16,7%)	0,34
Osteolisis moderada	Mujeres	10(20,8%)	7(16,6%)	3(6,2%)	
	Hombres	1(2,1%)	8(16,6%)	3(6,2%)	
Osteolisis severa	Mujeres	3(6,2%)	6(12,5%)	1(2,1%)	
	Hombres	1(2,1%)	4(8,3%)	1(2,1%)	
Controles sin Osteolisis (n=50)		14(28%)	23(46%)	13(26%)	
	Mujeres	6(12%)	13(26%)	10(20%)	
	Hombres	8(16%)	10(20%)	3(6%)	

### Polimorfismo de la OPG-A163G

La comparación estadística de las frecuencias de los distintos genotipos del polimorfismo OPG-A163G entre el grupo de casos y el grupo control no tuvo significación estadística ( $p=0,08$ ).

No se obtuvo significación estadística para la diferencia observada entre los valores de los alelos de ambos grupos.

Tabla 34. Polimorfismo de la OPG-A163G según casos y controles.

OPG A163G		Genotipo			P
		AA	AG	GG	
Casos con Osteolisis (n=48)		21(42,8%)	21(42,8%)	6(12,5%)	0,73
Osteolisis moderada	Mujeres	7(14,5%)	10(20,8%)	2(4,2%)	
	Hombres	4(8,3%)	7(14,5%)	2(4,2%)	
Osteolisis severa	Mujeres	8(16,7%)	2(4,2%)	1(2,1%)	
	Hombres	2(4,2%)	2(4,2%)	1(2,1%)	
Controles sin Osteolisis (n=50)		20(40%)	23(46%)	7(14%)	
	Mujeres	12(24%)	14(28%)	3(6%)	
	Hombres	8(16%)	9(18%)	4(8%)	

### Polimorfismo del RANKL rs9594782

La comparación estadística de las frecuencias de los distintos genotipos del polimorfismo RANKL rs9594782 entre el grupo de casos y el grupo control no tuvo significación estadística ( $p=0,37$ ).

No se obtuvo significación estadística para la diferencia observada entre los valores de los alelos de ambos grupos.

Tabla 35. Polimorfismo del RANKL rs9594782 según casos y controles.

RANKL Rs9594782		Genotipo		P
		TT	TC	
Casos con Osteolisis (n=48)		43(89,6%)	5(10,4%)	P=0,20
Osteolisis moderada	Mujeres	19(39,6%)	1(2,1%)	
	Hombres	11(22,9%)	1(2,1%)	
Osteolisis severa	Mujeres	8(16,7%)	1(2,1%)	
	Hombres	5(10,4%)	2(4,2%)	
Controles sin Osteolisis (n=50)		46(92%)	4(8%)	
	Mujeres	25(50%)	4(8%)	
	Hombres	21(42%)	0	

## 6. DISCUSIÓN



## **6.1 Situación actual del problema**

Las artroplastias de cadera y rodilla son procesos quirúrgicos con un porcentaje elevado de resultados favorables, basados en una técnica quirúrgica evolucionada, reglada y reproducible.

Del total de operaciones incluidas en todas las especialidades, la artroplastia total de cadera es el proceso quirúrgico que aporta mayor calidad de vida a los pacientes que necesitan dicha indicación, aún por encima de operaciones cardíacas (1, 2).

Los fracasos de las artroplastias de cadera y rodilla, a pesar de ser un porcentaje pequeño (10% a los diez años), significan un desafío para el cirujano, un largo proceso de convalecencia para los pacientes y un gasto económico elevado (21, 22).

Actualmente, el origen del fracaso de las artroplastias de cadera y rodilla esta bastante bien delimitado, atribuyendo diferentes porcentajes según las series publicadas a la infección, al desgaste, a las fracturas periprotésicas y a la inestabilidad articular (18, 19, 25) .

La causa de fracaso protésico más estudiada es la provocada por el desgaste de los diferentes pares de fricción. La llamada enfermedad de las partículas, basada en la reacción inflamatoria provocada por las micropartículas de los diferentes materiales que forman parte del par articular de la prótesis. A partir de esta reacción inflamatoria mediada inicialmente por macrófagos, toda una cascada de mediadores intercelulares e intracelulares conlleva una estimulación de los osteoclastos y una pérdida del hueso adyacente a la prótesis.

La osteolisis o pérdida de hueso, junto con el aflojamiento protésico es el resultado final de este proceso inflamatorio desarrollado a partir de las partículas de deshecho articular.

Los esfuerzos en la investigación de los materiales protésicos y en el campo de las superficies de fricción (tribología) han logrado que

actualmente las prótesis de cadera y rodilla consigan supervivencias medias por encima de los 15 años en un 90% de los casos (21, 22).

La dificultad técnica de la cirugía de revisión protésica justifica la existencia de equipos quirúrgicos especializados en este tipo de cirugías.

Las estancias hospitalarias prolongadas y el coste económico de las prótesis de revisión junto con los injertos óseos requeridos, hacen que estos fracasos protésicos se consideren como una amenaza dentro del proceso clínico de las artroplastias de cadera y rodilla.

La posibilidad de que determinados pacientes desarrollen un fracaso precoz de la artroplastia en función de una susceptibilidad individual a padecer la enfermedad de las partículas, ha sido contemplada por diferentes autores (71, 130, 131).

La variabilidad genética en los mediadores que participan en la cascada inflamatoria, es un tema de investigación actual, máxime cuando se observan estas variaciones genéticas en múltiples enfermedades inflamatorias de otros sistemas o aparatos del organismo humano (enfermedades cardíacas, del aparato digestivo, reumáticas, osteoporosis, etc.) (120).

## **6.2 Variables antropométricas y funcionales**

La hipótesis de trabajo se basó en la observación mediante un estudio de casos y controles de la posible variabilidad o polimorfismo genético de algunos mediadores implicados en la producción de osteolisis.

Los grupos fueron diseñados buscando la máxima homogeneidad posible con el objetivo de buscar diferencias genéticas individuales que pudieran influir en el fracaso de la prótesis articular.

El estudio de las variables antropométricas (sexo, edad, IMC), el nivel de actividad física (escala UCLA) y la patología concomitante, no demostraron diferencias significativas entre los pacientes de ambos grupos.

El estudio de la actividad física según la escala UCLA, demostró una diferencia significativa en cuanto a que los hombres presentaron un mayor índice de actividad física que las mujeres. Sin embargo no se observó una asociación significativa entre el nivel de actividad y el grado de osteolisis.

Estos valores coinciden en parte con las conclusiones observadas en el trabajo realizado por Lübbecke et al (147) sobre 433 pacientes portadores de PTC híbridas. Describen que las mujeres presentan un nivel de actividad UCLA más bajo que los hombres y que el riesgo de osteolisis aumenta con niveles de actividad UCLA entre 5 y 7, respecto a niveles de actividad entre 1 y 4. Los pacientes con niveles de actividad entre 8 y 10 resultaron ser los más satisfechos con el resultado de la artroplastia.

En nuestro estudio, el IMC resultó significativamente más alto en las mujeres respecto a los hombres. No se observándose una relación estadística significativa entre el IMC y el aflojamiento protésico.

Estos resultados, difieren con alguna de las publicaciones donde sí encontraron esta asociación entre el sexo femenino y la edad avanzada como factores protectores del fallo de las artroplastias de cadera.

En el estudio multicéntrico de Rodër et al (29) sobre más de 4.000 pacientes, encuentran que el peso corporal elevado hasta ciertos niveles (73 a 84 Kg.), protege del aflojamiento protésico respecto a pacientes más delgados (<64 Kg.), sin embargo los pacientes obesos con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, presentaban mayor índice de

fracaso de las cúpulas acetabulares no cementadas que los pacientes con IMC  $<25 \text{ kg/m}^2$ .

### **6.3 Supervivencia de los implantes**

En el grupo control de los pacientes sin aflojamiento protésico, el 61% de las prótesis presentaron una supervivencia superior a 10 años. En el grupo de casos con aflojamiento y osteolisis, sólo el 29% de los que presentaban osteolisis severa tenían una supervivencia superior a los 10 años.

En el grupo de casos con osteolisis, la mayoría de las PTR (65,3%) fracasaron antes de los 72 meses, mientras que la mayoría de las PTC (70,4%) obtuvieron una supervivencia superior a los 72 meses. Esta diferencia observada fue significativa ( $p=0,009$ ).

El estudio de la edad de los pacientes en el momento de la artroplastia y su relación con la supervivencia protésica y grado de osteolisis no resultó estadísticamente significativo.

### **6.4 Estudio del polimorfismo genético**

Cualquiera de los componentes genéticos involucrados en el desarrollo de la osteolisis, probablemente sean de naturaleza compleja y dependientes de numerosas vías de actuación.

En el presente estudio hemos logrado reunir un número de casos y controles, representando una muestra de pequeño tamaño pero con una población homogénea. Dentro del grupo de 50 casos con aflojamiento protésico aséptico las frecuencias genotípicas de la

variante del TNF-308G/A no presentaron diferencias significativas respecto al grupo control de 50 pacientes con prótesis articulares de cadera y rodilla normofuncionantes ni tampoco respecto a la diferencia de sexos dentro de cada grupo ( $p=0,55$ ).

Wilkinson et al (130) realizaron un amplio estudio sobre polimorfismos genéticos del TNF en pacientes portadores de prótesis de cadera. Estudiaron 481 pacientes portadores de PTC y encontraron que los portadores de la variación del alelo A del polimorfismo -238 G/A del TNF- $\alpha$  (-238A) se asociaban con una mayor incidencia de osteolisis periprotésicas en comparación con los no portadores de este alelo polimórfico. Si embargo, no encontraron asociación entre ser portador del alelo A del polimorfismo -308 G/A del TNF- $\alpha$  y el desarrollo de osteolisis. La asociación del alelo -238A con la osteolisis era independiente de otros factores de riesgo (análisis de regresión logística: OR, 1.8; 1.0-3.2).

López-Anglada et al (131), realizaron un estudio en 2005 sobre polimorfismos de la IL-1, del TNF- $\alpha$  y de la sintasa del óxido nítrico (iNOS) en aflojamientos protésicos de cadera y rodilla. Estudiaron 53 pacientes portadores de artroplastias totales de cadera y rodilla, respecto a 129 pacientes diagnosticados de artrosis pero no portadores de prótesis articulares. Encontraron diferencias significativas en los genotipos TT del polimorfismo de la IL-1 $\beta$  (+3954 C/T). No detectaron diferencias significativas en los polimorfismos del TNF- $\alpha$  (-238 G/A y -308 G/A) ni de la sintasa del óxido nítrico.

## **6.5 Importancia de la vía de activación RANK/RANKL/OPG**

Actualmente, el sistema RANK/RANKL/OPG parece ser el principal candidato para el estudio de polimorfismos genéticos en la osteolisis.

Debido a que es la vía final, mediante la cual las diferentes citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio (IL y TNF) logran sus efectos sobre el metabolismo óseo, hacen de este sistema, un atractivo objetivo de estudio para el entendimiento y la prevención de la pérdida patológica de hueso.

La evidencia de que la vía OPG/RANKL/RANK es un factor fundamental en el desarrollo de la osteolisis periprotésica procede de estudios en donde los niveles detectados del RNA mensajero para RANKL, RANK y OPG han sido encontrados en tejidos adyacentes de implantes protésicos aflojados (90, 65).

El RNAm de la OPG se encuentra expresada en numerosos tejidos humanos (pulmón, corazón, riñones, hígado, intestino, estómago, cerebro, glándula tiroides y médula espinal) además de en el hueso (100, 109), en el cual su principal función parece ser la inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su activación, tanto in vivo como in vitro (108).

El RNAm del RANKL se expresa no sólo en tejido óseo sino en la médula, tejido mamario y tejidos linfáticos (108, 109, 115).

Se ha demostrado, que la exposición a partículas de desgaste puede inducir la generación de osteoclastos y su activación mediante la modulación del cociente OPG/RANKL. Esta acción se explicaría por una acción directa de las partículas sobre las células presentes en la pseudomembrana sinovial periprotésica y a los efectos indirectos mediados por perturbaciones en las citoquinas que modularían el cociente OPG/RANKL. Un incremento en este cociente aumenta la unión OPG-RANKL y reduce la biodisponibilidad RANKL que es capaz de unirse a RANK, de ese modo se disminuye la diferenciación a

osteoclastos maduros activos. Un descenso en este cociente lleva a un descenso de la unión OPG-RANKL y al aumento del RANKL disponible para unirse a RANK y activar la vía de formación de osteoclastos maduros (119).

Varios estudios han demostrado que la relación local entre RANKL y OPG influye significativamente en la extensión de la osteolisis periprotésica (64, 65, 66).

Langdahl et al (134) en 2002, realizaron un estudio sobre polimorfismos de la OPG y su relación con fracturas osteoporóticas en 50 mujeres normales y 50 con osteoporosis. Examinaron el promotor y los cinco exones con secuencias alrededor del intrón del gen de la OPG y encontraron 12 polimorfismos. Concluyeron que los polimorfismos en el promotor de la OPG podrían influir en la transcripción y por tanto en los niveles de proteína OPG producida. Determinaron que la variación genética de la OPG 163 A/G y 245 T/G presentaban una asociación significativa entre los pacientes con fracturas vertebrales.

Brändström et al (135), realizaron un estudio sobre polimorfismos de la OPG y su relación con la DMO y las fracturas óseas en 1.044 mujeres suecas mayores de 75 años. Investigaron la relación entre el promotor (T950C) y el primer intrón (C1217T) de la OPG con la DMO y la incidencia de fracturas óseas (Malmö OPRA-study). El estudio no demostró una relación significativa entre la pérdida de masa ósea, las fracturas osteoporóticas de mujeres suecas de edad avanzada y los polimorfismos genéticos de la OPG estudiados.

Jorgensen et al en 2004 (136), investigaron la asociación entre niveles séricos de OPG y el polimorfismo A163G en el promotor de la OPG, en relación con la DMO y con el odds ratio para fracturas de

muñeca y cadera en mujeres danesas. Desarrollaron el estudio en 66 mujeres con fracturas del tercio distal del antebrazo, 41 mujeres con fractura de cadera y 206 mujeres seleccionadas por la edad pertenecientes al grupo control. Encontraron que los niveles séricos de OPG estaban relacionados positivamente con la edad y negativamente con la DMO. El odds ratio para una fractura osteoporótica era 2,5. El alelo G del polimorfismo A163G estaba asociado con valores bajos de DMO y con la presencia de fracturas óseas respecto al grupo control. Concluyeron que la mutación A163G en el promotor de la OPG tenía una influencia significativa sobre la DMO y sobre las fracturas óseas independientemente de los niveles séricos de OPG.

En nuestro estudio sobre el SNP de la OPG-A163G, se observó el alelo G en el 34% de los casos con osteolisis respecto a un 37% de los controles. La diferencia observada no fue estadísticamente significativa ( $p=0,73$ ).

Soufi et al (133) en 2006, estudiaron los polimorfismos de la OPG en 486 hombres con enfermedad arterial coronaria. Determinaron las sustituciones de los nucleótidos 149 T-C, 163 A-G, 209 G-A, 245 T-G, 950 F-C (todo el promotor), 1181 G-C (exón 1) y 6890 A-C (intrón 4). No encontraron asociación significativa entre ningún SNPs y la enfermedad arterial coronaria. Sí encontraron un vínculo entre variaciones genéticas de la OPG en las posiciones 950 y 1181 con el riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria.

El estudio de la asociación amplia del genoma (GWAS) (137), aportó la evidencia definitiva sobre la implicación de polimorfismos en el gen de la OPG y alteraciones en la DMO. La evidencia de estos resultados se obtuvo del metanálisis de los datos del GWAS. Dos SNPs en el locus de la OPG mostraron un amplio genoma con



asociación significativa en cuanto a la DMO en la columna vertebral y la cadera; el polimorfismo de la OPG rs4355801, localizado en la región 3' del gen de la OPG, y la presencia del alelo A, resultó significativamente asociado con la pérdida de DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral. Finalmente, este estudio señala que la mayor DMO asociada al alelo G en rs4355801 fue asociada con una mayor expresión de la OPG, coincidiendo con el papel de la OPG en la vía de señalización RANK/RANKL/OPG.

En nuestro estudio sobre la OPG rs4355801, se observó el alelo A en el 57% de los casos y en el 51% de los controles. El alelo G fue observado con más frecuencia en el grupo control (49%) respecto al grupo de pacientes con osteolisis (43%). El análisis estadístico, no demostró diferencias significativas entre las muestras de casos y controles, ni tampoco asociación con los casos que presentaban osteolisis severa. Tampoco observamos diferencias significativas en función del sexo de los pacientes ( $p=0,34$ ).

Malik et al en 2006 (71), estudiaron la asociación de los polimorfismos de la OPG (OPG-163, OPG-245 y OPG+1181) y RANK (RANK-575), en relación con el aflojamiento de prótesis de cadera de origen séptico y aséptico. Realizaron un estudio de casos y controles sobre pacientes de raza caucásica y portadores de prótesis de cadera cementada tipo Charnley con el mismo par de fricción de metal sobre cúpulas de polietileno. El grupo de casos estaba formado por 91 pacientes que tenían prótesis aflojadas de origen aséptico y 71 pacientes con diagnóstico de aflojamiento protésico e infección profunda. El grupo de controles estaba formado por 150 pacientes con prótesis total de cadera bien fijada según criterios clínicos y radiográficos. Encontraron una asociación significativa entre la frecuencia del alelo A y el genotipo homocigoto A/A del polimorfismo del gen de la OPG-163 en individuos con aflojamiento protésico de

origen séptico y aséptico respecto al grupo control de individuos con prótesis no aflojadas. Estos resultados sugieren una fuerte relación entre el alelo A y la osteolisis secundaria al fallo protésico de origen aséptico y séptico. No es sorprendente que los dos tipos de fracaso estén asociados ya que a pesar de que los estímulos iniciales son diferentes, el fenotipo clínico es similar en el tipo y el grado de pérdida ósea. Estos estudios no aportaron diferencias significativas entre el aflojamiento protésico séptico o aséptico y la presencia de polimorfismos en OPG-245 y OPG+1181 (71). En dicho estudio también fueron asociados con el fracaso aséptico de prótesis totales de cadera los SNP para el alelo T (genotipo C/T y genotipo T/T) del RANK-575, fueron. No se encontraron diferencias significativas en los aflojamientos sépticos respecto al polimorfismo del RANK-575.

En nuestro estudio, el alelo A de la OPG-163 fue observado en el 66% de los casos y en el 63% de controles. El genotipo AA en el 43% de los casos con osteolisis respecto al 40% de controles.

A diferencia de los resultados obtenidos por Malik et al (71), las diferencias observadas no fueron significativas entre ambos grupos ( $p=0,73$ ).

Hsu et al (138) estudiaron las variaciones genéticas en el sistema RANK/RANKL/OPG y su implicación en la remodelación ósea. Determinaron los polimorfismos genéticos de la OPG-163, RANK-Ala192Val y SNP rs9594782 en la región 5'UTR del gen del RANKL. El estudio de estos polimorfismos fue realizado sólo en hombres con el fin de evitar sesgos de estratificación en la población de mujeres pre y postmenopáusicas. Observaron que los hombres con genotipos TC/CC del SNP rs9594782 del RANKL, tenían un riesgo 2,1 veces mayor de presentar una DMO muy baja a nivel de la cadera ( $p=0.004$ ), y valores de DMO bajos en todo el cuerpo ( $p<0.001$ ).

Individuos con el genotipo TC del RANK-Ala192Val, tenían un 40% de reducción del riesgo de presentar niveles de DMO bajos ( $p < 0.01$ ). Individuos con el genotipo GG del polimorfismo A163G de la OPG tenían un 70% reducido el riesgo de tener niveles de DMO extremadamente bajos a nivel de la cadera ( $p < 0.05$ ). Observaron también significativas interacciones gen-gen entre los genes OPG, RANK y RANKL. Estos hallazgos sugieren que la variación genética en la vía de remodelación ósea RANK/RANKL/OPG está fuertemente asociada con la DMO en diferentes sitios del esqueleto de los hombres adultos pero no en las mujeres.

En nuestro estudio, las determinaciones de los genotipos para el polimorfismo RANK-Ala192Val y SNP rs9594782 en la región 5'UTR del gen del RANKL, no presentaron variaciones entre casos y controles, ni tampoco entre hombres y mujeres de la muestra poblacional reclutada. Grado de asociación para RANK-Ala192Val ( $p = 0,23$ ) y para RANKL rs 9594782 ( $p = 0,20$ ).

## **6.5 Perspectivas futuras**

### **Terapias biológicas**

La aparición de terapias biológicas efectivas para la prevención de la pérdida ósea en pacientes con determinadas enfermedades (osteoporosis, artritis reumatoide, cáncer óseo) indica a la posibilidad de aplicación terapéutica en la osteolisis periprotésica. Estos tratamientos incluyen agentes antireabsortivos como los bifosfonatos (alendronato, risendronato y ácido zolendrónico) y los antagonistas del RANKL (denosumab). Otros fármacos de posible utilidad, actúan aumentando la formación ósea alrededor del implante, como la hormona paratiroidea humana recombinante (teriparatida) (158).

Goodman et al (159), describen dentro del campo experimental, otras terapias utilizadas en estudios in vitro para definir el microambiente y vías de activación molecular de la cascada inflamatoria. La pentoxifilina, un derivado de la alquilxantina, inhibe la fosfodiesterasa y reduce la producción de IL-1, IL-6 y TNF. La actinomicina D es un potente inhibidor de la polimerasa II del ácido ribonucleico, bloqueando la expresión de IL-8 y MCP-1 en osteoblastos in vitro inducida por partículas de titanio. La eritromicina, un antibiótico de la familia de los macrólidos, inhibe el factor de transcripción NF-KB.

### **Inyección local de Factores de crecimiento**

La aplicación directa o la infusión de factores de crecimiento para el tratamiento de la osteolisis es atractiva ya que el tratamiento puede aplicarse localmente en cantidades conocidas y durante un tiempo determinado (159).

El factor beta de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) es una citoquina pleiotrópica que estimula la estirpe de células osteoblásticas para sintetizar colágeno, inducir la osteogénesis a través de células mesenquimales a la vez que es un potente regulador de la migración y diferenciación de los osteoclastos.

El factor-2 de crecimiento fibroblástico (FGF-2) es una proteína producida por los osteoblastos y está presente en la matriz ósea. Actúa como factor autocrino y paracrino sobre células óseas, modula la proliferación y diferenciación osteoblástica, estimula la formación de hueso endostal e induce la neovascularización.

No obstante, estos métodos se consideran invasivos y debería investigarse sobre la forma más segura de aplicación y las dosis adecuadas de estos factores (159).

Aunque el tamaño de la muestra estudiada es pequeño para el análisis de variaciones genéticas, creemos que podría servir como estudio piloto para valorar el interés clínico de incluir la determinación rutinaria de alguno de estos SNPs en los pacientes operados de prótesis articulares.

En base a los hallazgos obtenidos, que no demuestran una tendencia clara en la relación de alguno de estos SNPs y la osteolisis periprotésica, no parece razonable bajo el punto de vista coste-efectivo la determinación rutinaria del ADN de los pacientes operados de prótesis articulares.

## 7. CONCLUSIONES

1. La osteolisis severa de las PTC fue más frecuente en los hombres. La osteolisis severa de las PTR fue más frecuente en las mujeres ( $p=0,02$ ).
2. Las PTC tuvieron mayor supervivencia que las PTR ( $p=0,009$ ).
3. Las diferencias encontradas entre los grupos de edad y el grado de osteolisis no resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,33$ ).
4. El nivel de actividad según la escala UCLA, fue mayor en los hombres que en las mujeres del grupo de casos con osteolisis ( $p=0,001$ ).
5. El IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ , fue más frecuente en las mujeres respecto a los hombres del grupo de casos con osteolisis ( $p=0,01$ ).
6. La supervivencia de las prótesis no se relacionó con el grado de osteolisis, el tipo de fijación protésica ni con la patología concomitante ( $p>0,05$ ).
7. El estudio de los diferentes SNPs entre casos y controles no evidenció diferencias significativas:
  - TNF- $\alpha$  308 G/A:  $p=0,55$
  - OPG-A163G:  $p=0,73$
  - OPG rs4355801:  $p=0,34$
  - RANK-Ala192Val:  $p=0,23$
  - RANKL rs9594782:  $p=0,20$

## 8. BIBLIOGRAFÍA



1.- Felson DT, Lawrence RC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA, Blair SN, Berman BM, Fries JF, Weinberger M, Lorig KR, Jacobs JJ, Goldberg V. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000;133:726-37.

2.- Hawker G, Wright J, Coyte P, Paul J, Dittus R, Croxford R, Katz B, Bombardier C, Heck D, Freund D. Health-related quality of life after knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:163-73.

3.- Wylde V, Blom AW. Assessment of outcomes after hip arthroplasty. *Hip Int* 2009;19:1-7.

4.- Hailer NP, Garellick G, Kärrholm J. Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish hip arthroplasty register. *Acta Orthop* 2010;81:34-41.

5.- Charnley J. Acrylic cement in orthopaedic surgery. Baltimore: Willians and Wilkins, 1970.

6.- Charnley J. Artroplastia de baja fricción en la cadera. Barcelona: Salvat Editores, 1981.

7.- Robinson RP; The early innovators of today's resurfacing condylar knees. *J Arthroplasty* 2005;20(suppl 1):2-26.

8.- Rooker GD, Wilkinson JD. Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1980; 62:502-7.

9.- Lachiewicz PF, Kelley SS, Soileau ES. Survival of polished compared with precoated roughened cemented femoral components.

A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am 2008;90:1457-63.

10.- Jacobs JJ, Skipor AK, Doorn PF, Campbell P, Schmalzried TP, Black J, Amstutz HC. Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacements. Clin Orthop Relat Res 1996;(329 Suppl):S256-63.

11.- Visuri T, Pukkala E, Paavolainen P, Pulkkinen P, Riska EB. Cancer risk after metal on metal and polyethylene on metal total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 1996;(329 Suppl):S280-9.

12.- Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, Ostlere S, Athanasou N, Gill HS, Murray DW. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. J Bone Joint Surg Br. 2008;90:847-51.

13.- Dunstan E, Ladon D, Whittingham-Jones P, Carrington R, Briggs TWR. Chromosomal aberrations in the peripheral blood of patients with metal-on-metal hip bearings. J Bone Joint Surg Am 2008;90:517-22.

14.- García Cimbreló E, Murcia Mazón A, Blanco Pozo A, Martí Martínez E. Par de fricción alúmina-alúmina. Estudio prospectivo y multicéntrico. En Patología de la cadera del adulto. Murcia Mazón A, Fernández Fairen M. Editores. 2007 INGECOT, 151-156.

15.- Lusty PJ, Tai CC, Sew-Hoy RP, Walter WL, Walter WK, Zicat BA. Third-generation alumina-on-alumina ceramic bearings in cementless total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2007;89:2676-83.

16.- Muratoglu OK, Brangdon CR, O'Connor DO, Jasty M, Harris WH. A novel method of cross-linking ultrahigh-molecular weight polyethylene to improve wear, reduce oxidation, and retain mechanical properties. Recipient of the 1999 HAP Paul Award. *J Arthroplasty* 2001;16:149-60.

17.- Fisher J, McEwen HM, Tipper JL, Galvin AL, Ingram J, Kamall A, Stone MH, Ingham E. Wear, debris, and biologic activity of cross-linked polyethylene in the knee: benefits and potential concerns. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428:114-9.

18.- Schmalzried TP, Guttman D, Grecula M, Amstutz HC. The relationship between the design, position, and articular wear of acetabular components inserted without cement and the development of pelvic osteolysis. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:677-88.

19.- Ritter MA, Davis KE, Meding JB, Pierson JL, Berend ME, Malinzak RA. The effect of alignment and BMI on failure of total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(17):1588-96.

20.- Fang DM, Ritter MA, Davids KE. Coronal alignment in total knee arthroplasty: just how important is it?. *J Arthroplasty*. 2009;24(suppl):31-43.

21.- Espehauq B, Furnes O, Engesaeter LB, Havelin LI. 18 years of results with cemented primary hip prostheses in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2009;80:402-12.

22.- Parvizi J, Sullivan T, Duffy G, Cabanela ME. Fifteen-year clinical survivorship of Harris-Galante total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19:672-7.

23.- García-Cimbreló E, Cruz-Pardos A, Madero R, Ortega-Andreu M. Total hip arthroplasty with use of the cementless Zweymüller Alloclassic system. A ten to thirteen-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:296-303.

24.- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.

25.- Attar FG, Khaw FM, Kirk LMG, Gregg PJ. Survivorship analysis at 15 years of cemented press-fit condylar total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008;23:344-49.

26.- Ritter MA, Berand ME, Meding JB, Keating EM, Faris PM, Crites BM. Long term follow up of anatomic graduated components posterior cruciate-retaining total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2001;388:51-7.

27.- Sextro GS, Berry DJ, Rand JA. Total knee arthroplasty using cruciate-retaining kinematic condylar prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2001;388:33.

28.- Clohisy JC, Calvert G, Tull F, McDonald D, Maloney WJ. Reasons for revision hip surgery: a prospective review. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Dec;(429):188-92.

29.- Röder C, Bach B, Berry DJ, Egli S, Langenhahn R, Busato A. Obesity, age, sex, diagnosis, and fixation mode differently affect early cup failure in total hip arthroplasty: A matched case-control study of 4420 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:1954-63.

30.- Saleh KJ, Thongtrangan I, Schwarz EM. Osteolysis: medical and surgical approaches. Clin Orthop Relat Res. 2004 Oct;(427):138-47.

31.- Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. J Bone Joint Surg Am. 1992 Jul;74(6):849-63.

32.- Gupta SK, Chu A, Ranawat AS, Slamin J, Ranawat CS. Review Article: Osteolysis after total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2007;22:787-99.

33.- Mall NA, Nunley RM, Zhu JJ, Maloney WJ, Barrack RL, Clohisy JC. The incidence of acetabular osteolysis in young patients with conventional versus highly crosslinked polyethylene. Clin Orthop Relat Res 2011;469:372-381.

34.- Berquist TH. Imaging of joint replacement procedures. Radiol Clin North Am 2006;44:419-37.

35.- Suárez-Vázquez A, Hernández-Vaquero D, Del Valle López-Díaz M, Pérez-Coto I. Distribución de la osteolisis periprotésica en la cadera. Estudio con resonancia magnética. Rev esp cir ortop traumatol 2011;55(3):193-203.

36.- Harris WF, Schiller AL, Scholler JM, Freiberg RA, Scott R. Extensive localized bone resorption in the following total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 1979;58:612-18.

37.- Harris WH: Osteolysis and particle disease in hip replacement. A review. Acta Orthop Scand 1994;65:113-23.

- 38.- Harris WH. The problem is osteolysis. Clin Orthop 1995:46–53.
- 39.- Maloney WJ, Jasty M, Harris WH, Galante JO, Callaghan JJ. Endosteal erosion in association with stable uncemented femoral components. J Bone Joint Surg Am 1990;72:1025-34.
- 40.- Santavirta S, Hoikka V, Eskola A, Konttinen YT, Paavilainen T, Tallroth K. Aggressive granulomatous lesions in cementless total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 1990;72:980-4.
- 41.- Goodman SB, Lind M, Song Y, Smith RL. In vitro, in vivo, and tissue retrieval studies on particulate debris. Clin Orthop Relat Res 1998;352:25–34.
- 42.- Schmalzried TP, Callaghan JJ. Wear in total hip and knee replacements. J Bone Joint Surg Am 1999;81:115-36.
- 43.- McCalden RW, Naudie DD, Yuan X, Bourne RB. Radiographic methods for the assessment of polyethylene wear after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2005;87(10):2323-34.
- 44.- Horikoshi M, Macaulay W, Booth RE, Crossett LS, Rusbash HE. Comparison of interface membranes obtained from failed cemented and cementless hip and knee prostheses. Clin Orthop Relat Res 1994; 309:69-87.
- 45.- Shanbhag AS, Balley HO, Hwang DS, Cha CW, Eror NG, Rusbash HE. Quantitative analysis of ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris associated with total knee replacements. J Biomed Mater Res 2000;53:100-10.

46.- Schmalzried TP, Jasty M, Rosenberg A, Harris WH. Polyethylene wear debris and tissue reactions in knee as compared to hip replacement prostheses. *J Appl Biomater* 1994;5:185-90.

47.- Schmalzried TP, Shepherd EF, Dorey FJ, Jackson WO, de la Rosa M, Fa'vae F, Mckellop HA, McClung CD, Martell J, Moreland JR, Amstutz HC. The John Charnley award. Wear is a function of use, not time. *Clin Orthop Relat Res* 2000;381:36-46.

48.- McKellop HA, Campbell P, Park SH, Schmalzried TP, Grigoris P, Amstutz HC, Sarmiento A. The origin of submicron polyethylene wear debris in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995;311:3-20.

49.- Martell J, Berdia S. Determination of polyethylene wear in total hip replacement with use of digital radiographs. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1.635-41.

50.- Dowd JE, Sychterz CJ, Young AM, Engh CA. Characterization of long-term femoral-head-penetration rates: Association with and prediction of osteolysis. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:1.102-7.

51.- Pokorny D, Šlouf M, Horák Z, Jahoda D, Entlicher G, Eklová S, Sosna A. Method for assessment of distribution of UHMWPE wear particles in periprosthetic tissues in total hip arthroplasty. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2006;73:243-50.

52.- Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop Relat Res* 1990;258:95-107.

53.- Amstutz HC, Campbell P, Kossovsky N, Clarke IC. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1992;276:7-18.

54.- Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Pearcy MJ, Howie DW. The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:825-34.

55.- Gallo J, Raska M, Mrázek F, Petrek M. Bone remodeling, particle disease and individual susceptibility to periprosthetic osteolysis. *Physiol Res* 2008;57:339-49.

56.- Maloney WJ, Smith RL. Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. The role of particulate wear debris. *Instruct Course Lect* 1996;45:171-82.

57.- Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, Nestor BJ, Sculco TP. The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007;454:251-61.

58.- Sundfeldt M, Carlsson LV, Johansson CB, Thomsen P, Gretzer C. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthop* 2006;77:177-97.

59.- Granchi D, Verri E, Ciapetti G, Stea S, Savarino L, Sudanese A, Mieti M, Rotini R, Dallari D, Zinghi G, Montanaro L. Bone-resorbing cytokines in serum of patients with aseptic loosening of hip prosthesis. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:912-7.

60.- Ma G, Ainola M, Liljestrom M, Santavirta S, Poduval P, Zhao D, Chen T, Konttinen YT. Increased expression and processing of ADAM



12 (meltrin-alpha) in osteolysis associated with aseptic loosening of total hip replacement implants. *J Rheumatol* 2005;32:1943-50.

61.- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.

62.- Boyce BF, Schwarz EM, Xing L. Osteoclast precursors: cytokine-stimulated immunomodulators of inflammatory bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:427-32.

63.- Koreny T, Tunyogi-Csapo M, Gal I, Vermes C, Jacobs JJ, Glant TT. The role of fibroblasts and fibroblast-derived factors in periprosthetic osteolysis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3221-32.

64.- Holding CA, Findlay DM, Stamenkov R, Neale SD, Lucas H, Dharmapatni AS, Callary SA, Shrestha KR, Atkins GJ, Howie DW, Haynes DR. The correlation of RANK, RANKL and TNFalpha expression with bone loss volume and polyethylene wear debris around hip implants. *Biomaterials* 2006;27:5212-19.

65.- Mandelin J, Li TF, Liljestrom M, Kroon ME, Hanemaaijer R, Santavirta S, Konttinen YT. Imbalance of RANKL/RANK/OPG system in interface tissue in loosening of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:1196-1201.

66.- Veigl D, Niederlová J, Kryštofková O. Periprosthetic osteolysis and its association with the molecule RANKL expression. *Physiol Res* 2007;56:455-62.

67.- Gallo J, Havránek V, Zapletalová J, Čechová I. Influence of demographic, surgical and implant variables on wear rate and

osteolysis in ABG I hip arthroplasty. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2006;150:135-41.

68.- Wilkinson JM, Hamer AJ, Stockley I, Eastell R. Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus continuous dose-response relationship. J Orthop Res 2005;23:520-25.

69.- Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Koster G, Lohmann CH. 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.

70.- Ambruzová Z, Gallo J, Mrázek F, Kubištová Z, Onderková J, Petřek M. Association of cytokine gene polymorphisms with the expansive periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. Tissue Antigens 2006;67:178.

71.- Malik MH, Bayat A, Jury F, Ollier WE, Kay PR. Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure-association with the RANK/OPG pathway. Int Orthop 2006;30:177-81.

72.- Nalepka JL, Lee MJ, Kraay MJ, Marcus RE, Goldberg VM, Chen X, Greenfield EM. Lipopolysaccharide found in aseptic loosening of patients with inflammatory arthritis. Clin Orthop Relat Res 2006;451:229-35.

73.- Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. Bone 2002;30:5-7.

74.- Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. Trends Mol Med 2005;11:76-81.

75.- Stains JP, Civitelli R. Cell-to-cell interactions in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:721-27.

76.- Yeung RSM. Bones, blood vessels, and the immune system: what's the link? *J Rheumatol* 2005;32:2072-74.

77.- Blair HC, Robinson LJ, Zaidi M. Osteoclast signalling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:728-38.

78.- Xing L, Boyce BF. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:709-20.

79.- Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, Boulukos KE, Yao Z, Boyce BF, Xing L. Tumor necrosis factor prevents alendronate-induced osteoclast apoptosis in vivo by stimulating Bcl-xL expression through Ets-2. *Arthritis Rheum* 2005;52:2708-18.

80.- Iotsova V, Caamano J, Loy J, Yang Y, Lewin A, Bravo R. Osteopetrosis in mice lacking NF-kappaB<sub>1</sub> and NF-kappaB<sub>2</sub>. *Nat Med* 1997;3:1285-89.

81.- Abbas S, Clohisy JC, Abu-Amer Y. Mitogen-activated protein kinase (MAP) kinases mediate PMMA-induction of osteoclasts. *J Orthop Res* 2003;21:1041-48.

82.- Rakshit DS, Ly K, Sengupta TK, Nestor BJ, Sculco TP, Ivashkiv LB, Purdue PE. Wear debris inhibition of anti-osteoclastogenic signaling by interleukin-6 and interferon-gamma: mechanistic insights and implication for periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:788-99.

83.- Krishnan V, Bryant Hu, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006;116:1202-09.

84.- Sims N, Baron R. Bone: structure, function, growth, and remodeling. In: *Orthopaedics*. RH Fitzgerald Jr, H Kaufer, AL Malkani (eds), Mosby, St. Louis, 2002; 147-159.

85.- Wang ML, Tuli R, Manner PA, Sharkey PF, Hall DJ, Tuan RS. Direct and indirect induction of apoptosis in human mesenchymal stem cells in response to titanium particles. *J Orthop Res* 2003;21:697-707.

86.- Fritz EA, Glant TT, Vermes C, Jacobs JJ, Roebuck KA. Chemokine gene activation in human bone marrow-derived osteoblasts following exposure to particulate wear debris. *J Biomed Mater Res* 2006; A-77:192-201.

87.- Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:325-28.

88.- Stanley KT, Vandort C, Motyl C, Endres J, Fox DA. Immunocompetent properties of human osteoblasts. interactions with T lymphocytes. *J Bone Miner Res* 2006;21:29-36.

89.- Mandelin J, Li TF, Hukkanen M, Liljestrom M, Salo J, Santavirta S, Konttinen YT. Interface tissue fibroblasts from loose total hip replacement prosthesis produce receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and cathepsin K. *J Rheumatol* 2005;32:713-20.

90.- Haynes DR, Crotti TN, Zreiqat H. Regulation of osteoclast activity in peri-implant tissues. *Biomaterials* 2004;25:4877-85.

91.- Schwarz EM, Lu AP, Goater JJ, Benz EB, Kollias G, Rosier RN, Puzas JE, O'Keefe RJ. Tumor necrosis factor-alpha/nuclear transcription factor-kappaB signaling in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2000;18:472-80.

92.- Konttinen YT, Xu JW, Waris E, Li TF, Gomez-Barrena E, Nordsletten L, Santavirta S. Interleukin-6 in aseptic loosening of total hip replacement prostheses. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:485-90.

93.- Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-58.

94.- Arora A, Song Y, Chun L, Huie P, Trindade M, Smith RL, Goodman S. The role of the TH1 and TH2 immune responses in loosening and osteolysis of cement total hip replacements. *J Biomed Mater Res A* 2003;64:693-97.

95.- Baldwin L, Flanagan BF, McLaughlin PJ, Parkinson RW, Hunt JA, Williams DF. A study of tissue interface membranes from revision accord knee arthroplasty: the role of T lymphocytes. *Biomaterials* 2002;20:2275-82.

96.- Revell PA, Jellie SE. Interleukin 15 production by macrophages in the implant interface membrane of aseptically loosened joint replacements. *J Mater Sci Mater Med* 1998;9:727-30.

97.- Lee SK, Lorenzo J. Cytokines regulating osteoclast formation and function. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:411-418.

98.- Li TF, Santavirta S, Waris V, Lassus J, Lindroos L, Xu JW, Virtanen I, Konttinen YT. No lymphokines in T-cells around loosened hip prostheses. *Acta Orthop Scand* 2001;72:241-47.

99.- Taki N, Tatro JM, Nalepka JL, Togawa D, Goldberg VM, Rimnac CM, Greenfield EM. Polyethylene and titanium particles induce osteolysis by similar, lymphocyte-independent, mechanisms. *J Orthop Res* 2005;23:376-83.

100.- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliot R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:159-61.

101.- Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998;188:997-1001.

102.- Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qiu W, Rattan A, Sculli S, Fletcher F, Juan T, Kelley M, Burgess TL, Boyle WJ, Polverino AJ. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000;157:435-48.

103.- Haynes DR, Crotti TN, Potter AE, Loric M, Atkins GJ, Howie DW, Findlay DM. The osteoclastogenic molecules RANKL and RANK are associated with periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:902-11.

104.- Gehrke T, Sers C, Morawetz L, Fernahl G, Neidel J, Frommelt L, Krenn V. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthetic loosening. *Scand J Rheumatol* 2003;3:287-94.

105.- Holstead Jones D, Kong Y-Y, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:32-39.

106.- Honore P, Luger NM, Sabino MA et al. OPG blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med* 2000;6:521-28.

107.- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyey I, Colombero A, Timms E, tan HL, Elliot G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliot R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3540-45.

108.- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliot R, Colombero A, Elliot G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.

109.- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by

which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998;139:1329-37.

110.- Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption – a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1982;34:311.

111.- Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, Kobayashi F, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Characterization of structural domains of humans osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem* 1998;273:5117-23.

112.- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.

113.- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:610-5.

114.- Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS 3<sup>rd</sup>, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997;272:25190-4.

115.- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L.



A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-9.

116.- Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlondorff J, Tempst P, Choi Y, Biobel CP. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999;274(19):13613-8.

117.- Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275 (28):20959-62.

118.- Wong BR, Besser D, Kim N, Arron JR, Vologodskaja M, Hanafusa H, Choi Y. TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF6 and c-Src. *Mol Cell* 1999;4 (6):1041-9.

119.- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-95.

120.- Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? *An Med Interna* 2002;19:385-88.

121.- Garnacho J, Garnacho MC, Ortiz C, Aldabó T. Polimorfismos genéticos en la sepsis. *Med Intensiva* 2005;29:185-91.

122.- Salisbury BA, Pungliya M, Choi JY, Jiang R, Sun XJ, Stephens JC. SNP and haplotype variation in human genome. *Mutation research* 2003;526-61.

123.- McDowell TL, Symons JA, Ploski R, Forre O, Duff GW. Genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and novel interleukin-1 alpha polimorfismo. *Arthritis Rheum* 1995;38:221-8.

124.- D'Alfonso S, Colombo G, Della Bella S, Scorza R, Momigliano-Richiardi P. Association between polimorfismo in the TNF region and systemic lupus eritematosus in the Italian population. *Tissue Antigens* 1996;47:551-5.

125.- Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:381-4.

126.- Wilson AG, Symmons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcripcional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 4:3195-9.

127.- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohammed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphism in the interleukine-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma levels, and association with systemic-onset juvenile arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-76.

128.- Asensi V, Alvarez V, Valle E, Meana A, Fierer J, Coto E, Carton JA, Maradona JA, Paz J, Dieguez A, de la Fuente B, Moreno A, Rubio S, Tuya MJ, Sarasua J, Llamas S, Arribas JM. IL-1 alpha (-889)

promoter polymorphism is a risk factor for osteomyelitis. Am J Med Gen 2003;119A:132-6.

129.- Langhval BL, Likke E, Carstens M, Stenkjaer LL, Eriksen EF. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist but not with polymorphisms in the interleukin-1 beta gene. J Bone Miner Res 2000;15:402-14.

130.- Wilkinson JM, Wilson AG, Stockley I, Scott IR, McDonald DA, Hamer AJ, Duff GW, Eastell R. Variation in the TNF gene promoter and risk of osteolysis after total hip arthroplasty. J Bone Miner Res 2003;18(11):1995-2001.

131.- López-Anglada E. Polimorfismos de las citocinas y de la sintasa del óxido nítrico (NOS) y su expresión en pacientes con aflojamiento aséptico protésico de cadera y rodilla. Tesis doctoral. Departamento de cirugía y especialidades médico-quirúrgicas. Facultad de medicina. Universidad de Oviedo. 2005.

132.- Knight J. Polymorphisms in tumor necrosis factor and other cytokines as risks for infectious diseases and the septic syndrome. Curr Infect Dis 2001;Rep 3:427-39.

133.- Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC, Schaefer JR. Osteoprotegerin gene polymorphism in men with coronary artery disease. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3764-68.

134.- Langhval BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2002;17:1245-55.

135.- Brändström H, Gerdhem P, Stiger F, Obrant KJ, Melhus H, Ljunggren Ö, Kindmark A, Åkesson K. Single nucleotide polymorphisms in the human gene for osteoprotegerin are not related to bone mineral density or fracture in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2004;74:18-24.

136.- Jorgensen HL, Kusk P, Madsen B, Fenger M, Lauritzen JB. Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios. *J Bone Miner Metab* 2004;22:132-138.

137.- Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, Pastinen TM, Soranzo N, Wilson SG, Andrew T, Falchi M, Gwilliam R, Ahmadi KR, Valdes AM, Arp P, Whittaker P, Verlaan DJ, Jhamai M, Kumanduri V, Moorhouse M, van Meurs JB, Hofman A, Pols HAP, Hart D, Zhai G, Kato BS, Mullin BH, Zhang F, Deloukas P, Uitterlinden AG, Spector† TD. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 2008;371:1505-12.

138.- Hsu YH, Niu T, Terwedow HA, Xu X, Feng Y, Li Z, Brain JD, Rosen CJ, Laird N, Xu X. Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. *Hum Genet* 2006;118:568-577.

139.- Aalto K, Osterman K, Peltola H, Rasanen J. Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1984:118-120.

140.- Shil LY, Wu JJ, Yang DJ. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1987;225:238-46.

141.- Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1409-16.

142.- Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, Mandrekar JN, Karau MJ, Steckelberg JM, Barbari EF, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Huddleston PM, Dekutoski MB, Yaszemski M, Currier B, Patel R. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS One* 2010; Feb 22;5(2):e9358.

143.- Athanasou NA, Pandey R, Steiger R, Crook D, McLardy SP. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:28-33.

144.- Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:762-8.

145.- Amstutz HC, Thomas BJ, Jinnah R, Kim W, Grogan T, Yale C. Treatment of primary osteoarthritis of the hip. A comparison of total joint and surface replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:228-41.

146.- Zahiri CA, Schmalzried TP, Szuszczewicz ES, Amstutz HC. Assessing activity in joint replacement patients. *J Arthroplasty* 1998;13:890-95.

147.- Lübbecke A, Garavaglia G, Barea C, Stern R, Peter R, Hoffmeyer P. Influence of patient activity on femoral osteolysis at five and ten years following hybrid total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:456-63.

148.- Naal FD, Impellizzeri FM, Leunig M. Which is the best activity rating scale for patients undergoing total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:958-65.

149.- DeLee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1976;121:20-32.

150.- Hodgkinson JP, Shelley P, Wroblewski BM. The correlation between the roentgenographic appearance and operative findings at the bone-cement junction of the socket in Charnley low-friction arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 1988;228:105-9.

151.- Udomkiat P, Wan Z, Dorr LD. Comparison of preoperative radiographs and intraoperative findings of fixation of hemispheric porous-coated sockets. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:186-70.

152.- Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop Relat Res* 1979;141:17-27.

153.- Harris WH, McCarthy JC, O'Neill DA. Femoral component loosening using contemporary techniques of femoral cement fixation. J Bone Joint Surg Am 1982;64:1063-7.

154.- Ewald FC. The knee society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. Clin Orthop Relat Res 1989;248:9-12.

155.- Paprosky WG, Lawrence JM: Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty: A 6-year follow-up evaluation. J Arthroplasty 1994;9:33-44.

156.- Engh GA, Ammeen DA. Bone Loss with Revision Total Knee Arthroplasty: Defect classification and alternatives for reconstruction. Instructional course lectures 1999;48:153-156.

157.- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting-out procedure for extracting DNA from humans nucleated cells. Nucleic Acid Res 1988;16:1215.

158.- Schwarz EM. What potential biologic treatments are available for osteolysis? J Am Acad Orthop Surg 2008;16 (suppl 1):S72-S75.

159.- Goodman SB, Trindade M, Ma T, Genovese M, Smith RL. Pharmacologic modulation of periprosthetic osteolysis. Clin Orthop Relat Res 2005;430:39-45.

**4.2 DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

**Información al paciente sobre el procedimiento:**

El aflojamiento aséptico de las prótesis de cadera y de rodilla es una complicación que se produce con el paso del tiempo en algunas personas. Cuando sucede esto, se produce dolor e inestabilidad en la articulación operada y a menudo requiere una nueva intervención para solucionar el problema. Lo deseable es que esta complicación no se produzca, pero en la actualidad no disponemos de ninguna técnica que nos permita predecir si hay riesgo de aflojamiento de una prótesis en cada paciente determinado. Saber con antelación qué personas pueden llegar a sufrir este problema puede ser de gran utilidad para intentar prevenir las complicaciones que produce el aflojamiento aséptico de las prótesis para el paciente.

Por este motivo hemos elaborado un estudio con el que pretendemos determinar si existe algún componente genético que participe en este fenómeno. Si existiera, podríamos conocer incluso antes de operarse si hay riesgo por encima de la media de que con el paso de los años el paciente operado sufra aflojamiento aséptico de su prótesis.

Para ello solicitamos su colaboración que consistirá en lo siguiente:

-Si ya ha sido intervenido/a de prótesis total de cadera o de rodilla y presenta un aflojamiento aséptico de estos componentes, solicitamos su autorización para extraer una muestra de sangre durante su estancia en el hospital, que será analizada en el Departamento de Genética Molecular del HUCA.

-Si ya ha sido intervenido/a de aflojamiento aséptico de cadera o de rodilla, le citaremos en Consultas Externas de Traumatología del HUCA para realizarle si lo autoriza una extracción de sangre que analizaremos en el Departamento de Genética Molecular del HUCA.

Los riesgos que puede presentar para usted la participación en el estudio son los derivados de realizarse una extracción convencional de sangre:

-Se le pinchará una vena del antebrazo o la mano con una aguja para extracciones de muestras sanguíneas desechable. Como consecuencia puede producirse un pequeño hematoma en la zona de la extracción o un hematoma mayor si se produce la rotura de la vena. La cantidad de sangre extraída será unos 20 mL. Este procedimiento no difiere de los que ya le han sido realizados en las extracciones de sangre del preoperatorio y las postoperatorias.

Los datos que obtengamos mediante el presente estudio serán tratados con absoluta confidencialidad.

Si usted quisiera ponerse en contacto con el médico responsable de la investigación puede dirigirse a:

Dr. Jose María Fernández Fernández  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Monte Naranco  
Avda. Dres Fdez.-Vega, 107 33012-Oviedo

**Consentimiento por parte del paciente:**

Yo, \_\_\_\_\_, mayor de edad, con DNI número \_\_\_\_\_.

- he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- he podido hacer preguntas al responsable o responsables acerca del estudio.
- he recibido suficiente información sobre el estudio.
- comprendo que mi participación es VOLUNTARIA y que me puedo retirar del mismo:
  - cuando quiera.
  - sin tener que dar explicaciones.
  - sin que mi retirada repercuta en la atención que he de recibir por parte de mis médicos.

Por todo esto, doy LIBREMENTE mi consentimiento para participar en el estudio.

Fecha \_\_\_\_\_ Firma paciente:      Fecha \_\_\_\_\_ Firma Dr.:

Figura . Documento de consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.