



Hipoxia e hipersensibilidad de tipo IV: patogenia dual en reacciones a implantes de cadera

Hypoxia and Type-IV Hypersensitivity – Dual Pathogenesis in Adverse Reactions to Hip Implants

Mauricio Quezada¹ Felipe Eltit^{2,3}

¹Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

²Vancouver Prostate Centre, Vancouver, Canada

³Facultad de Ingeniería Biomédica, University of British Columbia, Vancouver, Canada

Dirección para correspondencia Felipe Eltit, PhD, The University of British Columbia Library, Vancouver, BC, Canada (e-mail: felipe.eltit@hiphealth.ca).

Rev Chil Ortop Traumatol 2023;64(1):e50–e57.

Resumen

Palabras Clave

- ▶ pseudotumores
- ▶ sinovia
- ▶ cromo y cobalto
- ▶ implantes ortopédicos
- ▶ artroplastía de cadera
- ▶ corrosión de implantes

Abstract

Keywords

- ▶ pseudotumors
- ▶ synovium
- ▶ chromium and cobalt
- ▶ orthopedic implants
- ▶ hip arthroplasty
- ▶ implant corrosion

Antecedentes Las reacciones tisulares adversas (RTAs) a implantes de cadera afectan a una alta proporción de pacientes. Si bien fueron inicialmente descritas en articulaciones de metal sobre metal, un creciente número de estudios señala su presencia en otros tipos de implante. El gran número de pacientes con prótesis de cadera en el mundo señala la urgencia de comprender cabalmente los mecanismos que dan origen a RTAs para el desarrollo de alternativas de monitoreo, diagnóstico y terapéuticas eficientes.

Ámbito de revisión y público objetivo En la siguiente revisión bibliográfica, abarcamos desde la corrosión y el desgaste de los materiales utilizados en implantes de cadera hasta los mecanismos celulares e inmunológicos involucrados, con el fin de ofrecer una visión actualizada de antecedentes clínicos y científicos a estudiantes, cirujanos ortopédicos e investigadores.

Background Adverse local tissue reactions (ALTRs) to hip implants affect a high proportion of patients. Described initially in metal-on-metal joints, an increasing number of studies report their occurrence in other types of implants. Due to the huge number of patients with hip implants worldwide, it is urgent to fully understand the mechanisms that cause ALTRs to develop efficient options in terms of follow-up, diagnosis and therapy.

Scope and audience The present review, we analyze the corrosion and wear of the materials used in hip implants, as well as the cell and immunological mechanisms involved, with the aim of providing an updated view of the clinical and scientific contents in the literature for students, orthopedic surgeons and researchers.

recibido

04 de febrero de 2020

aceptado

28 de septiembre de 2022

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-1760860>.

ISSN 0716-4548.

© 2023. Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Introducción

Cada año, y debido principalmente a osteoartritis, casi dos millones de personas en el mundo son sometidas a una artroplastia de cadera, consistente en la remoción de los tejidos articulares y su reemplazo por implantes protésicos.^{1,2} Con esto, se busca fundamentalmente aliviar el dolor y recuperar la movilidad perdida a consecuencia del proceso degenerativo de la articulación. Si bien esta intervención es una herramienta terapéutica exitosa,³ un porcentaje no despreciable de pacientes desarrollará reacciones tisulares adversas (RTAs) a los implantes.

Aunque fueron inicialmente descritas en implantes de metal sobre metal (*metal-on-metal*, MoM, en inglés), las RTAs son también observadas, aunque con menor incidencia, en implantes de metal sobre polietileno (*metal-on-polyethylene*, MoP, en inglés).^{4,5} Si bien los primeros se encuentran mayormente discontinuados, los implantes de MoP son la combinación más utilizada en la actualidad, por lo que es esperable que las RTAs sigan siendo una condición clínicamente relevante a futuro.⁶ Por tanto, tener un conocimiento acabado de las RTAs es de importancia fundamental en cirugía ortopédica.

Las RTAs son de naturaleza inflamatoria, se manifiestan con dolor y aumento de volumen, destrucción de tejidos blandos articulares y peri-articulares, y generan inmovilidad, aumentan el riesgo de dislocación, y dificultan futuras soluciones terapéuticas.^{7,8} Su etiopatogenia es compleja y no ha sido completamente dilucidada, pero el ser propia de articulaciones con implantes y su mayor incidencia en implantes MoM sugieren la participación de los elementos metálicos de éstos.⁹ El siguiente trabajo es una revisión de la literatura en relación al rol de los metales en cirugía ortopédica y sus efectos celulares e inmunopatológicos en la fisiopatología de las RTAs.

Mecanismos de aprobación institucional para el uso de implantes: 510K, el origen del desastre

La principal institución encargada de regular fármacos, equipamiento y dispositivos de uso médico a nivel mundial es la Federal Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. La FDA tiene dos mecanismos básicos para aprobar el uso y la comercialización de dispositivos médicos de uso intracorporal (mas información en www.fda.gov/medical-devices): aprobación premercado (*premarket approval*, PMA, en inglés), en el cual un nuevo dispositivo debe someterse a pruebas científicas y estudios preclínicos y clínicos exhaustivos, y 510K, o “equivalencia sustancial”. Por medio de este mecanismo, se determina que un nuevo dispositivo es muy similar a otro previamente aprobado; entonces, no es necesario presentar estudios preclínicos o clínicos. En mercados altamente competitivos, en que el tiempo de innovación es crítico para posicionarse, el uso del 510K es fundamental. La mayoría de los implantes de cadera han sido aprobados por 510K, dado que son

considerados “sustancialmente equivalentes” a implantes aprobados previamente.¹⁰ De esta forma, la mayoría de los implantes existentes en el mercado no han sido sometidos a pruebas clínicas previas a su comercialización, y muchos de ellos son aprobados porque se los consideran “equivalentes” a implantes preexistentes, que a su vez fueron aprobados por ser “equivalentes” a otros pre-existentes. De esta forma, muchas de las pruebas que han validado los implantes de cadera se remontan a los años 1980, y los datos utilizados en la mayoría de ellos no corresponden a pruebas clínicas.¹¹

Desarrollo tecnológico en implantes de cadera y sus protagonistas: el cobalto y la modularidad

Debido a sus propiedades mecánicas, las aleaciones metálicas han sido el material más utilizado en el diseño de implantes. Acero inoxidable y aleaciones de cobalto (Co) y titanio son utilizados en combinación con polímeros o cerámicas para cumplir con los requerimientos funcionales y de biocompatibilidad.¹² El diseño original fue gracias al trabajo conjunto de Kenneth McKee y John Watson-Farrar, que en 1951 presentaron su implante consistente en una pieza femoral de aleación de 67% de Co 25% de cromo (Cr), 8% de molibdeno (Mo) (CoCrMo), que articulaba directamente con una copa acetabular de la misma aleación.¹³ El CoCrMo fue elegido por presentar buena resistencia a la corrosión y resistencia mecánica. Este diseño fue mejorado por Sir John Charnley,¹⁴ quien en 1962 introdujo un *liner* de polietileno entre las superficies articulares que reduce sustancialmente la fricción. El Dr. Per Ingar Brånemark¹⁵ introdujo las aleaciones de titanio en los años 1970, lo que mejoró sustancialmente la biocompatibilidad. El titanio tiene una excelente resistencia a la corrosión y aceptable resistencia mecánica, pero pobre resistencia friccional; por este motivo, las superficies articulares continuaron siendo de CoCrMo. De esta forma, los implantes de cadera convencionales desde los años 1970 hasta fines de los 1990 estaban mayormente compuestos de un vástago femoral de titanio y una cabeza femoral de CoCrMo que articulaba con un *liner* de polietileno contenido en una copa acetabular de titanio. Sin embargo, debido a la menor resistencia mecánica del polietileno, la generación de partículas producto del desgaste y la abrasión llevó a la aparición de lesiones inflamatorias osteolíticas en un gran porcentaje de pacientes.¹⁶ Con el objetivo de minimizar el desgaste y la abrasión, se desarrolló la segunda generación de implantes de MoM, que fueron introducidos en el mercado en los años 1990. En ésta, la cabeza femoral articulaba directamente en la copa acetabular, ambas compuestas de CoCrMo.¹⁷ Nuevas tecnologías posibilitaron la obtención de superficies más lisas que teóricamente reducirían el desgaste y la fricción, lo cual fue posteriormente demostrado *in vitro*.^{18,19} La FDA resolvió aprobar estos sistemas para uso clínico por medio del mecanismo de “equivalencia sustancial” a dispositivos previamente aprobados (510k).¹⁰

La eliminación del *liner* de polietileno permitió la introducción de cabezas femorales grandes, con el objetivo

de evitar la luxación de la articulación (problema frecuente), al aumentar el desplazamiento necesario para el desalajo de la cabeza femoral.^{20,21} Estas cabezas femorales de mayor tamaño no incrementarían la fricción si el espacio entre las superficies fuera reducido a 50 μm a 100 μm .^{22,23} Esto además posibilitó el desarrollo de las prótesis de recubrimiento de MoM, con remoción mínima de hueso.^{1,24,25} El desempeño clínico de implantes MoM mostró en un comienzo resultados positivos, no encontrándose riesgo de cáncer o malformaciones fetales en pacientes con implantes de MoM comparados con la población general.²⁶⁻³⁰ Debido a esas ventajas, el 35% de las prótesis de cadera utilizadas en los años 2000 fueron de MoM.^{31,32} Sin embargo, cerca de un 30% de estos pacientes presentó reacciones adversas, constituyéndose en el mayor fracaso de la cirugía ortopédica.^{33,34} Debido a esto, la mayor parte de los fabricantes cesaron la producción de prótesis total de MoM,³⁵ y el uso de prótesis de recubrimiento ha sido drásticamente reducido.¹

La introducción de piezas modulares, que se seleccionan individualmente y se ensamblan durante la cirugía permitió reducir el inventario en industria y hospitales. Además, la modularidad ofrece mayor versatilidad en la búsqueda de soluciones más apropiadas en tamaños y ángulos de los elementos articulares. Desafortunadamente, al incrementar las superficies de contacto y microfricción entre las piezas, aumenta el grado de corrosión en los implantes, lo que incrementa la presencia de elementos metálicos en los líquidos y tejidos articulares. Por este motivo, es indicado también como uno de los elementos que contribuye en la etiopatogenia de las RTAs.³⁶⁻³⁸

Generalidades de las RTAs

Las RTAs se caracterizan por el desarrollo y crecimiento de quistes o masas fibróticas sólidas originadas en la membrana sinovial de pacientes con implantes de cadera.³⁹⁻⁴² Sus manifestaciones clínicas son variadas, y pueden incluir dolor, incomodidad, y compresión en venas o nervios, aunque también pueden ser asintomáticas.^{43,44} Histológicamente, las RTAs se caracterizan por la ulceración de la superficie sinovial acompañada de necrosis subsuperficial, en una membrana sinovial que además se presenta engrosada y con gran cantidad de tejido conectivo denso (**Figura 1**). Hay también infiltración de células mononucleares, y un número variable de eosinófilos y de células gigantes multinucleadas.^{5,34,39,45}

Las RTAs pueden presentar un infiltrado leucocitario variable, que puede ir desde reacciones predominadas por macrófagos con escasa presencia de linfocitos T (LTs) CD4+ y CD8+ (**Fig. 1A**), a lesiones dominadas por linfocitos con presencia de grandes agregados perivasculares mononucleares y escaso componente macrofágico (**Fig. 1B**), compuestos por LT CD3+ y Linfocitos B (LB) CD20+.^{34,39} Esto acompañado de alteraciones vasculares-endoteliales (**Fig. 1C**), procesos de fusión de macrófagos que dan lugar a células gigantes mononucleadas (**Fig. 1D**) o epitelioides (**Fig. 1E**), y eosinófilos (**Fig. 1F**).

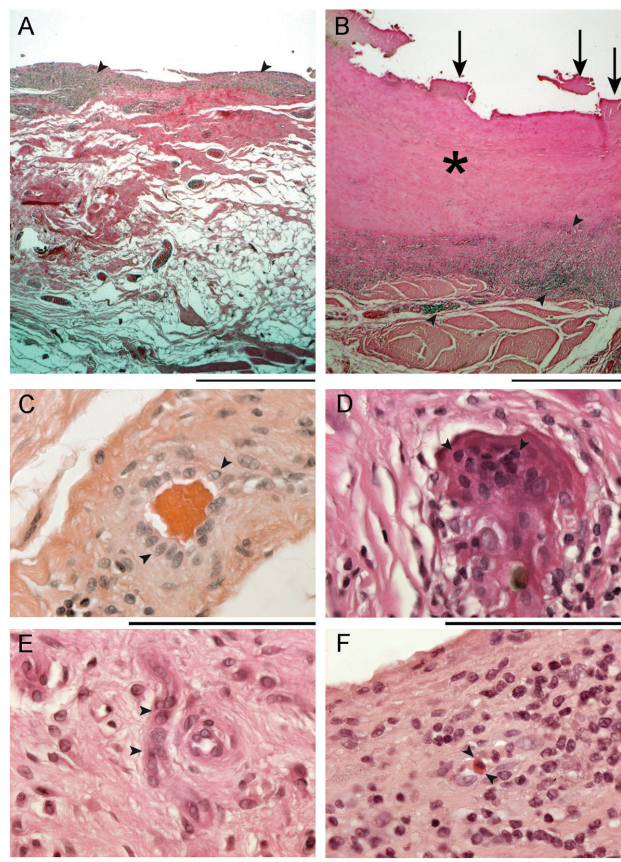


Fig. 1 Histología característica de RTAs. (A) RTA predominantemente macrofágica, en que macrófagos se agrupan en la región subsuperficial (puntas de flecha), rodeando la ulceración sinovial. (B) RTA con predominio linfocitario: la ulceración superficial es acompañada de depósitos de fibrina (flechas) y una gran área de necrosis subsuperficial (asterisco). Rodeando el área necrótica, grandes acúmulos linfocitarios y agregados perivasculares (puntas de flechas). (C) Alteraciones endoteliales observadas en RTA: células del endotelio cúbicas o prismáticas (en vez de planas) en vénulas y capilares (puntas de flecha). (D) Células gigantes multinucleadas y (E) células epitelioides (puntas de flecha) son ejemplos de fusión de células de linaje monocítico. (F) Eosinófilo (puntas de flecha) observado en el infiltrado celular inflamatorio. Tinción: Hematoxilina-eosina; barra de aumento en A y B = 1 mm; en C-F = 100 micrones.

Degradación de aleaciones metálicas en la patogenia de las RTAs: formación de partículas y liberación de iones

Es aceptado que los productos de degradación liberados desde los implantes – tales como iones metálicos y algunas partículas sólidas – participan como agentes etiológicos en el desarrollo de las RTAs.⁴⁶ Estos productos de degradación pueden aparecer fundamentalmente por dos fenómenos: la corrosión y microfricción de la unión modular entre el vástago y la cabeza femoral (**Fig. 2A**), y el desgaste entre superficies articulares.^{37,47} Si bien el desgaste de superficies articulares es particularmente alto en implantes MoM (lo cual explicaría la elevada prevalencia de RTAs), la fricción entre los componentes modulares es común a MoM y MoP. La fricción y el desgaste de las superficies metálicas producen liberación de partículas metálicas de carácter cristalino, que

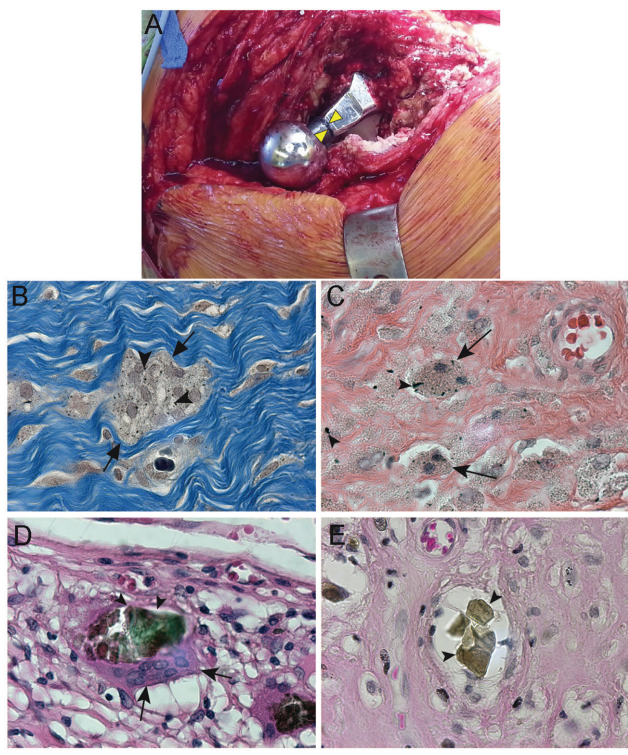


Fig. 2 Partículas metálicas en RTA. (A) Corrosión en unión cabeza femoral-vástago (flechas). (B-C) Partículas metálicas pequeñas (0,25 mM a 1 mM) producto de abrasión y desgaste, ricas en Co y Cr (puntas de flecha), comúnmente observadas en citoplasma de macrófagos (flechas) (D-E) Partículas de Cr grandes (10 mM a 100 mM) producto de corrosión, ricas en Cr, oxígeno (O), y fósforo (P), pero carentes de Co (puntas de flechas), comúnmente observadas siendo fagocitadas por células gigantes multinucleadas (flecha en D).

presentan un tamaño de 0,1 μm a 1 μm , y que tienen una composición idéntica a la aleación del implante.^{36,48} Estas partículas han sido observadas tanto en los tejidos periarticulares como en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas (→ **Fig. 2B-C**). La corrosión se asocia a la liberación de iones Co^{2+} , Cr^{3+} y Mo^{6+} , evidenciables en el líquido sinovial y en el plasma sanguíneo de pacientes con implantes.⁵ La corrosión también se asocia a la formación de partículas en líquido sinovial y tejido articular (→ **Figura 2D-E**). Estas partículas corresponden fundamentalmente a la aglomeración de nanopartículas de sales insolubles de naturaleza amorfa, compuestas de fosfato de Cr u óxido de Cr y carentes de Co.^{36,48}

La liberación de iones desde las superficies metálicas de los implantes genera elevadas concentraciones de Co y Cr que han sido descritas en líquido sinovial y en el plasma de pacientes con implantes de cadera.^{5,7,49} Más aun, la fuerte asociación entre niveles plasmáticos de Co y Cr con la presencia de RTAs llevó a agencias reguladoras como la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), de Reino Unido, a establecer el análisis sérico de iones dentro del protocolo para seguimiento de pacientes con implantes MoM.⁵⁰ A pesar de esto, no se ha logrado correlacionar el nivel de corrosión en los implantes con la severidad clínica de las lesiones.⁵¹ Esto, junto con la

descripción histológica de un elevado componente linfocitario en RTAs, fundamenta la hipótesis más aceptada, la de que las RTAs corresponden a una reacción de hipersensibilidad retardada o tipo IV gatillada por metales, en que la intensidad de la reacción no necesariamente es proporcional a la intensidad del estímulo.^{34,52-54} Sin embargo, las pruebas de hipersensibilidad no han sido capaces de discriminar entre implantes estables y fallidos, por lo que no tienen valor predictivo para RTAs.⁵⁵ Quedan pendientes entonces algunas preguntas: **1) ¿Cuál es el efecto de los metales en las poblaciones celulares de la articulación que gatilla la respuesta inmune? 2) Si la causa principal es hipersensibilidad, ¿por qué hay lesiones caracterizadas por macrófagos y otras por linfocitos?**

Hipoxia inducida por iones de cobalto gatillan inflamación en tejidos periimplantes

La asociación entre la presencia de RTAs y los niveles de Co^{2+} y Cr^{3+} en el plasma y el líquido sinovial en estos pacientes ha llevado a proponer que existe un efecto tóxico directo de estos iones en las células de los tejidos articulares. Nuestro estudio reciente⁵⁶ demostró que fibroblastos sinoviales expuestos a dosis clínicamente relevantes de Co^{+2} experimentan hipoxia, activando factores de transcripción como NF κ B, que desencadenan una tormenta de citoquinas que es capaz de gatillar inflamación, promoviendo la activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión) y la migración leucocitaria. Esto está confirmado además por la evidencia de autofagocitosis de mitocondrias y cambios en la distribución mitocondrial. En la misma dirección, el grupo liderado por Isabelle Catelas⁵⁷ demostró disminución del consumo de oxígeno en células mononucleares expuestas a Co^{2+} y un incremento en la glicólisis y en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), con el consiguiente estrés oxidativo, el cual es en sí mismo un mecanismo de daño. El mecanismo subcelular de daño asociado a la presencia de iones metálicos no ha sido del todo esclarecido,⁵⁸⁻⁶⁰ pero se ha propuesto recientemente que el Co^{+2} activaría un poro de transición de permeabilidad de la mitocondria (mPTP), con lo cual desaparecería la gradiente protónica que permite la generación de adenosín trifosfato (ATP).⁵⁸ Este mecanismo supondría entonces que elevadas concentraciones de iones de Co en los tejidos sinoviales sería causante de alteraciones celulares que, en última instancia, producirían inflamación en la articulación.

Hipersensibilidad en las RTAs: un modelo de cobertura parcial, potencialmente asociado a la presencia de metales

La hipersensibilidad es una respuesta inmune patológica, exagerada en comparación con el daño generado por el agente etiológico y cuyos efectos – en el caso de la hipersensibilidad de tipo IV – están mediados por células, no por anticuerpos o complejos inmunes, como en los otros

tipos de hipersensibilidad.⁶¹ En una reacción de hipersensibilidad mediada por células, las citoquinas secretadas por los LTs inducen a los macrófagos a fusionarse y formar células multinucleadas alrededor de las áreas dañadas, formando también granulomas y conduciendo a necrosis y fibrosis del tejido. Si bien la hipersensibilidad mediada por células está principalmente asociada a infecciones crónicas como tuberculosis o a procesos de tipo neoplásicos, todas sus características (fibrosis, necrosis, presencia de células multinucleadas, granulomas e infiltración con LTs) se presentan en las RTAs, lo que apoya fuertemente la teoría de su participación en el desarrollo de éstas.^{5,39,48,62}

La presencia de infiltración linfocitaria, manifestada como agregados perivasculares con elevada complejidad estructural y funcional, entrega fuerte evidencia de los mecanismos de hipersensibilidad involucrados en el desarrollo de las RTAs.⁶³ Nuestro reciente análisis⁶⁴ de expresión génica en los agregados linfocitarios perivasculares demostró una idéntica composición de ellos tanto en respuesta a implantes de MoM como MoP. En un hallazgo interesante, no encontramos un componente Th17 (propio de enfermedades autoinmunes o de hipersensibilidad) en los agregados linfocitarios perivasculares, pero un predominante componente Th1 y linfocitos exhaustos, lo que abre nuevas perspectivas terapéuticas basadas en inmunoterapia.

Si bien la activación de LTs es altamente específica, y requiere reconocimiento por parte del receptor de células T (*T-cell receptor*, TCR, en inglés), el elemento específico que gatillaría ese reconocimiento es desconocido. En ese sentido, se ha propuesto la presencia de complejos *haptén-carrier*,⁶⁵ tal como se explica para otros mecanismos de hipersensibilidad: un ion o nanopartícula metálica se uniría a una proteína del hospedero y, de esa manera, generaría un neoantígeno, que tendría el potencial de gatillar una respuesta específica luego de la presentación antigénica en presencia de TCRs capaces de reconocerlo. Esta hipótesis es fuertemente avalada por trabajos de nuestros colaboradores de la Universidad de British Columbia,⁶⁶ que han descrito genotipos de riesgo en genes HLA clase II que incrementan las posibilidades de desarrollar RTAs. Estos resultados llevan a suponer que ciertos tipos de receptores serían más susceptibles de ser activados por neoantígenos compuestos por partículas o iones metálicos, y habría una predisposición genética para ello. Este mecanismo ha sido propuesto para explicar la hipersensibilidad a metales tales como el níquel.⁶⁷ Sin embargo, no se ha logrado demostrar la asociación entre la hipersensibilidad inducida por metales y las RTAs.⁵⁵ Más aún, Kwon et al.⁶⁸ (2010) no encontraron diferencias en la activación de linfocitos en presencia de Co^{2+} y Cr^{3+} entre pacientes con implantes de MoM fallidos y el grupo control, lo cual sugiere que la hipersensibilidad no es la explicación única para el desarrollo de las RTAs. Estas observaciones, junto con la alta prevalencia de RTAs en los sistemas de MoM pero baja en los de MoP, sugieren un proceso complejo y con diferentes mecanismos patogénicos en su desarrollo, tales como daño celular

directo inducido por iones metálicos, inmunogenicidad de iones metálicos, y componentes genéticos de los pacientes.⁶⁹

Patogenia dual de RTAs: daño celular producido por iones cobalto e hipersensibilidad de tipo IV

La presencia de los dos mecanismos de daño anteriormente descritos (hipoxia celular generada por cobalto e hipersensibilidad de tipo IV), supone un mecanismo complejo en la patogenia de las RTAs. Las descripciones histológicas del Dr. Giorgio Perino,^{45,48} del Hospital of Special Surgery de Nueva York, de la presencia de dos tipos de respuesta inflamatoria, una con prevalente infiltración macrofágica con poco componente linfocitario y poca necrosis y otra con preferente infiltrado linfocitario y necrosis pero carente de macrófagos, supone que hay dos mecanismos patológicos involucrados. Más aun, las descripciones cuantitativas del mismo grupo^{45,48} evidencian que, en implantes MoM con alto desgaste, elevado número de partículas metálicas, y altos niveles de Co sanguíneo, predominan las lesiones con elevado contenido de macrófagos, mientras que en implantes MoP con niveles de cobalto más bajos y escaso número de partículas, la mayoría de las RTAs corresponden a reacciones de hipersensibilidad con predominante infiltración linfocitaria, alto grado de necrosis, y escaso componente macrofágico. Estos hallazgos fueron posteriormente comprobados por nuestro grupo y otros investigadores.^{5,70}

Entonces, elevados niveles de Co generan hipoxia y muerte celular, lo que genera un cuadro inflamatorio caracterizado por infiltración de macrófagos. Este tipo de respuesta es predominante en implantes MoM en que hay un elevado nivel de desgaste de las superficies articulares y una consecuente alta concentración de Co en los tejidos periarticulares, que afecta hasta a un 30% de los pacientes. Un grupo menor genera reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por la presencia de infiltración linfocitaria, agregación perivascular de LTs, y elevados niveles de necrosis, en que factores genéticos podrían incrementar la susceptibilidad a este tipo de reacciones. Este grupo no necesariamente presenta elevados niveles de Co o Cr en la sangre, y corresponde a una parte de las RTAs en implantes MoM y a casi la totalidad de las RTAs en MoP (► Fig 3).

Perspectivas a futuro

Fenómenos tales como el mecanismo específico de activación linfocitario o la explicación del por qué la presencia de productos metálicos es capaz de inducir daño en algunos pacientes y no en otros son aún desconocidos. Si bien los implantes de MoM no están siendo utilizados en la actualidad, la presencia de RTA en pacientes con implantes de MoP, los más utilizados en la actualidad,^{1,6} mantiene la alerta sobre estas reacciones y demanda un conocimiento acabado de su fisiopatología a fin de poder diseñar estrategias preventivas más eficaces. El creciente número

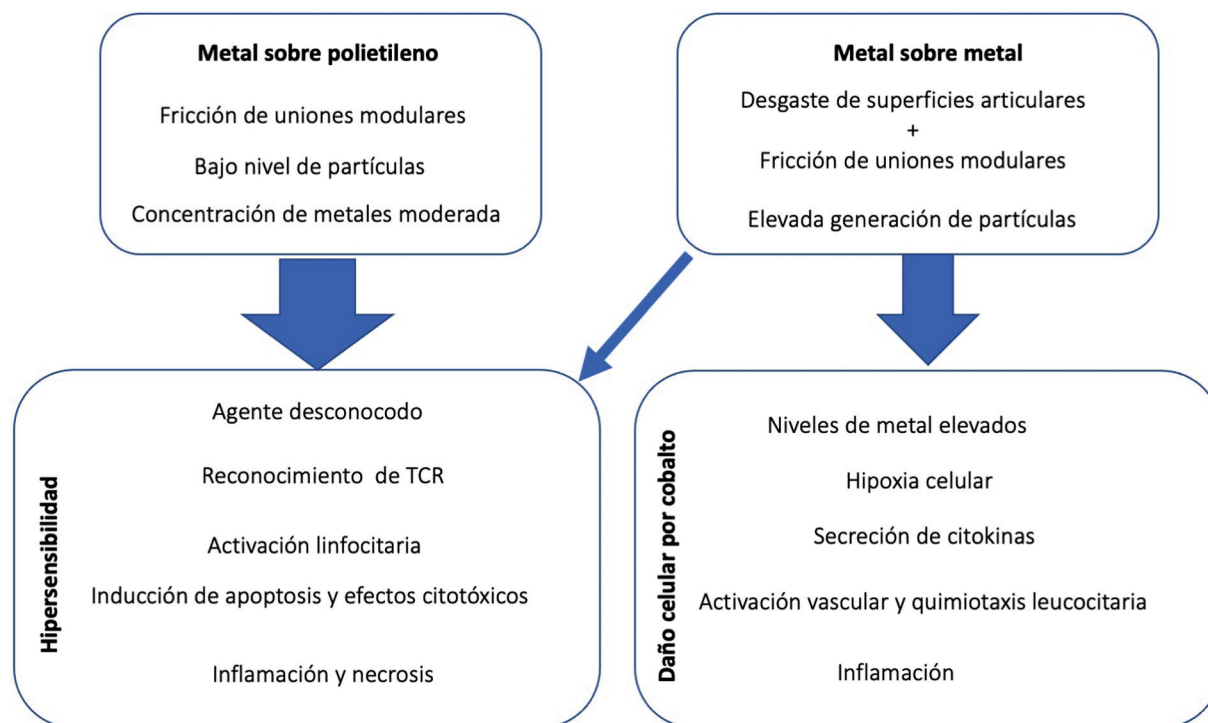


Fig. 3 Diagrama de formación de RTAs en implantes MoP y MoM, que generan reacciones de hipersensibilidad y/o citotoxicidad celular por Co.

de cirujanos y pacientes que optan por implantes cerámicos que evitan completamente el cobalto dan luces de que las RTAs debieran reducirse considerablemente, aunque la investigación en los efectos de metales puede extenderse a otras áreas en que los metales seguirán siendo utilizados en el futuro mediano.

Conflicto de Intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias

- 1 RIPO. Regional Register of Orthopedic Prosthetic Implantology, annual report. Bologna 2014
- 2 The Canadian Joint Replacement Registry. Hip and Knee Replacements in Canada: Canadian Joint Replacement Registry. 2015 Annual Report.
- 3 Erivan R, Villatte G, Millieroux S, Mulliez A, Descamps S, Boisgard S. Survival at 11 to 21 years for 779 Metasul® metal-on-metal total hip arthroplasties. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020;28(02): 2309499020926265
- 4 Whitehouse MR, Endo M, Zachara S, et al. Adverse local tissue reactions in metal-on-polyethylene total hip arthroplasty due to trunnion corrosion: the risk of misdiagnosis. *Bone Joint J* 2015; 97-B(08):1024-1030
- 5 Eltit F, Assiri A, Garbuz D, et al. Adverse reactions to metal on polyethylene implants: Highly destructive lesions related to elevated concentration of cobalt and chromium in synovial fluid. *J Biomed Mater Res A* 2017;105(07):1876-1886
- 6 National Joint Registry for England, Wales NI and the I of M. 14th Annual Report; 2017
- 7 Almousa SA, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP, Garbuz DS. The natural history of inflammatory pseudotumors in asymptomatic patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(12):3814-3821
- 8 Williams DH, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP, Garbuz DS. Prevalence of pseudotumor in asymptomatic patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93 (23):2164-2171
- 9 Cooper HJ, Urban RM, Wixson RL, Meneghini RM, Jacobs JJ. Adverse local tissue reaction arising from corrosion at the femoral neck-body junction in a dual-taper stem with a cobalt-chromium modular neck. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(10): 865-872
- 10 Ardaugh BM, Graves SE, Redberg RF. The 510(k) ancestry of a metal-on-metal hip implant. *N Engl J Med* 2013;368(02):97-100
- 11 Zuckerman D, Brown P, Das A. Lack of publicly available scientific evidence on the safety and effectiveness of implanted medical devices. *JAMA Intern Med* 2014;174(11):1781-1787
- 12 Eltit F, Wang Q, Wang R. Mechanisms of adverse local tissue reactions to hip implants. *Front Bioeng Biotechnol* 2019;7:176
- 13 August AC, Aldam CH, Pynsent PB. The McKee-Farrar hip arthroplasty. A long-term study. *J Bone Joint Surg Br* 1986;68 (04):520-527
- 14 Charnley J. Total hip replacement by low-friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1970;72(72):7-21
- 15 Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* 1983;50(03):399-410
- 16 Ormsby RT, Solomon LB, Yang D, et al. Osteocytes respond to particles of clinically-relevant conventional and cross-linked polyethylene and metal alloys by up-regulation of resorptive and inflammatory pathways. *Acta Biomater* 2019;87:296-306
- 17 Schmidt M, Weber H, Schön R. Cobalt chromium molybdenum metal combination for modular hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 1996(329, Suppl):S35-S47
- 18 Anissian HL, Stark A, Gustafson A, Good V, Clarke IC. Metal-on-metal bearing in hip prosthesis generates 100-fold less wear debris than metal-on-polyethylene. *Acta Orthop Scand* 1999;70 (06):578-582
- 19 Clarke IC, Good V, Williams P, et al. Ultra-low wear rates for rigid-on-rigid bearings in total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 2000;214(04):331-347

- 20 Kostensalo I, Seppänen M, Mäkelä K, Mokka J, Virolainen P, Hirviniemi J. Early results of large head metal-on-metal hip arthroplasties. *Scand J Surg* 2012;101(01):62–65
- 21 Dargel J, Oppermann J, Brüggemann G-P, Eysel P. Dislocation following total hip replacement. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(51-52):884–890
- 22 Rieker CB, Schön R, Konrad R, et al. Influence of the clearance on in-vitro tribology of large diameter metal-on-metal articulations pertaining to resurfacing hip implants. *Orthop Clin North Am* 2005;36(02):135–142, vii
- 23 Dowson D. Tribological principles in metal-on-metal hip joint design. *Proc Inst Mech Eng H* 2006;220(02):161–171
- 24 Jameson SS, Kyle J, Baker PN, et al. Patient and implant survival following 4323 total hip replacements for acute femoral neck fracture: a retrospective cohort study using National Joint Registry data. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(11):1557–1566
- 25 Ward WG, Carter CJ, Barone M, Jinnah R. Primary total hip replacement versus hip resurfacing - hospital considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69(Suppl 1):S95–S97
- 26 Mäkelä KT, Visuri T, Pulkkinen P, et al. Risk of cancer with metal-on-metal hip replacements: population based study. *BMJ* 2012;345:e4646–e4646
- 27 Keegan GM, Learmonth ID, Case CP. A systematic comparison of the actual, potential, and theoretical health effects of cobalt and chromium exposures from industry and surgical implants. *Crit Rev Toxicol* 2008;38(08):645–674
- 28 Mathiesen EB, Ahlbom A, Bermann G, Lindgren JU. Total hip replacement and cancer. A cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(03):345–350
- 29 Lalmohamed A, MacGregor AJ, de Vries F, Leufkens HGM, van Staa TP. Patterns of risk of cancer in patients with metal-on-metal hip replacements versus other bearing surface types: a record linkage study between a prospective joint registry and general practice electronic health records in England. *PLoS One* 2013;8(07):e65891
- 30 Fritzsche J, Borisch C, Schaefer C. Case report: High chromium and cobalt levels in a pregnant patient with bilateral metal-on-metal hip arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(08):2325–2331
- 31 Meier B. Concerns Over 'Metal on Metal' Hip Implants. *New York Times*. Mar
- 32 Liao Y, Hoffman E, Wimmer M, Fischer A, Jacobs J, Marks L. CoCrMo metal-on-metal hip replacements. *Phys Chem Chem Phys* 2013;15(03):746–756
- 33 Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, et al. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(07):847–851
- 34 Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop* 2009;80(06):653–659
- 35 Cohen D. Out of joint: the story of the ASR. *BMJ* 2011;342(may13 2):d2905–d2905
- 36 Wang Q, Eltit F, Garbuz D, et al. CoCrMo metal release in metal-on-highly crosslinked polyethylene hip implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2020;108(04):1213–1228
- 37 Wang Q, Parry M, Masri BA, Duncan C, Wang R. Failure mechanisms in CoCrMo modular femoral stems for revision total hip arthroplasty. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2017;105(06):1525–1535
- 38 Kop AM, Keogh C, Swarts E, Kjøp A, Keogh C, Swarts E. Proximal component modularity in THA—at what cost? An implant retrieval study. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(07):1885–1894
- 39 Natu S, Sidaginamale RP, Gandhi J, Langton DJ, Nargol AVF. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties. *J Clin Pathol* 2012;65(05):409–418
- 40 Matharu GS, Pandit HG, Murray DW, Judge A. Adverse reactions to metal debris occur with all types of hip replacement not just metal-on-metal hips: a retrospective observational study of 3340 revisions for adverse reactions to metal debris from the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17(01):495
- 41 Davies AP, Willert HG, Campbell PA, Learmonth ID, Case CP. An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(01):18–27
- 42 Doorn PF, Mirra JM, Campbell PA, Amstutz HC. Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 1996(329, Suppl):S187–S205
- 43 Konan S, Duncan CP, Masri BS, Garbuz DS. What Is the Natural History of Asymptomatic Pseudotumors in Metal-on-metal THAs at Mid-term Followup? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(02):433–441
- 44 Maurer-Ertl W, Friesenbichler J, Liegl-Atzwanger B, Kuerzl G, Windhager R, Leithner A. Noninflammatory pseudotumor simulating venous thrombosis after metal-on-metal hip resurfacing. *Orthopedics* 2011;34(10):e678–e681
- 45 Perino G, Ricciardi BF, Jerabek SA, et al. Implant based differences in adverse local tissue reaction in failed total hip arthroplasties: a morphological and immunohistochemical study. *BMC Clin Pathol* 2014;14(01):39
- 46 Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, et al. Accelerating failure rate of the ASR total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(08):1011–1016
- 47 Wang Q, Eltit F, Wang R. Corrosion of Orthopedic Implants. In: Narayan R, editor. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2019:65–85
- 48 Ricciardi BF, Nocon AA, Jerabek SA, et al. Histopathological characterization of corrosion product associated adverse local tissue reaction in hip implants: a study of 285 cases. *BMC Clin Pathol* 2016;16:3
- 49 Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP. The John Charnley Award: Metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(02):318–325
- 50 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Metal-on-metal (MoM) hip replacements - guidance on implantation and patient management Medical safety alert - GOV.UK. 2015
- 51 Schmalzried TP. Metal-metal bearing surfaces in hip arthroplasty. *Orthopedics* 2009;32(09):orthosupersite.com/view.asp?rID=42831
- 52 Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(01):28–36, 54
- 53 Huber M, Reinisch G, Trettenhahn G, Zweymüller K, Lintner F. Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces. *Acta Biomater* 2009;5(01):172–180
- 54 Thomas P. Patch testing and hypersensitivity reactions to metallic implants: still many open questions. *Dermatitis* 2013;24(03):106–107
- 55 Granchi D, Cenni E, Giunti A, Baldini N. Metal hypersensitivity testing in patients undergoing joint replacement: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(08):1126–1134
- 56 Eltit F, Noble J, Sharma M, et al. Cobalt ions induce metabolic stress in synovial fibroblasts and secretion of cytokines/chemokines that may be diagnostic markers for adverse local tissue reactions to hip implants. *Acta Biomater* 2021;131:581–594
- 57 Salloum Z, Lehoux EA, Harper M-E, Catelas I. Effects of cobalt and chromium ions on oxidative stress and energy metabolism in macrophages in vitro. *J Orthop Res* 2018;36(12):3178–3187

- 58 Battaglia V, Compagnone A, Bandino A, et al. Cobalt induces oxidative stress in isolated liver mitochondria responsible for permeability transition and intrinsic apoptosis in hepatocyte primary cultures. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(03):586–594
- 59 Granchi D, Cenni E, Ciapetti G, et al. Cell death induced by metal ions: necrosis or apoptosis? *J Mater Sci Mater Med* 1998;9(01):31–37
- 60 Huk OL, Catelas I, Mwale F, Antoniou J, Zukor DJ, Petit A. Induction of apoptosis and necrosis by metal ions in vitro. *J Arthroplasty* 2004;19(8, suppl 3):84–87
- 61 Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 535 p.
- 62 Campbell P, Ebramzadeh E, Nelson S, Takamura K, De Smet K, Amstutz HC. Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(09):2321–2327
- 63 Mittal S, Revell M, Barone F, et al. Lymphoid aggregates that resemble tertiary lymphoid organs define a specific pathological subset in metal-on-metal hip replacements. *PLoS One* 2013;8(05):e63470
- 64 Eltit F, Mohammad N, Medina I, et al. Perivascular lymphocytic aggregates in hip prosthesis-associated adverse local tissue reactions demonstrate Th1 and Th2 activity and exhausted CD8⁺ cell responses. *J Orthop Res* 2021;39(12):2581–2594
- 65 Catelas I, Lehoux EA, Hurda I, et al. Do patients with a failed metal-on-metal hip implant with a pseudotumor present differences in their peripheral blood lymphocyte subpopulations? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(12):3903–3914
- 66 Kilb BKJ, Kurmis AP, Parry M, et al. Frank Stinchfield Award: Identification of the At-risk Genotype for Development of Pseudotumors Around Metal-on-metal THAs. *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(02):230–241
- 67 Thierse H-J, Gamerding K, Junkes C, Guerreiro N, Weltzien HU. T cell receptor (TCR) interaction with haptens: metal ions as non-classical haptens. *Toxicology* 2005;209(02):101–107
- 68 Kwon YM, Thomas P, Summer B, et al. Lymphocyte proliferation responses in patients with pseudotumors following metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Orthop Res* 2010;28(04):444–450
- 69 Gill HS, Grammatopoulos G, Adshead S, Tsialogiannis E, Tsiridis E. Molecular and immune toxicity of CoCr nanoparticles in MoM hip arthroplasty. *Trends Mol Med* 2012;18(03):145–155
- 70 Reito A, Lehtovirta L, Parkkinen J, Eskelinen A. Histopathological patterns seen around failed metal-on-metal hip replacements: Cluster and latent class analysis of patterns of failure. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2020;108(03):1085–1096