

## INVESTIGACIÓN

# Efectos sistémicos del implante de partículas de desgaste del polietileno en el hueso. Estudio experimental

## Systemic effects of implantation of polyethylene wear particles on bone. Experimental study

CALMET, J.\*; GINÉ, J.\*; SIRVENT, J. J.\*\*; PIERA, V.\*\*; MARSOL, A.\*, y GARCÍA FORCADA, I.\*

\*Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, \*\*Servicio de Anatomía Patológica, Departamento de Anatomía Humana. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona

**RESUMEN: Objetivo:** Se ha estudiado el efecto que provoca el implante de partículas de desgaste de polietileno de alta densidad sobre los ganglios linfáticos, el hígado y el pulmón de la rata.

**Diseño experimental:** Se ha implantado 1 mg de polvo de polietileno, constituido por una mezcla heterogénea de partículas de un tamaño entre 1 y 100 micras, en un orificio practicado en la tibia de 16 ratas de la cepa Sprague-Dawley y se han examinado las muestras de los ganglios de la cadena ilíaca y cervical, tejido hepático y pulmonar a los 15 y 60 días de la intervención. El grupo control ha quedado constituido por 16 ratas a las que se ha realizado la misma intervención pero a las que no se han implantado partículas.

**Resultados:** Un gran número de ganglios presentan hiperplasia difusa con un gran infiltrado macrófago. Estos cambios no se observan en el grupo control. No se han observado partículas de polietileno en el interior de los ganglios linfáticos. No se han detectado cambios patológicos en las muestras de tejido hepático. En la mitad de las ratas que recibieron partículas se han detectado infiltrados inflamatorios peribronquiales y perivasculares en el pulmón, que no se han observado en el grupo control.

**Conclusiones:** Las partículas de desgaste del polietileno provocan cambios patológicos en órganos a distancia de su lugar de implante. El mecanismo fisiopatológico y las consecuencias de estas alteraciones no son aun bien conocidos.

**PALABRAS CLAVE:** Polietileno. Fisiopatología. Partículas. Anatomía patológica. Ganglio linfático. Hígado. Pulmón.

**ABSTRACT: Objective:** A study was made in rats of the effect of implantation of high-density polyethylene wear particles on lymph nodes, liver, and lung.

**Experimental design:** We implanted 1 mg of polyethylene powder, consisting of a heterogeneous mixture of particles measuring 1 to 100 microns, in an orifice practiced in the tibia of 16 Sprague-Dawley rats. Specimens from the iliac and cervical lymph nodes, liver, and lung obtained 15 and 60 days after surgery were examined. The control group was 16 rats that underwent the same operation without particle implantation.

**Results:** A large number of lymph nodes showed diffuse hyperplasia with an abundant macrophage infiltrate. These changes were not observed in the control group. Polyethylene particles were not detected inside the lymph nodes. No pathological changes were observed in liver tissue samples. Half of the rats that underwent particle implantation showed peribronchial and perivascular inflammatory infiltrates in the lung, but none of the control rats did.

**Conclusions:** Polyethylene wear particles produce histological changes in organs distant from the site of implantation. The pathophysiological mechanism involved and consequences of these disturbances are not yet clear.

**KEY WORDS:** Polyethylene. Pathophysiology. Particles. Pathological anatomy. Lymph nodes. Liver. Lung.

### Correspondencia:

Dr. J. CALMET.  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.  
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.  
Mallafre Guasch s/n. 43007 Tarragona.

Recibido: Noviembre de 1999.

Aceptado: Abril de 2000.

Existen diferentes opiniones sobre la etiología y patogenia del aflojamiento protésico. Fundamentalmente se agrupan en dos tendencias: a) protagonismo de los factores biológicos que suceden inmediatamente después del implante de la prótesis y que permiten o no una buena estabilidad inicial,<sup>27,35,41</sup> y b) destacar el papel de las partículas de desgaste de los materiales protésicos cuando alcanzan la interfaz hueso-implante,<sup>16,25,26,46</sup> ya que parece establecido que las partículas de desgaste inducen una reacción a

cuerpo extraño con presencia de células gigantes y macrófagos.<sup>16,25,26,46</sup> Estos macrófagos, cuando fagocitan las partículas, son activados y pueden liberar mediadores que activan a los osteoclastos, iniciándose el proceso de osteolisis periprotésica.<sup>13,14,19,29,31,44</sup>

Los primeros datos sobre la presencia de partículas de desgaste en ganglios linfáticos y en vísceras a distancia, provienen de los trabajos experimentales de Walker y Bullough<sup>42</sup> y de Mendes y cols.<sup>24</sup> a principios de los años 70. Willert y cols.<sup>45</sup> postularon que las partículas de desgaste producidas en las diferentes interfaces de las prótesis eran eliminadas por vía linfática. Cuando la producción de partículas sobrepasaba la capacidad de drenaje linfático, las partículas se acumulaban en la interfaz hueso-prótesis y desencadenaban procesos de reabsorción del hueso periprotésico y finalmente el aflojamiento del implante. En los últimos años se han acumulado evidencias de que al menos una parte de las partículas producidas en las interfaces protésicas siguen un drenaje linfático y pueden acumularse en ganglios a distancia<sup>2,3,18,20,23,28,37,39,40</sup> e incluso provocar efectos patológicos sobre los mismos.<sup>7,33,34</sup> El efecto de las partículas de polietileno producidas en las interfaces protésicas sobre el sistema linfático y órganos a distancia<sup>38</sup> ha recibido poca atención hasta el momento. En este trabajo, se diseñó un estudio experimental para analizar el efecto de las partículas de polietileno implantadas en el hueso de la rata, sobre las cadenas ganglionares del territorio de drenaje de las extremidades inferiores, una cadena ganglionar a distancia, el hígado y el pulmón.

### Material y método

Se ha implantado polietileno de peso molecular ultra alto en forma de polvo, constituido por una mezcla heterogénea de partículas de un tamaño entre 1 y 100 micras, procedente de la Fundación Robert Mathys (Bettlach, Suiza). El material se ha conservado en recipientes de 1 mg en condiciones de esterilidad, hasta su utilización. Como animales de experimentación, se han empleado 32 ratas de la raza Sprague-Dawley con un peso entre 250 y 280 g. Los animales se han acondicionado en el estabulario de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Rovira i Virgili en condiciones de estabulación estándar, siguiendo las normas de experimentación animal vigentes en nuestro país. Las 32 ratas se han dividido en dos grupos: un grupo de 16 ratas a las que se ha implantado partículas de polietileno y un grupo control. Cada uno de ellos se ha subdividido en dos grupos de ocho ratas que se han sacrificado a los 15 y 60 días respectivamente.

### Técnica quirúrgica

Bajo anestesia general inhalatoria con éter etílico se procede a la preparación del campo quirúrgico en condiciones estériles. Se practica una incisión de 1,5 cm en la cara anterolateral del tercio proximal de la pata posterior izquierda. Se dislacara la musculatura del grupo extensor y se expone la cara anterolateral de la tibia con un elevador perióstico. En el centro de la tibia y a unos 2 cm de la interlínea articular, se practica una perforación de 2 mm de diámetro por 3 mm de profundidad, con un punzón. El orificio se llena con 1 mg. del polvo de polietileno. Se cierra la incisión con puntos de seda. En el grupo control se practica la misma intervención pero no se implantan partículas de material. Transcurridos 15 ó 60 días, según el grupo, se procede al sacrificio del animal con una sobredosis de inhalación de éter etílico hasta que se produce la parada cardiorespiratoria y se obtienen las cadenas ganglionares paraórtica y cervical, un fragmento del lóbulo hepático izquierdo y un fragmento del lóbulo inferior del pulmón derecho.

Las muestras se fijan con formol tamponado a pH 7,2-7,4 al 10% durante 24 horas. El procesamiento de las muestras ha sido el convencional de inclusión en parafina, corte y tinción con hematoxilina-eosina. Se estudian al microscopio óptico con luz normal y luz polarizada los cambios reactivos producidos en las cadenas ganglionares paraórticas y cervicales como representantes de una región ganglionar en el territorio de drenaje linfático de las extremidades posteriores y una región ganglionar a distancia. Se valora el número de ganglios por muestra y la presencia o no de los siguientes parámetros: hiperplasia folicular (presencia de folículos linfoides con centros germinales hiperplásicos), hiperplasia sinusal (presencia de sinusoides dilatados y ocupados por macrófagos), hiperplasia difusa (desaparición de la arquitectura normal del ganglio), macrófagos libres (presencia de infiltrado macrofágico) y material intraganglionar. Se estudian los cambios patológicos en las muestras de tejido hepático y se valora la presencia o no de los parámetros: hiperplasia de las células de Küpffer, partículas de polietileno e infiltrado inflamatorio. A nivel pulmonar, se estudia la presencia o no de infiltrado inflamatorio peribronquial y perivascular.

Para el tratamiento estadístico de los datos obtenidos y el análisis descriptivo de las variables categóricas, se han usado las frecuencias relativas y frecuencias absolutas. Para el análisis bivariable, se ha usado el test exacto de Fischer y se ha establecido el nivel de significación estadística para una p menor o igual a 0,05. El análisis de los datos se ha llevado a

**Tabla 1.** Resultados del análisis de los ganglios del grupo control

	Hiperplasia folicular		Hiperplasia sinusal		Hiperplasia difusa		Macrófagos libres		Material intraganglionar	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Ganglios ilíacos:										
15 días	0	6	5	1	0	6	3	3	0	6
60 días	0	4	3	1	0	4	1	3	0	4
Ganglios cervicales:										
15 días	0	7	5	2	0	7	3	4	0	7
60 días	0	8	7	1	0	8	7	1	0	8

**Tabla 2.** Resultados del análisis de los ganglios del grupo al que se ha implantado partículas de polietileno

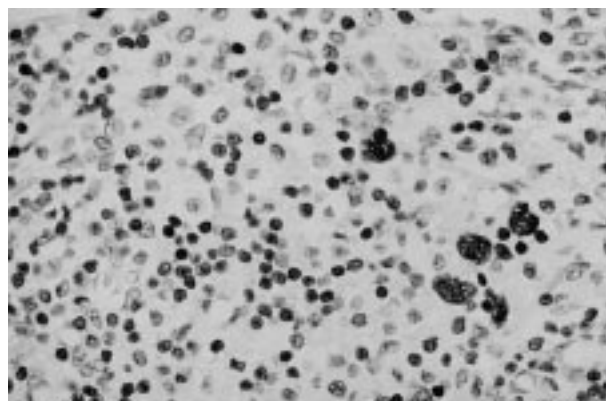
	Hiperplasia folicular		Hiperplasia sinusal		Hiperplasia difusa		Macrófagos libres		Material intraganglionar	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Ganglios ilíacos:										
15 días	0	7	7	0	5	2	6	1	0	7
60 días	0	6	3	3	5	1	3	3	0	6
Ganglios cervicales:										
15 días	0	7	5	2	4	3	7	0	0	7
60 días	0	5	4	1	4	1	4	1	0	5

cabo con el paquete de programas estadísticos BMDP (Dixon, WJ, Ed. BDMP Statistical Software Vol. 1,2. Berkeley, University of California Press, 1988) y SPSS (SPSS 6.1 Base system user's guide. Chicago: SPSS Inc, 1994).

### Resultados

Los resultados del análisis de los ganglios ilíacos y cervicales del grupo control se detallan en la tabla 1. No se han hallado ganglios en dos de las muestras de ganglios ilíacos de 15 días, en cuatro de las de 60 y en una muestra de ganglios cervicales de 15 días. En la mayoría de los ganglios del grupo control se encuentran cambios reactivos al proceso quirúrgico en forma de hiperplasia sinusal con mayor o menor infiltrado macrofágico. Los resultados del análisis de los ganglios del grupo al que se ha implantado partículas de polietileno se exponen en la tabla 2. No se han hallado ganglios en una muestra de ganglios ilíacos de 15 días y en dos de 60 y en una muestra de ganglios cervicales de 15 y en tres de 60. En la mayoría de muestras se han observado áreas de hiperplasia sinusal y áreas de desestructuración completa de la arquitectura normal del ganglio en forma de hiperplasia difusa (Fig. 1), con un mayor o menor infiltrado macrofágico. La presencia de hi-

perplasia difusa en los ganglios del grupo con partículas de polietileno, es estadísticamente significativa en los ganglios ilíacos a los 15 ( $p = 0,02$ ) y 60 días ( $p = 0,04$ ) y también en los ganglios cervicales, tanto a los 15 ( $p = 0,03$ ) como a los 60 días ( $p = 0,006$ ). El resto de parámetros estudiados no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas. En ninguno de los ganglios estudiados con luz normal luz polarizada se han detectado partículas de polietileno. No se



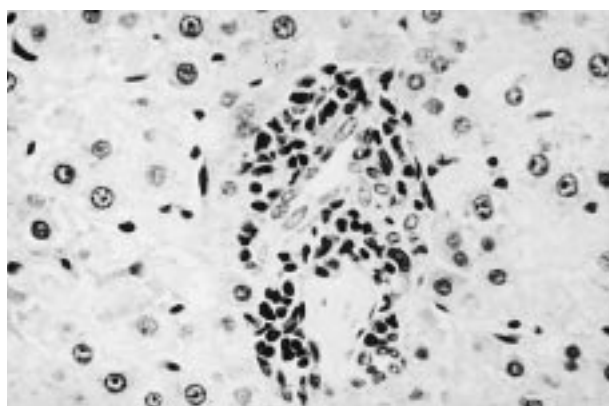
**Figura 1.** Microfotografía de un ganglio ilíaco de una rata a la que se ha implantado partículas de polietileno, sacrificada a los 60 días. Se observa una marcada hiperplasia difusa e infiltrado macrofágico. Hematoxilina-eosina, 400x.

han observado diferencias entre los cambios estructurales observados en los ganglios ilíacos y cervicales. El tiempo de evolución tampoco ha influido sobre los hallazgos anatomopatológicos.

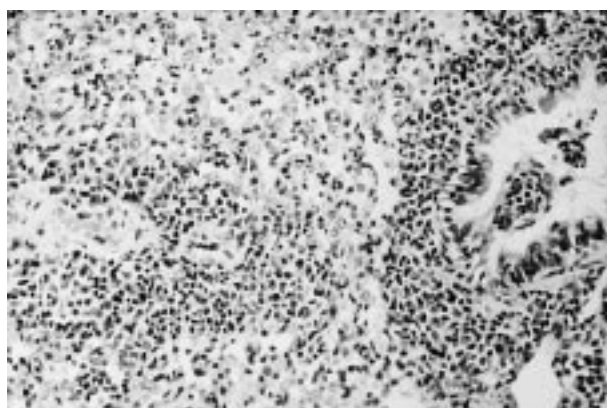
Al analizar las muestras del tejido hepático no se han observado cambios importantes ni a los 15 ni a los 60 días. No hay alteraciones en el sistema macrofágico representado por las células de Küpffer ni se ha demostrado la presencia de partículas en ninguna de las muestras. En tres casos de 15 días y en dos de 60, se han podido observar pequeños infiltrados periportales (Fig. 2) que no se han observado en ninguna de las muestras del grupo control. En el pulmón se han detectado infiltrados inflamatorios peribronquiales y perivasculares en cinco de las ocho muestras de 15 días y en tres de las ocho muestras de 60 días (Fig. 3). Estos infiltrados no se han observado en ninguna de las muestras del grupo control y estas diferencias son estadísticamente significativas, tanto a los 15 días ( $p = 0,002$ ) como a los 60 días ( $p = 0,04$ ).

### Discusión

Las partículas de desgaste son producidas en alguna medida en todas las prótesis articulares debido a las propiedades de los materiales, a la presencia de movimiento en la articulación y las diferentes interfaces. Las partículas de polietileno son generadas directamente en la articulación metal-plástico, en la interfaz entre el polietileno y en su cobertura metálica posterior,<sup>5,10</sup> o en los tornillos adyacentes, y por un tercer cuerpo de desgaste como la presencia de partículas de cemento libres en la articulación.<sup>1,17</sup> Los primeros estudios sobre la tasa de desgaste del polietileno fueron efectuados por Charnley y Cupic,<sup>6</sup>



**Figura 2.** Microfotografía de tejido hepático de una rata a la que se ha implantado partículas de polietileno 60 días antes. Se observa un pequeño infiltrado inflamatorio periportal rodeado de tejido de aspecto completamente normal. Hematoxilina-eosina, 200x.



**Figura 3.** Microfotografía del tejido pulmonar de una rata a la que se ha implantado partículas de polietileno 15 días antes. Se observa una marcada reacción inflamatoria perivascular y peribronquial. Hematoxilina-eosina, 200x.

que cuantificaron la tasa de desgaste lineal del acetábulo en 0,15 mm por año, lo que provoca la liberación de 40 a  $4 \times 10^{10}$  partículas al año.<sup>4,8</sup> Algunos factores como la disminución del peso molecular,<sup>36</sup> las condiciones de moldeado,<sup>43</sup> los procedimientos de esterilización,<sup>36</sup> las condiciones de almacenamiento<sup>15</sup> y otros factores que dependen del paciente y de la técnica quirúrgica, pueden influir sobre la tasa de desgaste y producción de partículas de polietileno.

Los primeros estudios experimentales sobre los efectos de las partículas sobre el organismo se atribuyen a Newman y Scales<sup>30</sup> que estudiaron los efectos de las partículas de polietileno de distintos tamaños sobre el hueso. Desde el primer momento se evidenciaron dos obstáculos para este tipo de estudios: la dificultad para determinar cuantitativamente el grado de reacción tisular y la dificultad para caracterizar el estímulo, es decir, el tipo de partícula.<sup>9</sup> Algunas de las propiedades de las partículas son importantes a la hora de determinar el tipo e intensidad de la reacción histológica: composición química, tamaño, forma, número y ritmo de liberación.<sup>17,27,46</sup> Los estudios de membranas de prótesis aflojadas han observado partículas de diferentes tamaños y formas.<sup>12,17,21</sup> Pazzaglia y cols.<sup>32</sup> han observado que las partículas de polietileno tenían una forma irregular pero siempre eran superiores a 3 micras. En este estudio se ha empleado una mezcla heterogénea con un amplio rango que va desde 1 hasta 100 micras.

A principios de la década de los 70, Mendes y cols.<sup>24</sup> y Walker y Bullough<sup>42</sup> identificaron partículas de polietileno en los ganglios paraórticos y en las paredes alveolares del pulmón de tres perros a los que se había implantado una prótesis de cadera. Otros autores han demostrado la presencia de partículas



de diferentes materiales en los ganglios linfáticos.<sup>2,3,18,20,23,28,37,39,40</sup> Se han descrito cambios estructurales en los ganglios con presencia de un infiltrado macrofágico alrededor de las partículas. Al examinar los ganglios del grupo control, se ha observado la presencia de sinusoides dilatados con áreas de hiperplasia sinusal, infiltrado macrofágico y algunos mastocitos aislados. Estos cambios se pueden explicar por un cierto grado de respuesta al estrés quirúrgico. Cuando se han examinado los ganglios, tanto los ilíacos como cervicales, de los animales a los que se han implantado partículas de polietileno, se ha observado la desaparición de la arquitectura normal del ganglio en forma de hiperplasia difusa. En ningún caso se han observado partículas en el interior del ganglio. Esta ausencia de partículas podría explicarse por el período de observación, relativamente corto: ocho semanas, y la dificultad de difusión de las partículas a través de los linfáticos de la rata. Estos cambios, observados tanto en los ganglios ilíacos situados en el territorio de drenaje de las extremidades posteriores como en los cervicales, situados a distancia, no pueden atribuirse a la presencia de partículas sino a la activación del sistema inmunológico de forma desconocida en la actualidad. Shea y cols.<sup>39</sup> y Lundeen y cols.<sup>22</sup> han sugerido que el examen con luz polarizada presenta algunas limitaciones en estos estudios y que deberían ser completados con microscopia electrónica y análisis elemental. Esto es especialmente importante cuando se analizan ganglios de pacientes portadores de prótesis, en los que pueden generarse partículas de tamaño inferior a 1 micra. En este estudio se conoce de antemano que las partículas más pequeñas pueden ser detectadas con técnicas de microscopia convencional.

El estudio de las vísceras en pacientes portadores de prótesis o en animales de experimentación ha recibido, hasta el momento, muy poca atención. Walker y Bullough<sup>42</sup> identificaron partículas de polietileno en el pulmón del perro; Escalas y cols.<sup>11</sup> estudiaron el efecto de 25 materiales diferentes implantados en la musculatura paravertebral del conejo. El hígado presentaba un aspecto normal, pero algunos cortes mostraban pequeños infiltrados periportales, tal como se ha podido observar en las muestras de este experimento. Los pulmones mostraban cambios inflamatorios intersticiales y algunos infiltrados peribronquiales. Recientemente, Segura Mata y cols.<sup>38</sup> han hallado partículas de polietileno y titanio en el pulmón de la rata, que previamente se habían inyectado en la tibia. Las partículas aparecen rodeadas de células gigantes y una corona de linfocitos. El examen de las muestras de tejido pulmonar ha mostrado una sorprendente respuesta inflamatoria con presencia de coronas linfocíticas peribronquiales y perivasculares. En ningún caso se ha podido detectar presencia de partículas en los alvéolos pulmonares. En el estudio de Segura Mata y cols.<sup>38</sup> las partículas habían sido inyectadas, por lo que podrían haber llegado con mayor facilidad al pulmón por vía sanguínea. La difusión hematogena de las partículas podría explicar la ausencia de reacción ganglionar en su modelo. No se conocen referencias de la inducción de perivascularitis pulmonar, por la presencia de partículas de desgaste en el organismo, ni en trabajos experimentales ni clínicos. En conclusión, las partículas de desgaste de polietileno implantadas en el hueso de la rata provocan cambios patológicos en el sistema linfático y en el pulmón. El mecanismo etiopatogénico y las consecuencias de estas alteraciones no se conocen con de-

### Bibliografía

1. **Bartel, DL; Bicknell, VL; Ithaca, MS, y Wright, TM:** The effect of conformity, thickness, and material on stresses in ultra high molecular weight components for total joint replacement. *J Bone Joint Surg*, 68A: 1041-1051, 1986.
2. **Basle, MF; Bertrand, G; Guyetant, S; Chappard, D, y Lesourd, M:** Migration of metal and polyethylene particles from articular prostheses may generate lymphadenopathy with histiocytosis. *J Biomed Mater Res*, 30: 157-163, 1996.
3. **Bauer, TW; Saltarelli, M; McMahon, JT, y Wilde, AH:** Regional dissemination of wear debris from a total knee prosthesis. A case report. *J Bone Joint Surg*, 75A: 106-111, 1993.
4. **Bigsby, RJ; Hardaker, CS, y Fisher, J:** Wear of ultra-high weight polyethylene acetabular cups in a physiological hip joint simulator in the anatomical position using bovine serum as a lubricant. *Proc Inst Mech Eng H*, 211: 265-269, 1997.
5. **Case, CP; Langkamer, VG; James, C; Palmer, MR; Kemp, AJ; Heap, PF, y Solomon, L:** Widespread dissemination of metal debris from implants. *J Bone Joint Surg*, 76B: 701-712, 1994.
6. **Charnley, J, y Cupic, Z:** The nine and ten years results of the low friction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop*, 95: 9-25, 1973.
7. **Charny, CK; Jacobowitz, G; Melamed, J; Tata, M, y Harris, MN:** Sinus histiocytosis mimicking metastatic melanoma in lymph nodes of a patient with a large joint prosthesis: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol*, 60: 128-130, 1995.
8. **Clarke, IC:** Role of ceramic implants. Design and clinical success with total hip prosthetic ceramic to ceramic bearings. *Clin Orthop*, 282: 19-30, 1992.
9. **Cohen, J:** Assay of foreign-body reaction. *J Bone Joint Surg*, 41A: 152-166, 1959.
10. **Engh, CA; Durgren, KA, y Hanes, CK:** Polyethylene wear of metal backed tibial components in total and unicompartimental knee prostheses. *J Bone Joint Surg*, 74B: 9-17, 1992.
11. **Escalas, F; Galante, J; Rostoker, W, y Coogan, P:** Biocompatibility of materials for total joint replacement. *J Biomed Mater Res*, 10: 175-195, 1976.

12. **Giné Gomà, J, y Martí Climent, E:** Aflojamiento de la prótesis total de cadera. *Rev Ortop Traumatol*, 40: 437-444, 1996.
13. **Goldring, SR; Schiller, AL; Roelke, M; Rourke, CM; O'Neill, DA, y Harris, WH:** The synovial-like membrane at the bone cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg*, 65A: 575-584, 1983.
14. **Goldring, SR; Jasty, M; Roelke, MS; Rourke, CM; Bringham, FR, y Harris, WH:** Formation of the synovial-like membrane at the bone cement interface. *Arthritis Rheum*, 29: 836-842, 1986.
15. **Gómez Barrena, E; Li, S, y Salvati, EA:** Desgaste del polietileno: Como influyen las propiedades del material. *Rev Ortop Traumatol*, 39: 472-480, 1995.
16. **Goodman, SB; Fornasier, VL, y Kei, J:** The effect of bulk versus particulate polymethylmethacrylate on bone. *Clin Orthop*, 232: 255-262, 1988.
17. **Goodman, SB, y Lindgren, L:** Polyethylene wear in knee arthroplasty. A review. *Acta Orthop Scand*, 63: 358-364, 1992.
18. **Gray, M; Talbert, ML; Talbert, WM; Bansai, M, y Hsu, A:** Changes in lymph nodes draining the sites of large prostheses. *Am J Pathol*, 13: 1050-1056, 1989.
19. **Herman, JH; Sowder, WG; Anderson, D; Apple, AM, y Hopson, CN:** Polymethylmethacrylate induced release of bone-resorbing factors. *J Bone Joint Surg*, 71A: 1530-1541, 1989.
20. **Hicks, DG; Judkins, AR; Sickel, JZ; Rosier, RN; Puzas, JE, y O'Keefe, RJ:** Granular histiocytosis of pelvic lymph nodes following total hip arthroplasty. The presence of wear debris, cytokine production and immunologically activated macrophages. *J Bone Joint Surg*, 78A: 482-496, 1996.
21. **Lee, JM; Salvati, EA; Betts, F; Di Carlo, EF; Doty, SB, y Bullough, PG:** Size of metallic and polyethylene debris particles in failed cemented total hip replacement. *J Bone Joint Surg*, 74B: 380-384, 1992.
22. **Lundeen, GA; Shea, KG; Sanderson, C; Bachus, KN, y Bloebaum, RD:** Technique for identification of submicron metal particulate from implants in histological specimens. *J Biomed Mater Res*, 43: 168-174, 1998.
23. **Margevicius, KJ; Claes, LE; Durselen, L, y Hanselmann, K:** Identification and distribution of synthetic ligament wear particles in sheep. *J Biomed Mater Res*, 31: 319-328, 1996.
24. **Mendes, DG; Walker, PS; Figarola, F, y Bullough, PG:** Total surface hip replacement in the dog. A preliminary study of local tissue reaction. *Clin Orthop*, 100: 256-264, 1974.
25. **Mirra, JM; Amstutz, HC; Matos, M, y Gold, R:** The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prostheses failure. *Clin Orthop*, 114: 221-240, 1976.
26. **Mirra, JM; Marder, RA, y Amstutz, HC:** The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop*, 170: 175-183, 1982.
27. **Mjöberg, B:** Theories of wear and loosening in hip prostheses. Wear-induced vs loosening-induced wear. A review. *Acta Orthop Scand*, 65: 361-371, 1994.
28. **Morawski, DR; Coutts, RD; Handal, EG; Luibel, FJ; Santore, RF, y Ricci, JL:** Polyethylene debris in lymph nodes after a total hip arthroplasty. A report of two cases. *J Bone Joint Surg*, 77A: 772-776, 1995.
29. **Murray, DW, y Rushton, N:** Macrophages stimulate bone resorption when they phagocytose particles. *J Bone Joint Surg*, 72B: 988-992, 1990.
30. **Newman, PH, y Scales, JT:** The suitability of polyethylene for movable weight-bearing prostheses. Report of a case of cup arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg*, 33B: 392-398, 1951.
31. **Ohlin A:** Failure of Christiansen hip. Survival analysis of 265 cases. *Acta Orthop Scand*, 61: 7-11, 1990.
32. **Pazzaglia, UE; Dell'Orbo, C, y Wilkinson, MJ:** The foreign body reaction in total hip arthroplasties. A correlated light microscopy, SEM and TEM study. *Arch Orthop Traum Surg*, 106: 209-219, 1987.
33. **Peoc'h, M; Pasquier, D; Ducros, V; Moulin, C; Bost, F; Faure, C, y Paquier, B:** Reactions granulomateuses systemiques et prothese de hanche. Deux observations anatomocliniques. *Rev Chir Orthop*, 82: 564-567, 1996.
34. **Peoc'h, M; Ducros, V; Barnoud, R; Pasquier, D; Laverriere, MH, y Pasquier, B:** Foreign body histiocytosis reaction after hip replacement with concomitant metastatic adenocarcinoma in the same lymph node. *Hum Pathol*, 29: 95-98, 1998.
35. **Radin, EL; Rubin, CT; Trasher, EL; Lanyon, LE; Crugnoia, AE; Schiller, AS; Paul, IL, y Rose, RM:** Changes in the bone cement interface after total hip replacement. *J Bone Joint Surg*, 64A: 1188-1200, 1982.
36. **Rinnac, CM; Klein, RW, y Betts, F:** Post irradiation aging of ultra high molecular weight polyethylene. *J Bone Joint Surg*, 76A: 1052-1056, 1994.
37. **Sammarco, GJ, y Tabatowski, K:** Silicone lymphadenopathy associated with failed prosthesis of the hallux: a case report and literature review. *Foot Ankle* 13: 273-276, 1992.
38. **Segura Mata, JC; Albareda Albareda, J; Castiella Muruzábal, T; Soria Navarro, J, y Seral Íñigo, F:** Respuesta biológica frente a partículas de polietileno y titanio. Estudio experimental en ratas utilizando técnicas inmunohistoquímicas. *Rev Ortop Traumatol*, 3: 232-238, 1999.
39. **Shea, KG; Bloebaum, RD; Avent, JM; Birk, T, y Samuelson, KA:** Analysis of lymph nodes for polyethylene particles in patients who have had a primary joint replacement. *J Bone Joint Surg*, 78A: 497-504, 1996.
40. **Shinto, Y; Uchida, A; Yoshikawa, H; Araki, N; Kato, T, y Ono, K:** Inguinal lymphadenopathy due to metal release from a prosthesis. A case report. *J Bone Joint Surg*, 75B: 266-269, 1993.
41. **Sloof, TJ:** The influence of acrylic cement. *Acta Orthop Scand*, 42: 465-481, 1971.
42. **Walker, PS, y Bullough, PG:** The effects of friction and wear in artificial joints. *Orthop Clin North Am*, 4: 275-293, 1973.
43. **Wang, XY, y Salovey, R:** Melting of ultra high molecular weight polyethylene. *J Applied Poly Sci*, 34: 593-599, 1987.
44. **Williams, JD; Czop, JK, y Austen, KF:** Release of leukotrienes by human monocytes on stimulation of their phagocytic receptor for particulate activators. *J Immunol*, 132: 3034-3040, 1984.
45. **Willert, HG; Ludwig, J, y Semlitsch, M:** Reaction of bone to methylmethacrylate after hip arthroplasty. A long term gross, light microscopic and scanning electron study. *J Bone Joint Surg*, 56A: 1368-1382, 1974.
46. **Willert, HG, y Semlitsch, M:** Reaction of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res*, 11: 157-164, 1977.