

**ESTUDIO DEL EFECTO DEL CEMENTO ÓSEO
SOBRE EL HUESO TRAS LA REPLECCIÓN DE LA
CAVIDAD MEDULAR FEMORAL EN CONEJOS**

**VALORACIÓN MEDIANTE GAMMAGRAFÍA, HISTOLOGÍA Y
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE RETRODISPERSIÓN**

PEDRO FONTECHA UMAÑA

DIRECTOR: Dr. JORDI FRANCH

**TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE VETERINARIA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
ENERO 2006**

Memoria presentada por el Licenciado en
Veterinaria Pedro Fontecha Umaña para optar al
Grado de Doctor en Veterinaria

Facultad de Veterinaria
Universidad Autónoma de Barcelona
Enero de 2006

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jordi Franch, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía Animales de la Universidad Autónoma de Barcelona por todo el tiempo y trabajo dedicados a este estudio, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo y por compartirme sus conocimientos. Por su inmensa confianza y su gran amistad.

A la Dra. Maria Cristina Manzanares, Profesora Titular del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad de Barcelona, así como a todo su equipo por su inestimable colaboración para llevar a cabo este trabajo.

Al Dr. Ramón Fontarnau, Anna Domínguez y Eva Prats del Servicio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Universidad de Barcelona y a todo el equipo por su gran ayuda durante las sesiones de microscopía electrónica.

Al Dr. Toni Ramis, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía Animales de la Universidad Autónoma de Barcelona por su orientación y colaboración en la observación de las muestras histológicas de este estudio.

A la Dra. Kelly Anzola, Directora del Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica Reina Sofía de Bogotá, Colombia, por su colaboración, contribución e interés durante el desarrollo de las sesiones gammagráficas. Por su paciencia.

Al Dr. Pedro G. Jaramillo, Presidente de la Fundación Colombiana del Perro Guía, quien colaboró en mis estudios de doctorado y siempre me brindo su ayuda incondicional.

A mi familia, amigos y todos aquellos que de una manera u otra contribuyeron para hacer posible la realización de este trabajo.

ANEXO.

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

- Lámina IV.1. Método quirúrgico.
- Lámina IV.2. Particularidades anatómicas del fémur del conejo y su implicación en el fresado intramedular a través del surco intertrocantérico
- Lámina IV.3. Representación en un modelo óseo de la técnica de cementado del fémur y detalle de la interfase cemento-hueso
- Lámina IV.4. Método gammagráfico
- Lámina IV.5. Método de microscopía electrónica de retrodispersión (m.e.r.)
- Lámina IV.6. Método de interpretación de las imágenes de m.e.r.
- Lámina V.7. Imágenes gammagráficas: basal, 24 horas y una semana tras la cirugía.
- Lámina V.8. Imágenes gammagráficas: 3, 7 y 15 semanas tras la cirugía
- Lámina V.9. Imágenes de m.e.r. tras 24 horas de la cirugía. Grupo no cementado.
- Lámina V.10. Imágenes de m.e.r. tras 24 horas de la cirugía. Grupo cementado
- Lámina V.11. Imágenes de m.e.r. tras 1 semanas de la cirugía. Grupo no cementado.
- Lámina V.11. Imágenes de m.e.r. tras 1 semana de la cirugía. Grupo cementado.
- Lámina V.13. Imágenes de m.e.r. tras 3 semanas de la cirugía. Grupo no cementado.
- Lámina V.14. Imágenes de m.e.r. tras 3 semanas de la cirugía. Grupo cementado
- Lámina V.15. Imágenes de m.e.r. tras 7 semanas de la cirugía. Grupo no cementado.
- Lámina V.16. Imágenes de m.e.r. tras 7 semanas de la cirugía. Grupo Cementado
- Lámina V.17. Imágenes de m.e.r. tras 15 semanas de la cirugía. Grupo no cementado
- Lámina V.18. Imágenes de m.e.r. tras 15 semanas de la cirugía. Grupo cementado
- Lámina V.19. Grado de replección de la cavidad medular. Grupo cementado
- Lámina V.20. Imágenes histológicas tras 24 horas de la cirugía. Grupo no cementado
- Lámina V.21. Imágenes histológicas tras 24 horas de la cirugía. Grupo cementado
- Lámina V.22. Imágenes histológicas tras 1 semana de la cirugía. Grupo no cementado

Lámina V.23. Imágenes histológicas tras 1 semana de la cirugía. Grupo cementado

Lámina V.24. Imágenes histológicas tras 3 semanas de la cirugía. Grupo no cementado

Lámina V.25. Imágenes histológicas tras 3 semanas de la cirugía. Grupo cementado

Lámina V.26. Imágenes histológicas tras 7 semanas de la cirugía. Grupo no cementado

Lámina V.27. Imágenes histológicas tras 7 semanas de la cirugía. Grupo cementado

Lámina V.28. Imágenes histológicas tras 15 semanas de la cirugía. Grupo no cementado

Lámina V.29. Imágenes histológicas tras 15 semanas de la cirugía. Grupo cementado

Fotografía Inicio de capítulo II. Revisión Bibliográfica: Reproducido de : Textbook of the Small Animal Orthopaedics. Cap. 44. Lippincott Company. 1985

**ESTUDIO DEL EFECTO DEL CEMENTO ÓSEO
SOBRE EL HUESO TRAS LA REPLECCIÓN DE LA
CAVIDAD MEDULAR FEMORAL EN CONEJOS**

**VALORACIÓN MEDIANTE GAMMAGRAFÍA, HISTOLOGÍA
Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE RETRODISPERSIÓN**

PEDRO FONTECHA UMAÑA

**TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE VETERINARIA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
BELLATERRA, MARZO 2006**

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN	2
II.- REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....	4
II.1. Prótesis de cadera	4
II.1.1. Historia de las prótesis de cadera	4
II.1.2. Prótesis de cadera cementadas y no cementadas	7
II.2. El cemento óseo	10
II.2.1. Historia del cemento óseo.....	10
II.2.2. Efectos del cemento óseo sobre el hueso	11
II.3. Fresado Intramedular.....	14
II.3.1. Osteonecrosis térmica	15
II.3.2. Lesión vascular ósea	16
II.3.3. Otros mecanismos de lesión ósea	16
II.4. Métodos de evaluación ósea utilizados en este estudio	17
II.4.1. Gammagrafía ósea	17
II.4.2. Microscopía electrónica de retrodispersión.....	21
II.4.3. Histología ósea	22
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	25
III.1. Planteamiento del problema	25
III.2. Hipótesis de Trabajo	25
III.3. Objetivos	26
IV.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
IV.1. Material y método quirúrgico.	28
IV.2. Material y método gammagráfico.	33
IV.3. Material y método de microscopía electrónica de retrodispersión	37
IV.4. Material y método histológico	39
V.- RESULTADOS.....	43
V.1. Resultados quirúrgicos	43
V.2. Resultados gammagráficos	44
V.3. Resultados de microscopía electrónica de retrodispersión	53
V.4. Resultados Histológicos	71
VI.- DISCUSIÓN	87
VII.- CONCLUSIONES	112
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	115

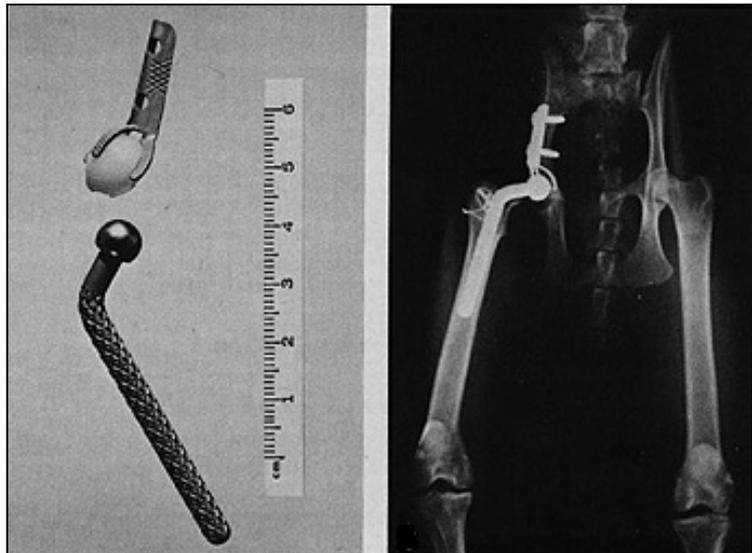
I. INTRODUCCIÓN



I.- INTRODUCCIÓN

El desarrollo y aplicación clínica de las prótesis de cadera para tratar procesos degenerativos incapacitantes de la articulación coxofemoral ha mejorado determinantemente la calidad de vida de muchos pacientes a lo largo de los últimos 50 años. Sin embargo y a pesar de sus innegables beneficios, la sustitución protésica de la cadera no está exenta de complicaciones vinculadas tanto al diseño y materiales utilizados para los implantes como al sistema de fijación. Clásicamente, el método para fijar los componentes protésicos se ha fundamentado en la utilización de cementos a base principalmente de polimetilmetacrilato (prótesis cementadas) frente a las que se fijan gracias a una interacción biológica (osteointegración) entre el hueso receptor y la superficie del implante (prótesis no cementadas). Las prótesis cementadas son las que se han empleado con mayor frecuencia, sin embargo, los efectos colaterales del cemento óseo utilizado para fijar las prótesis articulares y su "osteointeracción" tras la implantación de los componentes de las mismas, han sido y continúan siendo un tema de controversia. Muchos estudios señalan que dichos efectos tienen un papel determinante en la futura pérdida aséptica del implante, especialmente en lo que respecta al componente femoral de las prótesis de cadera¹²⁷. Sin embargo, otros autores aseguran que estos efectos son transitorios y a la larga tienen menor repercusión sobre la futura viabilidad biomecánica⁹³. Estas diferencias han conducido a la realización de diversos estudios comparativos los cuales han demostrado que las probabilidades de pérdida aséptica de los implantes son mayores en las prótesis cementadas frente a las no cementadas, al menos en lo que respecta a prótesis de cadera^{89,162}. Esto pone de manifiesto que quizás dentro de los muchos factores que pueden afectar la viabilidad de las prótesis, el cemento óseo sea el punto frágil de las prótesis cementadas. Para valorar los efectos que el cemento óseo puede generar sobre el hueso que lo alberga y la manera en la que dicho hueso responde a la cementación nos hemos planteado el presente estudio experimental. Entre las distintas técnicas de valoración ósea, la gammagrafía, la histología y la microscopía electrónica de retrodispersión brindan una información de alto valor científico especialmente cuando se pretende evaluar la respuesta metabólica del hueso cementado y los fenómenos ultraestructurales que tienen lugar en la interfase hueso-cemento, siendo consideradas por ello, como los métodos de elección para este tipo de estudios^{2, 52,54,89,133,138,162}.

II. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA



II.- REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

II.1. Prótesis de cadera

II.1.1. Historia de las prótesis de cadera

En el lenguaje actual médico la palabra “prótesis” indica una pieza añadida: la prótesis ortopédica sustituye a una articulación o a un miembro y es llamada prótesis articular o endoprótesis, cuando el cirujano tras la resección de una articulación coloca material sintético que puede reemplazar los dos extremos óseos articulares para reproducir el movimiento de la articulación³⁹.

La utilización de la palabra prótesis aparece a mediados del siglo XVII, en 1658, con Thévenin y en el 1698 con Le Clerc. Pierre Dionis empleó el término en sus “Cursos de operaciones de cirugía demostrativa en el Jardín Real” en el año 1672³⁹. La introducción de un material en el interior del cuerpo, bajo los músculos y la piel resuturada, no parece darse hasta mediados del siglo XIX y de manera aislada vistos los riesgos de infección (por ejemplo pequeños clavos, pequeños tornillos).

La verdadera historia de las prótesis de cadera comienza en abril de 1890, en el marco del congreso internacional de Berlín, donde Themistokles Gluck presentó sus prótesis articulares de cadera, rodilla y hombro en marfil, fijadas con un cemento compuesto de yeso y piedra pómez y tras la resección de los extremos articulares en sus primeras operaciones⁵¹.

Gluck utilizó el marfil, que en esa época parecía ser un material ideal en traumatología, en forma de clavo para reducir una fractura. Las diferentes piezas en marfil de estas prótesis presentaban unos pequeños orificios en los cuales Gluck imaginaba que el hueso se iba a depositar. Sin embargo, él refuerza el montaje con tornillos y un cemento (yeso y piedra pómez)⁵⁰.

Willart, de la universidad de Pensilvania, vio operar a Gluck y no creyó en el futuro de estas prótesis puesto que algunas de ellas incluso llegaban a salir a través de la piel¹⁸⁰.

En 1894, Jules Péan, de París, presentó a la academia de medicina un enfermo con una prótesis de hombro de platino e iridio, con un cemento de su misma composición y que era

funcional. Péan también logró colocar otras prótesis en diversas articulaciones¹²⁸. Sin embargo, no presentó ningún caso con buenos resultados ni siquiera al cabo de tres años de haber practicado las intervenciones. En 1900, Delbet, también de París, el creador de una técnica de atornillamiento de fracturas de cuello de fémur (con ayuda de los rayos X), se interesó por los prototipos de prótesis de caucho.

Durante el periodo 1900-1920 sólo se hicieron intentos con marfil, madera, caucho, plata, cuero, etc. que nunca funcionaron. En esos años, entre la cabeza del fémur y el acetábulo incongruentes y dolorosos se realizaron artroplastias modeladoras se fascia lata; y mediante raspas, los cirujanos moldeaban y redondeaban la cabeza del fémur para adaptarla al acetábulo. Seguidamente, interponían un fragmento de aponeurosis proveniente de la fascia lata para obtener un deslizamiento entre las dos superficies óseas donde debía desarrollarse un fibrocartilago, que aportaría una cierta mejoría a la situación clínica inicial³⁹.

Smith-Petersen, de Boston, utilizando su vía de abordaje anterior a la cadera, desarrolló, a partir de 1923, los moldes de artroplastia para recubrir la cabeza del fémur disminuida de volumen mediante una raspa acampanada. Smith-Petersen, entre 1923 y 1925 empleó los moldes de artroplastia en cristal que retiraba en uno o dos años esperando obtener bajo el molde de cristal, un cartilago moldeado de la cabeza femoral¹⁵⁸.

Smith-Petersen, a través de su dentista John Kooke, conoció los resultados de Vénable y Stuck, acerca de la buena tolerancia del vitalium, nombre dado a la aleación de cromo-cobalto-molibdeno¹⁷⁷. Smith-Petersen utilizó entonces los moldes de artroplastia en vitalium que retiraba aproximadamente a los dos años, pero que después dejaría de manera definitiva, tratándose ya entonces de una prótesis propiamente dicha, la denominada "cúpula de Smith-Petersen".

En la década 1940-1950, aparecen las primeras verdaderas prótesis femorales tal y como las conocemos actualmente. Se trataba de unas prótesis articulares de cadera unipolares, en las que sólo la parte femoral de la articulación era reemplazada.

En 1939, Harold Bohlman inventa una prótesis femoral cefálica en cromo-cobalto fijada al cuello femoral por un clavo metálico con pestañas. Un año más tarde, él mismo fabricó conjuntamente con Moore, la primera gran prótesis con buenos resultados clínicos. En 1943

presentó con éxito la aplicación de este modelo para reemplazar la cabeza y un cuello femoral afectados por un tumor en un niño¹¹¹.

En mayo de 1946, los hermanos Jean y Robert Judet, ponen a punto una prótesis de cabeza femoral en metacrilato de metilo más conocido como plexiglás con G. Crépin y A. Rigault⁷⁸. La cabeza femoral en acrílico de Judet fue fijada mediante un pivote metálico que atravesaba de lado a lado el cuello femoral. Esta prótesis que fue muy empleada de 1947 a 1950 fue poco a poco abandonada a pesar de sus brillantes resultados debido a las partículas de desgaste del acrílico. Sin embargo se seguían detectando personas portadoras de esta prótesis con una evolución de más de 50 años⁷⁸.

Austin Moore, además de su prótesis única de 1940, dará en 1950 su nombre a una nueva prótesis femoral metálica. El cuello y la cabeza del fémur son retirados y la cabeza es reemplazada por una de vitalium que es seguida de un cuello y un vástago que se bloquea dentro de la diáfisis del fémur, de ahí el nombre de prótesis autobloqueable. Moore operó en seis años 153 personas con fractura de cuello femoral obteniendo resultados satisfactorios¹⁰⁹. La prótesis de Moore todavía se utiliza como prótesis de rescate de colocación rápida, utilizando una cabeza metálica de dimensiones idénticas a la cabeza retirada.

En 1950, aparecen las primeras prótesis de cadera no cementadas. La idea proviene de colocar una cúpula similar a la de Smith-Petersen fijada en el cótilo asociándole una prótesis que sustituye la cabeza de fémur, también en metal. La idea original es realmente admirable y se debe a Philip Wiles del hospital de Middlesex de Londres, que implantó, en 1938, probablemente la primera prótesis total de cadera no cementada¹⁷⁹. La prótesis de Wiles era de acero inoxidable con una pieza en el cótilo atornillada y una pieza femoral acerrojada a través del cuello. Wiles realizó seis intervenciones con resultados mediocres difíciles de establecer puesto que todas las radiografías fueron destruidas durante la guerra. Pero en 1951 una paciente operada trece años antes, aún caminaba con una de estas prótesis aunque el material estaba ya en mal estado.

En la década de 1960 se comienza a utilizar el cemento polimetilmetacrilato para la fijación de prótesis. Esta resina acrílica fue utilizada durante mucho tiempo por los dentistas. A las vez que Haboush⁶¹, en 1959, Charnley implanta la prótesis de Moore asegurando la fijación con polimetilmetacrilato^{19,186}. El realiza la primera prótesis total cementada utilizando la cabeza

de una prótesis femoral de Moore dentro de un cótilo de teflón, antes de elegir una cúpula en polietileno plástico de alto peso molecular. Además de esta magnífica mejora, Charnley estudia las dimensiones de la cabeza de la prótesis para lograr una prótesis de baja fricción¹⁸⁴. Él mismo define una cabeza de prótesis de fémur ideal de 7/8 de pulgada (22,25 mm) y rediseña el vástago medular para la prótesis femoral^{31,118}.

En 1962 Charnley logra su prótesis definitiva con un fémur de metal en un cótilo de polietileno de alto peso molecular, cabeza de 22 mm y las dos piezas fijadas por cemento polimetilmetacrilato. Esta prótesis se coloca actualmente con gran éxito¹⁸⁴.

Desde entonces, el principio de la prótesis de Charnley se mantiene vigente salvo algunas variaciones principalmente en los materiales de fabricación y de fijación. Sin embargo, con los años (década de los ochenta) se fueron presentando pérdidas asépticas de los componentes tanto femoral como acetabular y se sospechó que el cemento podría ser causante de ello. Por ello, se comenzaron a diseñar prótesis no cementadas que buscan evitar los efectos negativos atribuidos al polimetilmetacrilato de las prótesis cementadas. Pero las mismas prótesis no cementadas no son del todo exitosas y siempre es necesario estudiar todas las variables, tanto del paciente como del procedimiento en sí, que pueden llevar a un fracaso de la prótesis y así seleccionar la más adecuada según cada caso¹⁴⁷.

En 1973, Domingo-Pech realizó estudios experimentales en perros utilizando una prótesis invertida, la cual constaba de una cabeza unida a una placa metálica fijada en la meseta cotiloidea (para lo cual era necesaria la exéresis del cótilo) y de un cótilo semiesférico unido al vástago femoral. Tras algunas variaciones sobre el modelo inicial, el autor señala que aunque se modificó radicalmente la forma anatómica de la cadera, la funcionalidad de la misma se mantuvo, puesto que algunos de estos perros llevaron una vida normal tras la implantación de dicha prótesis²⁸.

II.1.2. Prótesis de cadera cementadas y no cementadas

A la hora de elegir el implante que reemplazará una cadera humana o animal, es fundamental tener en cuenta que el objetivo a conseguir es mejorar significativamente la calidad de vida del paciente. Desde la prótesis de Charnley en la década de 1960, se han diseñado

muchos tipos diferentes de prótesis que implican la utilización de cemento acrílico de polimetilmetacrilato como método de anclaje o fijación de los componentes. Ya en la década de 1980, la pérdida de implantes cementados en pacientes jóvenes o físicamente activos comenzó a presentarse con relativa frecuencia, culpando al cemento de dicho fenómeno atribuido principalmente (por aquel entonces) a la osteólisis causada por su reacción exotérmica⁷⁷. Ya que el problema se concentraba en la interfase cemento-hueso, se pensó en diseñar prótesis que no necesitaran cemento para su fijación. De este modo se introdujeron las prótesis de cadera no cementadas, que desde sus principios mostraron buenos resultados, tanto así que muchos cirujanos han sugerido que deben ser la opción a escoger, más aún en aquellos pacientes jóvenes y muy activos¹⁴⁷. Se han realizado muchos estudios comparativos, y la mayoría de ellos demuestra que la prótesis no cementada ofrece mejores resultados en lo referente a la viabilidad del implante y el confort del paciente, ya que en general requieren menor número de reintervenciones médicas^{147,160}.

Actualmente las publicaciones en su mayoría no señalan diferencias significativas en la respuesta a largo plazo entre las prótesis de cadera cementadas y no cementadas^{15,36}. Sin embargo, las prótesis no cementadas han sido asociadas con un mayor grado de dolor³⁰, presencia de estrés de protección⁶⁴ y fracturas peri-prótésicas.

Con respecto a las fracturas periprotésicas femorales siguientes a la hemiartroplastia, la incidencia de esta complicación permanece en gran parte desconocida. Tower y Beals¹⁷² realizaron un análisis retrospectivo de 93 fracturas alrededor de prótesis femorales. Encontraron que el 7% ocurre en asociación con prótesis no cementadas de Austin-Moore. Khan y cols. (2002) señalaron la aparición de tres fracturas iatrogénicas femorales (2.5%) asociadas a la implantación de la prótesis de Austin-Moore no cementadas.

Por otro lado, dentro de las desventajas de las prótesis cementadas varios autores han señalado la respuesta granulomatosa a los fragmentos de polimetilmetacrilato y polietileno que pueden ocasionar osteólisis, lo cual puede ocurrir en presencia o ausencia de pérdida de la prótesis⁷⁰. La destrucción dramática característica causada por la respuesta del hueso al cemento, ocasiona gran ansiedad entre los cirujanos que utilizan prótesis cementadas, induciéndolos a la implantación de prótesis no cementadas¹⁴⁷.

En medicina veterinaria, la historia de las prótesis de cadera es más bien limitada. Quizás el primer modelo de prótesis utilizada en perros fue la prótesis canina de Richards II, desarrollada aproximadamente en el año 1974, que inicialmente fue diseñada para el ser humano pero que se utilizó en algunos perros de gran tamaño. Sin embargo, el rango de movilidad articular que permitía esta prótesis era bastante limitado. Este primer diseño fue sólo experimental, pero aún así se utilizó clínicamente en un pequeño grupo de animales⁶⁶. El nuevo modelo de prótesis de Richards II fue hecho con medidas más ajustadas a los perros y con un diseño modificado. Esta prótesis se fabricó en varios tamaños y sus resultados clínicos fueron publicados a partir de los años setenta⁹¹. En los años ochenta ya se encuentran publicaciones de estudios retrospectivos los cuales señalaron unos buenos resultados en un 85-95% de los casos¹²¹. En 1990 Biomedtrix[®] desarrolló una prótesis total modular cementada con destacables ventajas sobre los modelos anteriores en los cuales la cabeza era fija. Estas ventajas se deben a que la prótesis modular permite una adaptación intraquirúrgica del tamaño y la longitud del cuello femoral ya que existen varios tamaños ajustables entre sí¹²². Se han diseñado otros modelos de prótesis modulares que recientemente comienzan a ser utilizadas con éxito^{8,83}

Por otro lado, la evolución de las prótesis no cementadas en perros ha sido muy similar a la de personas. Los primeros estudios publicados de prótesis no cementadas en perros datan de 1957⁵³. Algunos trabajos con prótesis no cementadas en investigaciones con perros fueron publicadas en la década de 1980-1990, con resultados alentadores a corto plazo tanto clínica como radiológicamente²⁶. Actualmente se encuentran disponibles varios modelos de prótesis no cementadas de diferentes casas comerciales que día a día van logrando mayor popularidad entre los cirujanos veterinarios. Estudios clínicos realizados con este tipo de prótesis señalan un excelente resultado a corto y largo plazo¹⁰².

No se han localizados estudios comparativos de prótesis cementadas frente a no cementadas en medicina veterinaria que permitan establecer un criterio más cercano sobre las ventajas y desventajas de la utilización de cada una de ellas en esta especie. Sin embargo, se puede establecer una comparación en base a los resultados publicados por algunos autores. Olmstead en 1983¹²¹, realizó un estudio con prótesis de cadera no cementadas estableciendo un 95% de éxito en sus casos. Igualmente, los resultados clínicos obtenidos con prótesis cementadas por Font⁴⁰ señalan un 89% de éxito a medio plazo, indicando que los problemas más frecuentes fueron las luxaciones y las fracturas de fémur. Por su parte, Montavon señaló

que cerca de 3000 perros tratados con la prótesis no cementada de Zurich por casi 100 cirujanos y con más de 10 años de seguimiento, ha permitido constatar que se ha logrado el objetivo de conseguir una prótesis estable inmediata y definitiva con un procedimiento clínico aceptable. Sin embargo algunas de las mejoras de la técnica son muy recientes y necesitan un mayor seguimiento¹⁰⁸. Del mismo modo, el éxito mencionado en el trabajo de Marcellin-Little y cols.¹⁰¹ con prótesis no cementadas de Biomedtrix® en 50 casos fue de 87% al cabo de 6 años post cirugía, indicando como problema más frecuente, la infartación del canal femoral. Sin embargo, aunque en medicina humana, la presentación de fracturas femorales es una complicación importante de las prótesis no cementadas, este estudio no indicó la presentación de fracturas femorales en estos perros.

II.2. El cemento óseo

II.2.1. Historia del cemento óseo

El cemento óseo acrílico se desarrolló a partir de la síntesis de resinas derivadas del ácido acrílico. El autofraguado ocurre cuando un monómero líquido es adicionado a una resina acrílica en polvo, creando una pasta moldeable. En la década de 1930-1940, uno de los componentes acrílicos fue sustituido por vulcanita para uso dental. Años más tarde, se llegó al desarrollo del polimetilmetacrilato (PMMA), el cual era rutinariamente usado en odontología, así como en cráneo-plastias realizadas por neurocirujanos durante la segunda Guerra Mundial¹⁸¹. Este avance ortopédico iniciado por Smith para Sir John Charnley en la década de 1950-1960 condujo a su utilización para la fijación de prótesis de cabeza femoral en la década de 1960-1970. Fue así como el PMMA se estableció como la herramienta de fijación más común en cirugía de reemplazo articular⁶⁰. La polimerización del PMMA es una reacción de tipo exotérmico que da como resultado una sustancia pastosa que se autofragua en un corto periodo de tiempo. En la actualidad, existe una gran variedad de presentaciones comerciales de cementos acrílicos de PMMA. Cada una de estas presentaciones contiene por separado una parte en polvo y un líquido, que son esterilizados por radiación gamma y ultrafiltración. El mayor constituyente de la parte en polvo es el PMMA, mientras que la parte líquida contiene la subunidad del monómero metilmetacrilato (MMA). Otros componentes incluyen sustancias químicas que producen la reacción de polimerización, generalmente el peróxido de benzol, y sustancias radiopacas bien sea sulfato de bario o dióxido de zirconio (tabla II.1)

Tabla II.1 Presentaciones Comerciales de Cementos Óseos PMMA

Cemento óseo	Polvo	Líquido
Simplex P	PMMA (15%); copolímero de MMA-estireno (75%); BaSO ₄ (10%)	MMA monómero (97,4%); N,N-dimetil-p-toluidina(2,6%); hidroquinona(75 ppm)
Dough	PMMA (89,25%); BaSO ₄ (10%); peróxido de benzol (0,75%)	MMA monómero (97,25%); N,N-dimetil-p-toluidina(2,75%); hidroquinona(75 ppm)
LVC	PMMA (89,25%); BaSO ₄ (10%); peróxido de benzol (0,75%)	MMA monómero (97,25%); N,N-dimetil-p-toluidina(2,75%); hidroquinona(75 ppm)
Polacos R	MMA+Clorofila (84%); dióxido de zirconio (1%); peróxido de benzol (15%)	MMA+hidroquinona(96%); N,N-dimetil-p-toluidina (2%); clorofila (25)

El componente líquido contiene hidroquinona, la cual previene la polimerización prematura causada por el calor o la luz. La dimetil-p-toluidina se incluye para controlar la temperatura de fraguado. Los agentes colorantes como el azul de metileno y la clorofila son adicionados para facilitar la identificación del cemento “*in vivo*”. Otras presentaciones incluyen la adición de antibióticos termoestables, dentro de los cuales el más utilizado es la gentamicina^{103,115}. Las diferencias en lo referente a las propiedades de algunos cementos pueden ser debidas a la variación en la composición del mismo. Sin embargo, muchos de estos componentes han sido señalados como responsables de la variabilidad en la resistencia del cemento. Por otro lado, cuando la mezcla del cemento no es la adecuada, puede quedar polvo o monómero libre, lo cual parece estar relacionado con huecos o vacíos que producen debilidad del cemento. Por esta razón existen diferentes técnicas de mezclado y colocación del cemento, especialmente en lo que respecta al canal medular femoral (p.ej. llenado retrogrado del canal, presurización del cemento, etc^{7,68}

II.2.2. Efectos del cemento óseo sobre el hueso

Desde sus inicios, el uso del PMMA como método de fijación de los componentes de las prótesis ha sido relacionado con efectos adversos sobre el paciente. Se ha hablado entre otras de toxicidad, reacciones anafilácticas y dermatitis de contacto en los cirujanos¹¹. Lo cierto es que

el componente monómero del PMMA es un líquido lipofílico, inflamatorio y volátil que puede llegar a tener efectos locales o sistémicos. Estos efectos pueden presentarse cuando hay liberación de esta sustancia durante el proceso de fraguado. También, se ha observado una correlación entre vasodilatación e hipotensión durante la implantación del cemento óseo. Otros efectos sistémicos incluyen inhibición de la respiración y daño celular a nivel hepático, pulmonar y renal³⁷. Los efectos en el sistema cardiovascular también fueron evaluados con cambios en el flujo de salida cardíaco durante la cementación de vástagos femorales. Estos cambios también pueden obedecer a la producción de embolias grasas durante el procedimiento^{16,79}. Sin embargo, la cantidad de monómero liberado una vez ha fraguado el PMMA es insignificante durante la vida del implante¹⁵³

Los efectos locales del monómero MMA inicialmente eran desconocidos. Los estudios iniciales se encaminaron a evaluar la generación de temperatura durante la polimerización. Observaron que a temperaturas mayores de 56 °C, se producía una desnaturalización de las proteínas y daño en los tejidos y en el hueso, por lo cual se indicó que esta osteonecrosis producía por daño en el hueso a nivel de la interfase, conducía al desprendimiento del implante. Por otro lado, muchos estudios "*in vitro*" encaminados a medir la temperatura alcanzada durante el proceso de polimerización mostraron gran variabilidad, con temperaturas que iban desde temperatura ambiente hasta 100 °C, demostrando que esta variabilidad obedecía al diseño propio de los experimentos. Otros estudios "*in vivo*" en los que se calculó la temperatura en la interfase cemento-hueso, reportaron que la máxima temperatura alcanzada era de 48 °C. Estudios realizados posteriormente concluyeron que el calor generado durante la polimerización no es la causa primaria de la necrosis ósea^{52,169}.

Actualmente se acepta que el daño óseo temprano a nivel de la interfase cemento-hueso es debido a los efectos químicos del PMMA, así como al traumatismo propio de la preparación del hueso para recibir el implante (fresado intramedular). El traumatismo quirúrgico por sí solo puede causar una intensa remodelación ósea durante las primeras fases post-operatorias³³.

Por otra parte, la solubilidad del monómero es baja por lo cual es poca la cantidad que se absorbe a nivel sistémico. La mayoría del monómero permanece en la interfase y se difunde hacia los tejidos locales. Este monómero no polimerizado es altamente citotóxico. La reacción local sumada al traumatismo mecánico de la preparación del hueso, confluyen para producir una zona de necrosis en la interfase cemento-hueso¹³⁶.

Estudios mas recientes han evaluado de forma detallada la respuesta local al PMMA y se ha observado que la reacción del tejido es similar a una reacción a cuerpo extraño⁵². En animales se observa una formación de tejido fibroso denso que encapsula el cemento y que está constituido por fibroblastos, células gigantes multinucleadas y macrófagos²². Esta respuesta celular también ha sido señalada como causante de daño tisular y lisis ósea, ocasionando la pérdida del implante^{45,133}. En estudios en los cuales se ha puesto partículas libres de cemento óseo, este se ha asociado con grandes áreas de resorción ósea y osteólisis en la interfase cemento-hueso¹⁸². Así mismo, las partículas de desgaste originadas desde las prótesis articulares son consideradas como un factor determinante en la resorción ósea y la pérdida aséptica de los componentes. Estas partículas han sido aisladas del tejido granulomatoso recuperado durante las cirugías de reintervención de prótesis. Son partículas fagocitables que tienen el potencial de generar una respuesta inflamatoria y estimular la producción de citoquinas tales como la interleucina-6, prostaglandina E2 y el factor de necrosis tumoral alfa, con conocida capacidad para activar la resorción ósea por parte de los osteoclastos. Estas partículas también pueden inhibir la diferenciación de los osteoblastos y afectar su metabolismo⁹⁶.

Otras investigaciones también han vinculado los mediadores de la inflamación tales como las prostaglandinas y las citoquinas, con el daño a nivel de la interfase⁸². Pero otros estudios demostraron que no existen diferencias significativas en el porcentaje de células que expresan citoquinas cuando se comparan tejidos osteolíticos y no osteolíticos⁵, así como tampoco se detectaron cambios significativos entre los valores de interleucinas en pacientes con prótesis cementadas comparados con no cementadas⁵⁷.

Por otro lado, también se ha reportado la hipertrofia de la cortical ósea como respuesta al bloqueo total de la irrigación sanguínea centromedular por el PMMA o por cualquier otro material que ocupe el canal medular¹²⁴. Pero el mecanismo biológico por el cual se produce la hipertrofia cortical parece no estar totalmente definido. Se han sugerido muchas explicaciones dentro de las cuales se incluyen: éstasis venoso o edema¹⁴⁴, proliferación de vasos, compresión del hueso desde la médula durante el fresado¹⁸⁶, y otros factores mecánicos¹⁰⁰. Sin embargo, algunos autores afirman que este proceso, considerado como respuesta normal del hueso, puede verse disminuido o inhibido por el calor generado durante la polimerización y los efectos citotóxicos del monómero⁸⁴. Diversos estudios han reflejado que tras un año de implantación del PMMA, la cortical ósea puede mostrar necrosis que podría estar relacionada a la alta

temperatura de reacción exotérmica y a la liberación de monómeros de metacrilato tóxicos durante la polimerización, que ocasionan una osteonecrosis más extensa y una inhibición de la remodelación ósea^{75,100,168}

II.3. Fresado Intramedular

Como se señaló anteriormente, el fresado intramedular necesario para la implantación del vástago femoral de las prótesis de cadera, produce una serie de lesiones sobre el tejido óseo motivadas por efectos térmicos y mecánicos. En 1940, Küntscher introduce el concepto de enclavamiento intramedular como método de fijación interna para las fracturas de huesos largos⁸⁶. Posteriormente, en 1962, él mismo desarrolla técnicas de fresado intramedular para proporcionar mayor estabilidad al método de fijación, así como para facilitar la inserción del clavo^{4,85}. Desde entonces la fijación intramedular, sumada a la técnica de fresado ha sido ampliamente aceptada siendo uno de los métodos de elección para el tratamiento de fracturas de huesos largos tanto en medicina humana^{13,131} como veterinaria¹⁶³. Sin embargo, y a pesar de la constante evolución y mejora que ha experimentado esta técnica, con la introducción de nuevos materiales o con el desarrollo de nuevos conceptos biomecánicos (clavos cerrojados, clavos elongadores, etc.) la lesión de las estructuras vasculares intramedulares con mayor o menor grado de fresado intramedular es un aspecto inherente al uso de estos implantes. Los estudios microangiográficos realizados han demostrado que las estructuras vasculares intramedulares y por tanto, la viabilidad vascular del hueso suele recuperarse en una o dos semanas, siempre que no se produzca una completa obliteración de la cavidad medular con el implante metálico¹⁴¹. Pero por otro lado, el grado de fresado que se produce con la preparación quirúrgica de la cavidad medular femoral para su posterior cementación es mucho más intenso y agresivo al empleado durante la colocación de clavos intramedulares por lo que las conclusiones obtenidas en estudios con enclavamiento centromedular no siempre pueden ni deben extrapolarse directamente.

Tradicionalmente, los efectos perjudiciales del fresado se han atribuido básicamente a un daño térmico y a un daño vascular sobre el hueso.

II.3.1. Osteonecrosis térmica

Durante el proceso de fresado del canal medular se genera un aumento de temperatura que puede llegar a ocasionar un daño térmico al tejido óseo^{46,49,80,122}. Dicha osteonecrosis térmica no sólo afecta en ese momento a la cortical ósea sino que en el futuro puede afectar negativamente a la implantación sólida de la prótesis^{3,92,125}. Realizar el fresado en cavidades medulares de diámetro pequeño se ha asociado con un mayor incremento en la temperatura que incluso puede llegar a ocasionar un daño térmico a los tejidos circundantes¹¹⁷.

La necrosis térmica altera la arquitectura del endostio, interfiriendo con la osteogénesis y posiblemente resultando en una alteración mecánica y biológica^{6,92,117}. Sin embargo, la evidencia clínica de estas complicaciones es poco común y sólo se han reportado algunos casos en la literatura⁹².

Existe gran controversia con respecto a la temperatura que llega a inducir daño al tejido óseo²⁷. Algunos trabajos indican que la necrosis celular por calor es inmediatamente evidente con temperaturas por encima de setenta grados centígrados (70° C)¹², pero la temperatura crítica mínima que puede llevar a muerte de los osteocitos y cuyos efectos sólo se ven transcurridas algunas semanas, esta alrededor de los cuarenta y siete grados (47° C)³⁴. Exposiciones a temperaturas de 47° C durante un minuto causan reabsorción ósea, pudiendo afectar de este modo a largo plazo, el anclaje de los implantes^{34,105}. Otros autores señalan que el daño térmico al hueso ocurre con temperaturas entre 43° y 68° C, indicando que la temperatura crítica para el daño térmico es 56° C, a la cual se presenta la desnaturalización de la fosfatasa alcalina y a temperaturas de 70° C ocurre una necrosis cortical extensa¹⁰⁵.

El calor generado por la fricción tiene su origen en varios aspectos; velocidad de rotación del motor utilizado, fricción hueso-instrumento de fresado, relación diámetro del canal medular-diámetro del instrumento de fresado, fuerza axial ejercida por el cirujano y superficie del instrumento de fresado, tiempo del procedimiento, etc^{6,10,14,105,146}. La intensidad del calor se transmite centrífugamente desde la interfase cortical (interna) -instrumento hacia la zona cortical más externa y de ahí a los tejidos circundantes^{49,117}.

Se ha propuesto clasificar los diferentes grados de daño al tejido óseo inducidos por el calor y la pérdida de la vascularización, señalando cuatro categorías¹¹⁷:

Grado cero: No existe daño por calor ni por pérdida de vascularización. Se presenta al introducir clavos intramedulares en metáfisis con anastomosis amplias. **Grado 1:** Pérdida de la vascularización, el daño es solo superficial como resultado de un procedimiento de fresado. **Grado 2:** Daño por calor donde se conserva un periostio intacto. En este caso las áreas de la diáfisis irrigadas por vasos periostiales y periféricos también sufren un daño por calor, que pueden llevar a una cicatrización retardada, aunque el potencial de regeneración del periostio permanece. **Grado 3:** El calor genera daño al hueso, al periostio y posiblemente a los tejidos circundantes. Hay áreas completas de hueso necrótico sin capacidad de regeneración local residual. Otras estructuras como nervios y músculos pueden verse afectadas.

II.3.2. Lesión vascular ósea

El fresado también destruye por completo el aporte sanguíneo del endóstio y la perfusión de la cortical diafisaria dada el carácter centrífugo de la vascularización corticodiafisaria de los huesos largos¹⁴¹. Además de la destrucción física de los vasos sanguíneos, también se produce un incremento en la presión intramedular, oclusión de vasos por embolismo de grasa o de pequeñas partículas óseas, interrupción de los vasos y daño térmico de los mismos^{56,152}.

II.3.3. Otros mecanismos de lesión ósea

Los detritus y el tejido necrótico generados por el fresado, suministran condiciones favorables para el crecimiento bacteriano y la formación de abscesos que pueden expandirse vía canales Haversianos y Volkmann, siendo esta una complicación adicional que debe tenerse en cuenta^{24,80}. De igual modo, al realizar el fresado, la presión intramedular se ve incrementada pudiendo llegar hasta los 1500 mm Hg. y llegando a producir necrosis cortical y embolias grasas^{112,113}

A pesar de los efectos del fresado sobre la red vascular y el tejido óseo, estudios realizados en ratas han demostrado que la técnica de fresado, siempre y cuando no produzca un daño que exceda del 50% del flujo vascular normal, tendrá efectos menores sobre el endóstio. Si

la pérdida de vascularización es mayor, el endóstio se ve comprometido y el flujo sanguíneo del hueso se verá reducido^{57,58}.

II.4. Métodos de evaluación ósea utilizados en este estudio

II.4.1. Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es una vertiente de la medicina nuclear que permite diagnosticar con gran sensibilidad multitud de afecciones óseas mediante el uso de determinados radiofármacos^{140,178}. Un radiofármaco o radiotrazador es una sustancia constituida generalmente por dos componentes unidos entre sí, un isótopo radioactivo responsable de la emisión de fotones gamma y un trazador o sustancia con una elevada especificidad por un determinado tejido^{88,178}.

El inicio de la gammagrafía ósea se remonta a hace mas de 60 años, con el desarrollo de los primeros radiotrazadores que lograban concentrarse en el tejido óseo²⁰. En los años 70 aparecieron los isótopos del tecnecio 99m, combinados junto a los polifosfonatos (p.ej. metilendifosfonato o MDP), y a partir de ese momento, se consideró el tecnecio 99m (^{99m}Tc) como el isótopo ideal para la mayoría de exploraciones gammagráficas del hueso debido a su corta vida media²⁹. El tecnecio se asocia frecuentemente al MDP, configurando el radiofármaco cuya denominación abreviada es ^{99m}Tc-MDP.

Una vez inyectado intravenosamente, el radiofármaco se distribuye por todo el sistema vascular del paciente pero gracias al tropismo especial del MDP por el tejido óseo, el radiofármaco se va acumulando en el esqueleto desde donde el radioisótopo emite fotones gamma que son detectados, registrados y procesados por la gammacámara^{29,65,154,171}. Cada fotón interacciona con el cristal en una determinada posición produciendo un destello luminoso que genera un impulso eléctrico a la salida de los fotomultiplicadores. La intensidad de este impulso eléctrico varía de acuerdo a la de la luz detectada y da como resultado un impulso luminoso en la pantalla (una cuenta) que formará la imagen por acumulación de los mismos.

La exploración gammagráfica se divide en tres fases dependiendo del tiempo transcurrido desde la administración del radiofarmaco:

- **Primera fase o fase vascular.** Inmediatamente después de inyectar el radiofármaco vía intravenosa, se obtienen imágenes cada dos o tres segundos, durante un minuto. Mediante esta primera fase se obtienen imágenes dinámicas de la distribución del radiofármaco por la red vascular hasta alcanzar tanto al hueso como a los tejidos blandos.
- **Segunda fase o fase tisular.** Se realiza durante los cinco primeros minutos post-inyección; el radiofármaco se encuentra distribuido por todos los órganos y tejidos corporales incluido el hueso.
- **Tercera fase o fase ósea (o tardía).** Se obtiene 90 minutos a 4 horas pos-inyección período durante el cual el radiofármaco ya ha desaparecido de los tejidos y órganos distintos al hueso y se va eliminando por vía renal. Se considera que en ese momento el 50-60% del radiofármaco inyectado se ha fijado al hueso gracias a la acción del trazador ^{64,175}. La fase ósea es la de mayor interés diagnóstico en la exploración gammagráfica del hueso.

Los fosfonatos no se acumulan en los osteoclastos ni osteocitos como se creía anteriormente^{171,178}. Los difosfonatos óseos se concentran en la fase mineral del hueso, la cual consiste en dos tercios de hidroxiapatita y un tercio de fosfato cálcico amorfo. Estos difosfonatos son análogos de los pirofosfatos, un constituyente normal del hueso, por tanto tiene una distribución muy similar en el tejido óseo, acumulándose especialmente en el hueso activo en crecimiento, en la metafisis adyacente a la epífisis y a lo largo de las superficies endóstica, perióstica y trabecular¹⁷⁸.

Los factores que influyen directamente en la acumulación de los complejos de difosfonato en el hueso son el flujo y la eficiencia de extracción desde el lecho vascular. El flujo sanguíneo óseo es 5 a 13 veces mayor en el hueso esponjoso medular que en el hueso cortical. Incrementos en el flujo sanguíneo producen un incremento en la captación. Por tanto y de forma esquemática, a mayor grado de vascularización y de actividad osteoblástica de una zona ósea, mayor será la captación gammagráfica. Según ello, las anomalías óseas detectadas gammagráficamente se caracterizarán bien por una captación por encima de lo normal (zona de hipercaptación o foco "caliente") (p.ej. neoplasias, consolidación de fracturas, etc.) debido a su mayor eficiencia de extracción y actividad metabólica, o bien, por una captación inferior a la

normal (zona de hipocaptación o foco “frío”) (p.ej. interrupción vascular aguda, lesiones osteolíticas o necróticas, exéresis quirúrgicas, etc.)^{29,65,171}.

En relación al uso de la gammagrafía en el seguimiento de pacientes con prótesis de cadera, cabe destacar que es considerada como un método sensible de evaluación que puede predecir la estabilidad de las prótesis cementadas al correlacionar sus resultados con las evaluaciones radiográficas y la clínica del paciente¹⁷⁴. Sin embargo, su especificidad es relativamente baja a la hora de distinguir una pérdida del implante aséptica de una pérdida séptica^{2,76}. Durante la fase vascular de la gammagrafía, es característico un incremento de la actividad en la región afectada¹⁰⁶, sin embargo, este no es un hallazgo específico y puede estar presente tanto en infecciones, pérdidas asépticas, fracturas, infartos y tumores^{90,148,155}. Algunos autores han propuesto que los criterios a tener en cuenta para determinar cuando hay una pérdida de componentes con o sin infección, son la captación focal o difusa del radiofármaco. Si hay una captación focal del componente femoral es sugestiva de pérdida del implante con o sin infección. Si hay un incremento en la captación bien sea focal o difuso en el componente acetabular, es considerada como indicativo de pérdida². Sin embargo, con la introducción de nuevos componentes protésicos recubiertos por sustancias osteoconductoras las cuales estimulan la formación de nuevo hueso, los patrones de captación periprotésica se hacen muy variables dificultando el diagnóstico gammagráfico¹²³.

Por otro lado, se han utilizado las imágenes secuenciales con galio como marcador no específico de inflamación en combinación con la gammagrafía ósea convencional. De este modo, se considera que la imagen es positiva a infección cuando la distribución de los dos trazadores (difosfonato y galio) es espacialmente incongruente o cuando aún siendo congruentes, la intensidad de captación de galio excede a la del difosfonato. Sin embargo, si hay una elevada intensidad de captación pero esta es similar para los dos trazadores que a su vez son espacialmente congruentes, las imágenes no son específicas para infección¹²³. El marcaje de leucocitos es actualmente un importante logro para incrementar la especificidad de la exploración gammagráfica. La captación de células marcadas depende directamente de un poder de quimiotaxis intacto, el número y tipo de células marcadas y del principal componente celular dado por la respuesta inflamatoria en cada caso. La mayoría de células marcadas generalmente son neutrófilos, por ello, este procedimiento es especialmente válido para la detección de procesos inflamatorios mediados por neutrófilos. Teóricamente los neutrófilos están ausentes en la pérdida aséptica de las prótesis y presentes en las infecciones, sin embargo, esto no es una

constante²⁵ y por ello su interpretación debe hacerse por comparación con puntos normales de referencia, generalmente con hueso contiguo⁹⁸

Un estudio realizado en pacientes con prótesis de cadera cementadas y otros con prótesis no cementadas concluyó que para los dos tipos de prótesis cualquier incremento de la captación del radiofármaco que se mantenga mas allá de los primeros tres meses postoperatorios alrededor del acetábulo y trocánter mayor, o cualquier aumento en la captación en la cortical medial o lateral es anormal y puede ser indicativo de una posible pérdida del componente¹⁶².

En lo que están de acuerdo muchos investigadores es que una gammagrafía ósea normal es una fuerte evidencia de la ausencia de anomalías en el implante^{98,123}. Pero, el significado de un incremento en la captación no es tan claro. En las prótesis de cadera, un incremento difuso de la captación alrededor de la prótesis es comúnmente considerado como infección. Sin embargo, la acumulación del radiofármaco en la superficie de la matriz mineral ósea depende del flujo sanguíneo y especialmente de la tasa de neoformación ósea¹²³. Por lo tanto, cualquier causa de incremento en la neoformación ósea puede resultar en un incremento de la actividad alrededor de la prótesis en las imágenes obtenidas¹³⁰. El patrón difuso visto en las infecciones es quizás debido a una osteólisis generalizada, la cual esta también presente en la pérdida aséptica secundaria a inflamación. Por lo tanto, estas dos entidades no pueden ser distinguidas gammagráficamente^{98,160}.

Por otra parte, diferentes estudios han demostrado la viabilidad en la utilización del conejo como animal de experimentación en estudios gammagráficos. De este modo, el conejo ha sido elegido como modelo experimental en algunos estudios gammagráficos en los cuales se han valorado diferentes radiotrazadores para el diagnóstico de afecciones óseas, articulares y evaluación de infecciones en prótesis articulares^{1,145,151}. En estudios realizados con ^{99m}Tc-MDP, se observa un buen marcaje del tejido óseo, con una buena captación a nivel de la meseta tibial y cabeza femoral. También se ha utilizado el radiofármaco ^{99m}Tc-NTP [3-(trietilamonio) propil)], específico para marcaje de cartílago y el ^{99m}Tc-ciprofoloxacino, para el estudio de prótesis articulares infectadas^{1,119,135,151}, pudiendo considerar por tanto al conejo como un adecuado modelo experimental para los estudios de gammagrafía ósea de tres fases^{1,149}.

II.4.2. Microscopía electrónica de retrodispersión

La microscopía electrónica de barrido se basa en la interacción de un haz de electrones con la muestra. Esta interacción genera varias señales, principalmente luz, rayos X, electrones primarios retrodispersados y electrones secundarios. La detección y procesamiento de los electrones secundarios genera la imagen típica de la microscopía electrónica de barrido ("scanning electron microscopy") con una "lectura" tridimensional de la superficie de la muestra¹⁶⁴. La detección y procesamiento de los electrones retrodispersados genera la imagen de microscopía electrónica de retrodispersión "back-scattered electron scanning microscopy" con una "lectura" de la densidad de la muestra, de algún modo similar a la de una microradiografía pero con un abanico de aumentos mucho mayor. La señal de electrones retrodispersados se emite en función de la densidad de cada punto de la muestra y al realizar un barrido o lectura de todos los puntos de la muestra, se obtiene una imagen de ella, principalmente de sus componentes de alto peso específico (hueso, metal, bario). Para obtener las imágenes de microscopía electrónica de retrodispersión, se utiliza el mismo microscopio electrónico de barrido aunque dotado de una sonda especial para la detección de electrones retrodispersados^{18,133}.

La microscopía electrónica de retrodispersión (m.e.r.) (cuya denominación correcta y completa sería microscopía electrónica de barrido mediante la sonda de lectura de electrones retrodispersados del inglés back-scattered scanning electron microscopy BS-SEM) permite una óptima evaluación del tejido óseo sin necesidad de decalcificar los huesos, lo cual además de evitar la pérdida de información de gran valor derivada de la decalcificación (gradientes de calcificación, etc.) disminuye el riesgo de alteraciones de su estructura y composición^{43,133}.

La técnica permite la observación de los diferentes tejidos calcificados presentes en los procesos de reparación y remodelación óseas (cartílago calcificado, hueso lamelar osteonal y trabecular y finalmente hueso fibrorreticular) y diferenciar cada uno de ellos. El hueso lamelar está formado por osteocitos rodeados de matriz calcificada dispuesta en forma de láminas (o lamelas) que pueden agruparse concéntricamente siguiendo un patrón Haversiano (hueso osteonal) característico de la cortical ósea, o posicionarse longitudinalmente como sucede en las trabéculas óseas (hueso trabecular) que constituyen el hueso esponjoso presente en la cavidad medular y especialmente en las zonas metafisiarias o también en los estadios avanzados de remodelación ósea del callo de fractura⁴³.

La imagen de microscopia electrónica de retrodispersión del hueso osteonal es de tonalidad casi blanca debido a su elevada densidad producto de su alto contenido en sales de fosfato cálcico. El osteocito produce una matriz extracelular que va mineralizándose de manera progresiva, por lo que se pueden apreciar diversas tonalidades de gris claro en las láminas concéntricas^{43,101}.

En el hueso trabecular las láminas forman largas capas agrupadas irregularmente. Las trabéculas de mayor tamaño pueden mostrar osteonas aisladas que no forman parte de algún sistema Haversiano⁴³.

Por otro lado, el hueso fibrorreticular es un tejido óseo menos organizado, con lagunas celulares abundantes, de mayor tamaño y forma irregular. La matriz extracelular tiene un menor nivel de mineralización y muestra una forma ondulante debido a la presencia de abundantes fibras de colágeno⁴³.

El cartílago calcificado presenta una matriz extracelular escasa pero con gran tamaño de lagunas celulares, lo que le da un aspecto esponjiforme. De este modo pueden observarse lagunas celulares redondeadas y de gran tamaño rodeadas por escasa matriz calcificada. Ya que es un tejido en proceso de mineralización, la intensidad de gris del tejido es muy variable^{43,101}.

II.4.3. Histología ósea

El estudio histológico de tejidos calcificados, tales como el hueso o el diente, presentan dificultades inherentes al proceso de preparación de las secciones histológicas debido a su alto nivel de mineralización. Sin embargo, es una técnica comúnmente empleada para el estudio del tejido óseo que generalmente requiere una decalcificación previa de las muestras para permitir el corte mediante micrótopo de los bloques parafinados.

Existen diversos protocolos para decalcificación de muestras ósea, empleando soluciones como: ácido nítrico al 10%, ácido clorhídrico al 10%, ácido fórmico al 5%, ácido tetracloroacético al 5%, solución de Morse (citrato de sodio al 10% y ácido fórmico al 22%), entre otras. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que ciertas soluciones empleadas para la

decalcificación ósea alteran la morfología celular produciendo vacuolización, retracción desprendimiento o tumefacción de algunos de los componentes celulares¹⁵⁶.

Aún así, la histología convencional permite estudiar la respuesta celular del hueso y su proceso reparativo ante una lesión, pudiendo observar los diferentes componentes celulares implicados en dicha respuesta^{67,73,125,141}. Quizás por este motivo, ha sido ampliamente empleada para el estudio de la respuesta ósea tras la implantación de las prótesis articulares ya que adicionalmente brinda gran información sobre la interfase cemento-hueso, siendo este un punto crítico para la valoración de la respuesta del tejido óseo al cemento^{33,99,124,136}.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS



III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

III.1. Planteamiento del problema

El cemento acrílico polimetilmetacrilato ha sido ampliamente utilizado durante más de 40 años como método de fijación de prótesis articulares, principalmente de cadera. A pesar de sus excelentes resultados clínicos, el propio cemento ha sido señalado como origen de complicaciones, entre ellas la pérdida aséptica o aflojamiento de los componentes de la prótesis, lo que supone un grave contratiempo clínico que puede conducir a la reintervención del paciente. La fisiopatología de dichas complicaciones puede relacionarse principalmente con fenómenos citotóxicos, anafilácticos, mecánicos, vasculares y térmicos vinculados todos ellos a la polimerización y comportamiento *in situ* del cemento óseo, lo que ha llevado a múltiples cirujanos ortopédicos a optar por las prótesis no cementadas frente a las tradicionales prótesis cementadas. Sin embargo, otros muchos cirujanos siguen teniendo gran éxito con la utilización de prótesis cementadas, reflejando incluso mejores resultados en comparación con las no cementadas. Aunque en el campo de la traumatología humana se puede intuir una cierta tendencia hacia los sistemas no cementados, especialmente en personas jóvenes o activas, hoy por hoy no existe una postura claramente definida hacia uno de los dos métodos.

En el campo de la traumatología veterinaria, dicha indefinición todavía se muestra más evidente debido a la escasa experiencia clínica acumulada con los métodos no cementados.

Por ello, se ha planteado el presente estudio experimental con la intención de aportar un poco más de información referente a los efectos que el cemento óseo puede provocar sobre la cortical ósea femoral en animales, tomando como modelo experimental el conejo.

III.2. Hipótesis de Trabajo

El planteamiento de un trabajo experimental realizado en conejos y basado en el fresado de la cavidad medular de ambos fémures y en la cementación de únicamente una de ellas permitiría obtener unas muestras de estudio seriadas y con fundamentos comparativos acerca

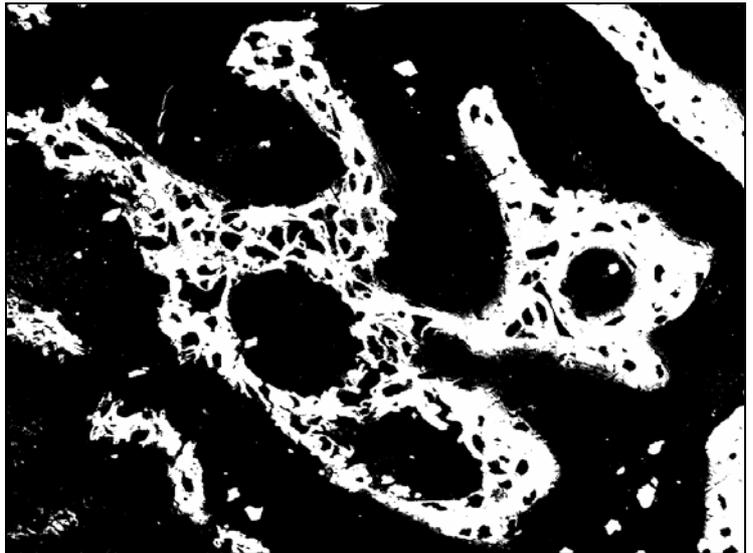
del posible efecto dañino que el cemento óseo genera sobre la cortical ósea. Con la utilización de métodos de valoración tales como la gammagrafía ósea y la microscopía electrónica de retrodispersión (m.e.r.) resultaría factible determinar el metabolismo óseo y los cambios estructurales apreciables que se van presentando en la cortical ósea que ha recibido el implante, y de este modo intentar determinar los efectos negativos y la respuesta del hueso frente a ellos. Mediante la gammagrafía ósea de tres fases, se pretende evaluar la respuesta metabólica del hueso tras la agresión ocasionada por el cemento. Dicha evaluación gammagráfica tendrá un soporte microestructural mediante la valoración de las muestras de m.e.r. y de histología convencional, para de este modo establecer la relación entre las alteraciones observadas en el metabolismo óseo frente a los cambios estructurales vistos en los cortes histológicos.

III.3. Objetivos

En la realización de este estudio experimental nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1. Determinar los cambios que se producen a nivel óseo y su evolución en un fémur cuya cavidad medular ha sido obliterada con cemento óseo.
2. Identificar los cambios atribuibles directamente a la cementación y diferenciarlos de los producidos por el "reaming" o legrado centromedular practicado necesariamente como paso previo a la cementación.
3. Determinar y correlacionar la respuesta vascular y metabólica del fémur cementado *versus* el no cementado mediante una técnica no invasiva y de aplicabilidad clínica como la gammagrafía ósea.
4. Describir los cambios ultraestructurales que tienen lugar tanto en el fémur cementado como en el no cementado mediante microscopía electrónica de retrodispersión y correlacionarlos con los resultados obtenidos *in vivo* mediante la exploración gammagráfica.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS



IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este estudio se utilizaron catorce conejos hembra de raza Nueva Zelanda, adultos, con edad promedio de 3,6 años y con peso promedio de 4,5 Kg. (rango 4,2 – 5,1). Los animales se mantuvieron en observación durante 2 semanas para permitir su adaptación a la nueva ubicación y a la condiciones de estabulación. La distribución de los animales por control y estudio se refleja en la tabla IV.2.

Tabla IV.2. Distribución de los animales de experimentación utilizados en el estudio en función de los controles y de las pruebas realizadas.

	Control pre-oper.	Control 24 horas	Control 1 semana	Control 3 semanas	Control 7 semanas	Control 15 semanas
Nº total de conejos por control	14	14	11	8	5	2
Animales utilizados para el estudio gammagráfico	7	6	6	5	4	2
Animales eutanasiados para microscopía ¹	0	3	3	3	3	2

¹ Microscopía óptica y electrónica de retrodispersión

IV.1. Material y método quirúrgico.

La intervención quirúrgica se llevó a cabo en los fémures derecho e izquierdo de 14 animales. Para ello, los animales inicialmente se sedaron con buprenorfina 0,05 mg/kg I.M, medetomidina 0,25 mg/Kg. I.V. y diazepam 1 mg/Kg. I.V, según protocolos descritos para esta especie¹⁷. Tras la preparación aséptica del área quirúrgica se anestesiaron mediante una inyección I.V. de ketamina (5-10 mg/kg) para inducción y máscara de inhalación de halotano y oxígeno para mantenimiento del plano anestésico siguiendo el protocolo anestésico descrito para esta especie.

El abordaje quirúrgico se inicia con la incisión de la piel del fémur del miembro posterior izquierdo a nivel del trocánter mayor hasta el tercer trocánter, se profundizó dicha incisión sobre el músculo glúteo superficial que se inserta en el tercer trocánter para finalmente visualizar el surco existente entre el trocánter mayor y el tercer trocánter. La lámina IV.1 describe gráficamente el método quirúrgico en un caso real mientras que la lámina IV.2 representa el proceso de fresado intramedular en un modelo óseo para facilitar la comprensión de los diferentes pasos quirúrgicos. Tras la incisión cutánea se realizó una perforación a nivel del borde craneal del tercer trocánter con una broca de 2,5 mm perpendicular al eje longitudinal del hueso, hasta perforar la cortical externa y llegar al canal centromedular. Seguidamente se reorientó la broca de tal manera que penetrase en el canal medular lo más paralelamente posible y aproximadamente en unos 3 centímetros de profundidad. Se sustituyó la broca de 2,5 mm por otra de 3,0 mm y se repitió el mismo procedimiento. Finalmente, se llevó a cabo un fresado agresivo con una broca de 3,5 mm (ver láminas IV.1 y IV.2). Posteriormente, a través del orificio creado se introdujo una cucharilla angulada y se legró la totalidad del canal medular en la zona donde se había realizado el fresado, eliminando los restos titulares. El canal creado fue lavado con suero fisiológico inyectado a presión para eliminar los detritus. En esta fase, los fémures derechos fueron cementados mediante inyección de cemento acrílico polimetilmetacrilato⁽¹⁾ en fase acuosa a través del agujero creado, rellenando totalmente esta cavidad hasta que se producía reflujó del cemento (lámina IV.1). La lámina IV.3. representa diferentes detalles de la cementación en un modelo óseo. En los fémures izquierdos no se inyectó ningún producto. A continuación se suturaron los tejidos blandos y la piel de manera convencional y se realizó un control radiográfico de las extremidades intervenidas. Los animales fueron llevados a estabulación para su recuperación repitiéndose la administración de buprenorfina a las 12 y 24 horas como tratamiento analgésico. También se inyectó vía subcutánea enrofloxacin (10 mg/kg cada 12 horas), durante cuatro días como antibioterapia postoperatoria.⁽²⁾ Al finalizar la intervención y a lo largo de los diferentes controles postoperatorios se realizaron radiografías de los animales intervenidos.

¹ Surgical Simplex® P Radiopaque Bone cement Stryker Howmedica Osteonics

² Las intervenciones quirúrgicas de los animales así como su estabulación se realizó en la Clínica Dr. Germán Amaya. Bogotá. Colombia.

Lámina IV.1. Método quirúrgico.

a.- Anestesia del conejo y preparación del campo quirúrgico



b.- Incisión cutánea intertrocanterica



c.- Localización del surco entre el trocánter mayor y el tercero.



d.- Perforación perpendicular a la superficie del surco intertrocanterico.



e.- Reorientación longitudinal de la perforación para el "reaming".



f.- Introducción de la cucharilla para legar la cavidad medular.



g.- Lavado a presión para eliminación de detritus



h.- Introducción del cemento en la fémur derecho hasta producir reflujó del mismo.

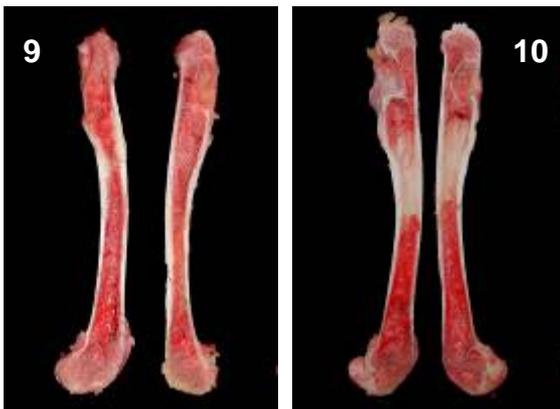
Lámina IV.2. Particularidades anatómicas del fémur del conejo y su implicación en el fresado intramedular a través del surco intertrocanterico.



1. Imagen radiográfica del fémur del conejo en la que se observa cómo el trocánter mayor se incurva medialmente cubriendo la fosa intertrocanterica (flecha). 2. Acceso a la cavidad medular mediante perforación perpendicular a la superficie del surco intertrocanterico 3. Reorientación longitudinal de la broca para la realización del fresado 4. Detalle del punto de inserción en el surco intertrocanterico (flecha) y de la fosa intertrocanterica (asterisco) (vista caudal).



5. Introducción de la broca en el canal medular. 6. Vista exterior de la introducción de la broca 7. Introducción de la cucharilla acodada para legrar la cavidad medular 8. Vista exterior de la introducción de la cucharilla acodada



9. Detalle de la cavidad medular antes del "reaming" 10. Cavidad medular post "reaming" 11. Imagen radiográfica en la que se observa la zona medular legrada post "reaming" (flechas).



Lámina IV.3..Representación en un modelo óseo de la técnica de cementado del fémur y detalle de la interfase cemento-hueso



1. Inyección de cemento a través del foramen creado entre el tercer trocánter y el trocánter mayor.



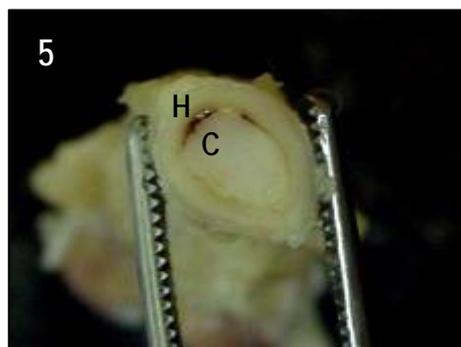
2. Tras la retirada de la cortical craneal y a pesar de la buena penetración del cemento, es posible, como en este caso, observar defectos de llenado (flechas)



3. Molde cilíndrico de cemento retirado del canal medular donde se aprecia el defecto de llenado mencionado anteriormente (flechas).



4. Imagen radiográfica en la que se observa el cemento ocupando la cavidad medular legrada y el defecto de llenado mencionado (flechas).



5. A pesar del buen grado de replección del cemento, fue posible observar una pequeña interfase de color rojo oscuro entre el cemento (C) y el hueso (H) en cortes trasversales.

IV.2. Material y método gammagráfico.

Cuatro conejos recibieron una dosis intravenosa (mediante un catéter intravenoso fijado en la vena marginal de la oreja) de 3 milicurios de ^{99m}Tc -MDP⁽³⁾ previa colocación de un catéter intravenoso. Para este procedimiento no fue necesaria la sedación puesto que los animales se mostraban tranquilos y tanto la aplicación del catéter como la inoculación del radiofármaco era indolora. Posteriormente fueron anestesiados mediante medetomidina: 0,25 mg/kg i.m. y ketamina: 10 mg/kg i.v. con el fin de realizar una gammagrafía ósea basal de ambos fémures 90 minutos post-inyección. Aunque la exploración no ocasiona dolor, fue necesario anestesiarse a animales para que permanecieran inmóviles durante la captación gammagráfica (lámina IV.4). Una vez realizada la exploración, los conejos fueron mantenidos en un lugar aislado y diseñado para tal fin mientras se llevaba a cabo la degradación y eliminación completa del radiofármaco (aproximadamente 24 horas). Posteriormente regresaron a su estabulación bajo condiciones normales.

A las 24 horas de la intervención quirúrgica se realizó otro estudio gammagráfico en 5 conejos bajo los mismos parámetros descritos anteriormente para obtener el control gammagráfico de 24 horas post-cirugía. Una vez realizado el estudio, se sacrificaron tres conejos para la evaluación de microscopía electrónica e histología.

A la primera y tercera semanas post-cirugía, se repitió el estudio en 11 conejos (6 para el control de primera semana y 5 para el control de tercera semana) siguiendo las mismas pautas descritas anteriormente. Una vez realizado el estudio, se sacrificaron seis conejos (3 para cada control) para la evaluación de microscopía electrónica e histológica de 1 y 3 semanas.

A las siete semanas post-cirugía, se repitió el estudio en 4 conejos siguiendo las mismas pautas descritas anteriormente. Una vez realizado el estudio, se sacrificaron tres conejos para la evaluación de microscopía electrónica e histológica de 7 semanas.

Por último, a las quince semanas post-cirugía, se repitió el estudio en los restantes dos conejos bajo las mismas pautas señaladas. Estos animales fueron sacrificados para obtener las muestras de evaluación histológica y de microscopía electrónica de 15 semanas.

³ Suministrado por la radiofarmacia del Hospital “Clínica Reina Sofía”. Bogotá. Colombia.

La distribución de los animales en las distintas fases del estudio se refleja en la tabla IV.I.

Las imágenes se obtienen en un equipo de gammagrafía ósea de uso humano de alta resolución y colimador de baja energía⁽⁴⁾ dotado de una gammacámara que detecta los fotones gamma emitidos por el paciente (lámina IV.4).

Aunque de manera protocolaria se obtuvieron las imágenes de la fase vascular y tisular, éstas sólo se utilizaron para comprobar una adecuada distribución tisular del radiofármaco. El estudio realizado se basó en las imágenes gammagráficas de la fase ósea. (Ver apartado II.4.1. de revisión bibliográfica)

La fase ósea se adquirió 90 minutos posteriores a la inyección del radiofármaco y se realiza por acumulación de cuentas. Una vez se completaron 800.000 cuentas por conejo, dato que es gestionado automáticamente por el software del equipo, se registró la imagen y los datos de la captación ósea.

Sobre estos datos e imágenes obtenidos, se delimitó la zona objeto de estudio, denominada genéricamente “región de interés” o “ROI” (“region of interest”). En nuestro estudio, la ROI comprendía la epífisis proximal y la diáfisis dejando fuera la epífisis distal porque en este caso, su aporte vascular no se ve afectado directamente por el fresado realizado (lámina IV.4).

Esto arroja como resultado el número de cuentas captadas por esta parte del fémur y este valor estará contenido dentro de un número determinado de píxeles dependiendo del tamaño de la región evaluada, es decir, a mayor tamaño del área, mayor número de píxeles. Al dividir las cuentas captadas de una determinada zona (ROI) por el número de píxeles de esa misma zona se obtienen las **cuentas por píxel (ccp)**, valor este que indica en cierto modo la “densidad” de captación gammagráfica a partir de la cantidad de cuentas que llegaron a captarse por cada píxel del área medida. Este método permite comparar la captación de la misma zona de interés en diferentes animales aunque la ROI delimitada en cada caso no sea exactamente la misma. También se realizaba una ROI en la diáfisis tibial con el fin de obtener un **índice de captación (i.c.)** entre la zona ósea de interés y otra zona ósea no intervenida quirúrgicamente.

⁴ Odyssey VP Picker International Inc., Cleveland, OH

Este índice de captación permite comparar los resultados de los diversos individuos que componen el estudio, minimizando las posibles variaciones (metabólicas, excreción renal, etc.) existentes entre ellos, ya que si la captación general del sistema óseo es diferente en un individuo con relación a otro, esto se verá reflejado en todos sus huesos, incluidos los que no han sido intervenidos quirúrgicamente.

Los resultados de la valoración cuantitativa de las exploraciones gammagráficas fueron analizados estadísticamente mediante pruebas no paramétricas, ya que los valores obtenidos no presentaban una distribución normal. Inicialmente se realizó una prueba de Kruskal-Wallis para detectar diferencias dentro de los periodos de tiempo y como prueba *post-hoc* se empleó una comparación no paramétrica para datos independientes (U de Mann Withney). Cuando se compararon los miembros del grupo cementado contra los del grupo no cementado para cada control postoperatorio, se empleó una comparación no paramétrica para datos apareados (prueba de Wilcoxon). Además, se realizó una prueba de captación global del radiofármaco de los fémures del grupo no cementado frente a los del grupo cementado y frente al grupo control, mediante una prueba de Kruskal-Wallis. Un valor de $P \leq 0.05$ fue aceptado como significativo para todas las pruebas estadísticas.

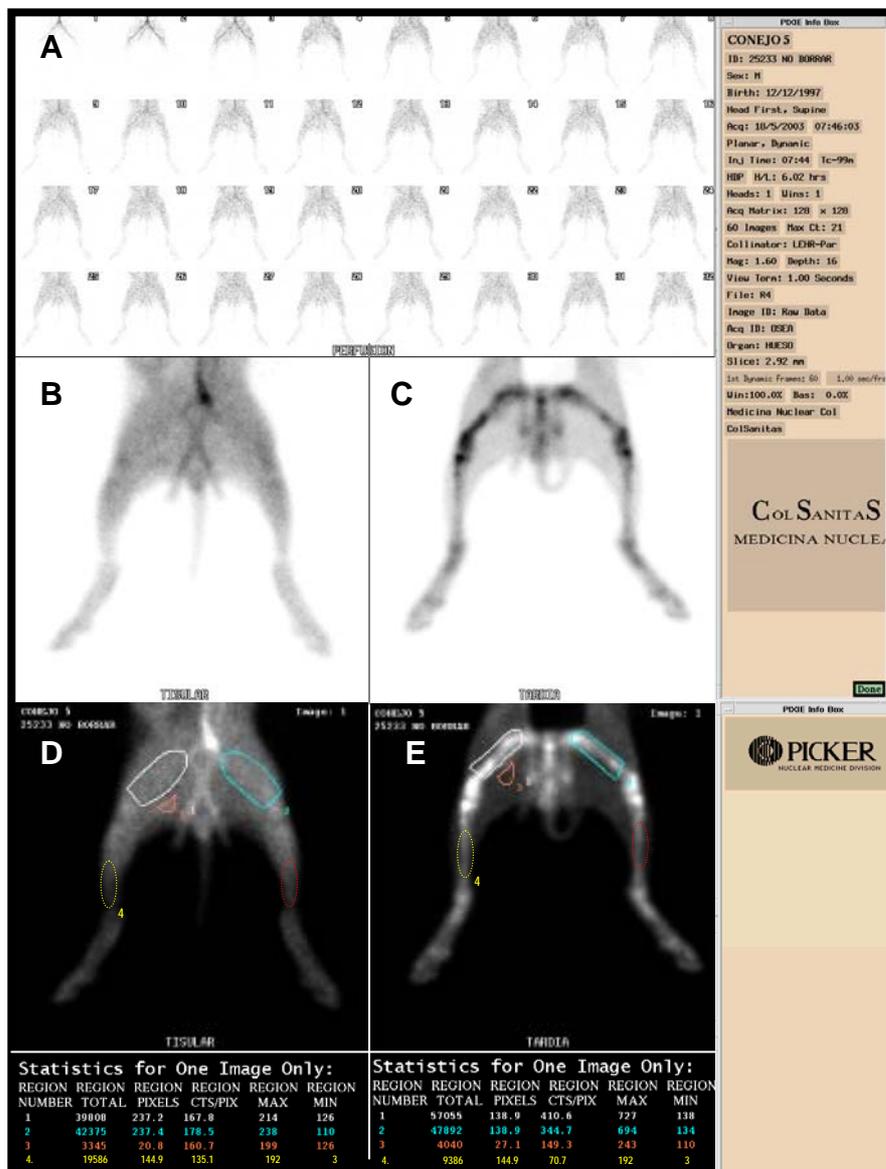
Lámina IV.4. Método gammagráfico.



1.- Inoculación del radiofármaco ^{99m}Tc-MDP en un animal.

2.- Colocación del animal para el estudio gammagráfico.

3.- Gammacámara con la que se realizó el estudio.



4.- Ejemplo de estudio gammagráfico completo. A. Fase vascular. B. Fase tisular. C. Fase ósea (tardía). Cuantificación gammagráfica de las distintas zonas de interés (ROIs) sobre la fase tisular (D) y ósea (E).

IV.3. Material y método de microscopía electrónica de retrodispersión

Una vez realizadas las diferentes exploraciones y siguiendo el protocolo experimental descrito previamente (ver tabla IV.2), los conejos fueron eutanasiados mediante una sobredosis de tiopental sódico administrado intracardiamente. Seguidamente se individualizaron ambos fémures y se procedió a su fijado con formaldehído al 4%. Posteriormente y con la ayuda de una sierra circular de diamante se practicaron los diferentes cortes orientados perpendicularmente al eje mayor del hueso desde la región subtrocantérica hasta la región diafisaria distal, obteniendo unas secciones cilíndricas de unos 5-7 mm de espesor. Las diferentes secciones eran sucesivamente destinadas al estudio de m.e.r. e histológico de manera que de regiones muy próximas se obtuvieran muestras para ambos estudios.

Las muestras para microscopía electrónica se procesaron siguiendo protocolos descritos, de la siguiente manera:

1. Baño 50% de GMA (2-hidroxietilmetacrilato) en agua destilada durante 24 horas y en cubeta opaca.
2. Baño 70% de GMA en agua destilada durante 24 horas y en cubeta opaca
3. Baño 90% de GMA en agua destilada durante 24 horas y en cubeta opaca
4. Baño 100% de GMA durante 24 horas y en cubeta opaca
5. Baño 100% de GMA durante 24 horas y en cubeta opaca
6. Baño 50% de GMA con Technovit 7200 durante 24 horas y en cubeta opaca
7. Baño 100% de Technovit 7200 durante 24 horas y en cubeta opaca
8. Baño 100% de Technovit 7200 durante 14 días y en cubeta opaca
9. Depositar las piezas en el molde plástico de inclusión pegándolas al suelo del molde mediante Technovit 7230 VLS, evitando la presencia de burbujas en la superficie de contacto. Rellenar el molde con Technovit 7200
10. Polimerizar el plástico introduciendo el molde con la pieza en el fotopolimerizador y exponiéndola a la luz blanca durante dos horas y a la luz ultravioleta durante seis horas. Transcurrido dicho tiempo, se separa la pieza del molde plástico y se obtiene la muestra ósea ya incluida en el metacrilato
11. Pegar la cara menos importante del molde al porta plástico o plexiglass (porta denominado "no definitivo") mediante Technovit 4000

12. Para una correcta adhesión, es necesario que se mantenga el bloque de inclusión con el porta al menos diez minutos en el sistema de bomba y prensa de vacío.
13. Colocar el bloque en la micropulidora (sosteniendo mediante vacío) e ir puliendo con papel de lija de grano cada vez más fino, hasta que se elimine el plástico de inclusión y aflore directamente la superficie de la pieza de interés. Por último se hace un pulido muy fino o pulido espejo.
14. Recubrir la pieza con carbono y fijarla al portamuestras definitivo mediante plata coloidal. La plata coloidal debe contactar directamente con la muestra ósea (y no simplemente al plástico que la incluye periféricamente) para conductivizarla correctamente y obtener imágenes de mejor calidad.

Tras todo el proceso, las muestras fueron llevadas a la cámara del microscopio electrónico para iniciar el estudio. Los parámetros utilizados en el microscopio electrónico fueron: 1 nA, 20 Kv., distancia focal 25 mm. Las lecturas de microanálisis por separación de energía de rayos-X se hicieron de 4-8 μm^3 . La microscopía electrónica de retrodispersión se llevó a cabo en un microscopio de barrido convencional dotado de un lector de electrones retrodispersados⁽⁵⁾.

La lámina IV.5 representa diferentes fases de la preparación de las muestras para su estudio en microscopía electrónica de retrodispersión.

Durante la visualización de las muestras cementadas y debido a la mayor electrodensidad del tejido óseo con respecto al cemento, resultaba imposible poner de manifiesto simultáneamente ambos tejidos con una calidad de imagen suficientemente buena como para permitir una adecuada evaluación ultraestructural del tejido óseo (lámina IV.6). De este modo, cuando el cemento óseo se observaba con nitidez en la imagen electrónica, el hueso presentaba un aspecto "saturado" de brillo que imposibilitaba su estudio. Dicha discordancia de densidades añadido al hecho de que en algunas preparaciones cementadas se produjo una cierta disolución del cemento por acción del xilol utilizado como disolvente en el protocolo de fijación acrílica, justifica que en las imágenes de m.e.r. que reflejan detalles histológicos del hueso el cemento óseo no se distinga fácilmente. Sin embargo, para demostrar que el material presente en la cavidad medular de las muestras correspondía principalmente al cemento óseo inyectado y no a la resina de inclusión (también de base acrílica) que puntualmente rellenaba los espacios medulares no repleccionados por el cemento se llevaron a cabo diferentes microanálisis de

⁵ Steroscan S360. (Leica/Cambridge Instruments. England)

separación de energías de rayos-X que demostraron la naturaleza de cada estructura visualizada en la imagen electrónica (lámina IV.6).

IV.4. Material y método histológico

Las muestras destinadas al estudio de histología convencional se prepararon siguiendo el protocolo de laboratorio estándar para muestras decalcificadas. Para ello, las preparaciones fueron fijadas en formaldehído neutro al 10%, durante 8 días. Se decalcifican en ácido fórmico mezclado con formaldehído⁶ durante 24 horas. Se realizaron cortes transversales de 3 milímetros de espesor, se deshidrataron con alcohol y se procedió a su aclarado con xilol. Los cortes que contenían cemento (pertenecientes a los fémures derechos), fueron sumergidos en monómero de metilmetacrilato para disolver el PMMA ya que la presencia del cemento impide el corte fino de la muestra con el micrótopo. Seguidamente, se realizó la inclusión en parafina y se obtuvieron cortes de unas 6 micras de grosor y se tiñeron con hematoxilina-eosina, para estudios de morfología celular y una tinción de Gram para observar la posible presencia de bacterias en el sitio de implantación del cemento.

⁶ Surgipah Decalcifier I® Surgipath Medical Industries, Richmond, IL

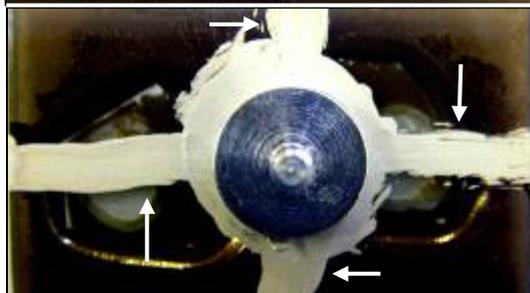
Lámina IV.5. Método de microscopía electrónica de retrodispersión (m.e.r.)



a. Cortes transversales de los huesos en sierra diamantada



b. Tras el procesamiento de los cortes, se obtienen las muestras incluidas en el metacrilato

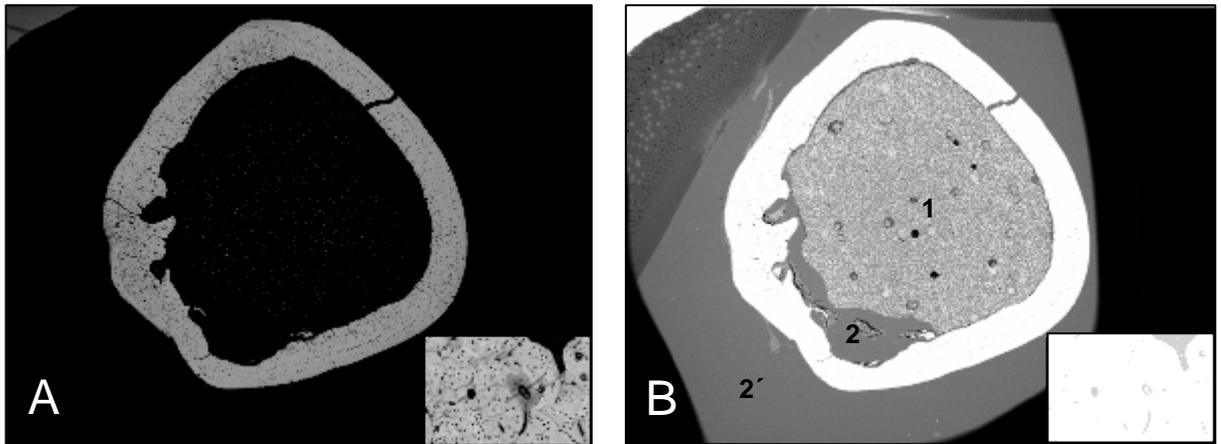


c. Recubrimiento de las muestras con carbono y detalle posterior de las bandas de plata (flechas).

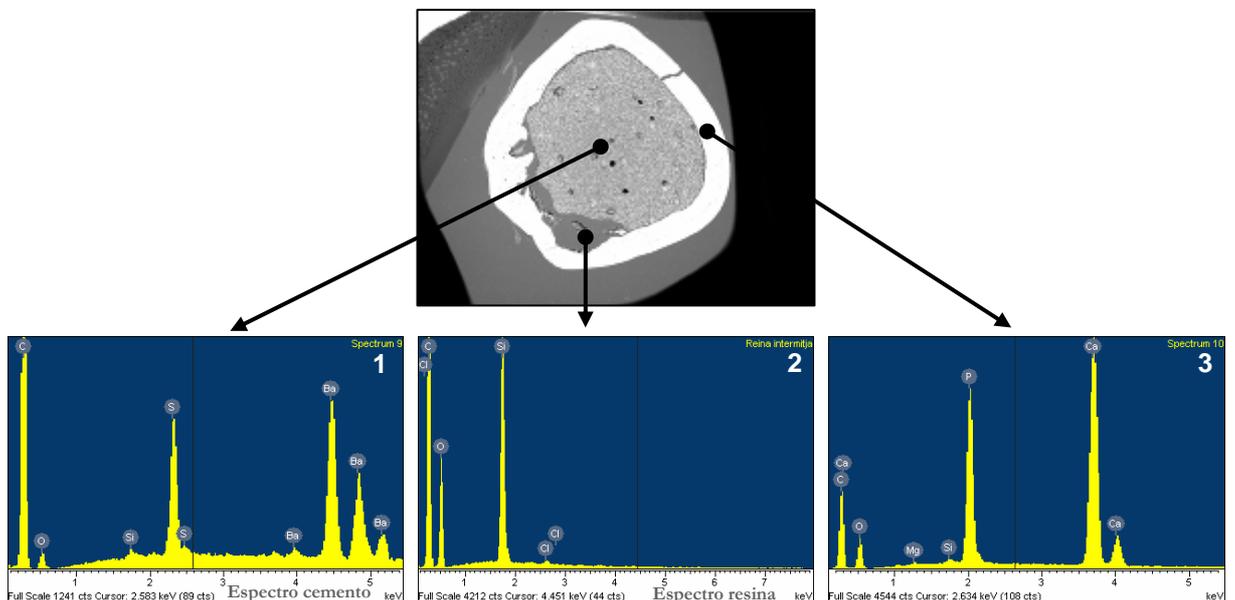


d. Vista del interior de la cámara del microscopio electrónico con la sonda para detectar los electrones retrodispersados (flecha)

Lámina IV.6. Método de interpretación de las imágenes de m.e.r.

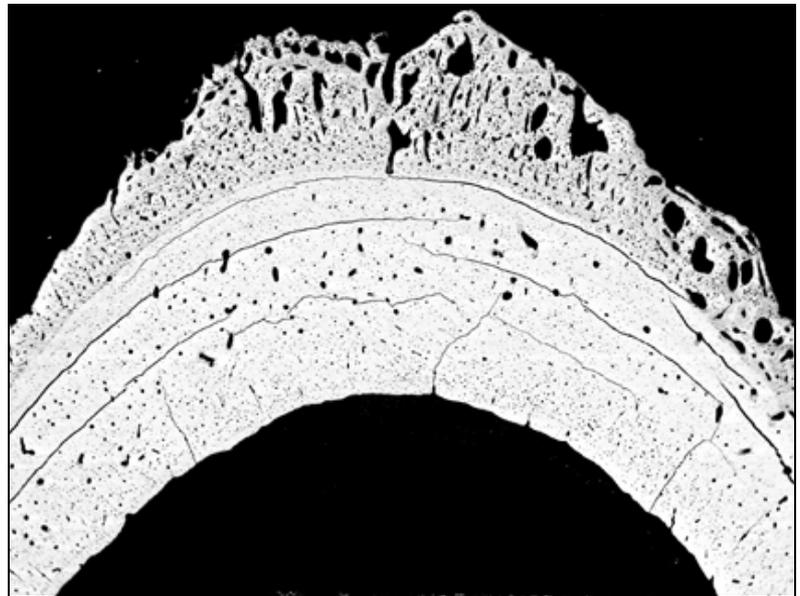


I. Imágenes de m.e.r. pertenecientes a la misma preparación ósea pero con distintos parámetros electrónicos. La imagen de la izquierda (A) permite una adecuada valoración del tejido óseo (ver encuadre) aunque no se observa adecuadamente el cemento óseo debido a sus diferentes electrodensidades. La imagen de la derecha (B) muestra un tejido óseo saturado de brillo que imposibilita su estudio (ver encuadre) aunque permite visualizar perfectamente la replección medular con cemento óseo (1). Los defectos de llenado del cemento óseo a nivel centromedular se rellenan con la resina acrílica de inclusión (2). (2': resina del bloque de inclusión)



II. Espectros de microanálisis por separación de energías de rayos X que permiten diferenciar la resina de inclusión del cemento óseo demostrando como es éste último, y no la resina de inclusión, quien relleno la mayor parte de la cavidad medular. 1.- Espectro del cemento óseo con picos de bario y azufre correspondientes al sulfato de bario presente en el cemento como material radioopaco. 2.- Espectro de la resina de inclusión con picos de sílice y cloro sin presencia de azufre ni bario. 3.- Espectro del tejido óseo en el que se muestra la predominancia de fósforo y calcio correspondientes fosfatos y carbonatos cálcicos propios del hueso

V. RESULTADOS



V.- RESULTADOS

V.1. Resultados quirúrgicos

La anatomía del fémur del conejo y el gran tamaño e inclinación medial del trocánter mayor, hacen que el abordaje intertrocanterico al canal intramedular sea un tanto complicado y traumático, ya que es necesaria la osteotomía del trocánter mayor. El abordaje realizado en el presente trabajo mediante perforación de la fosa situada entre los trocánteres mayor y tercero permitió un fácil y rápido acceso a la cavidad medular, siendo también mucho menos traumático que el abordaje convencional, permitiendo realizar un mejor fresado y cementado intramedular sin ocasionar mayores daños yatrogénicos que los propios del abordaje intermuscular al trocánter mayor del fémur.

Dentro de las complicaciones intraquirúrgicas, se produjo la muerte de dos animales que presentaron un cuadro de hipotensión, apnea y bradicardia en el momento justo de la inserción del cemento dentro del canal femoral. Por otro lado, se presentaron algunas fracturas (dos) posquirúrgicas a nivel del tercio medio de la diáfisis en huesos no cementados. En estos dos casos, los animales fueron sacrificados y por tanto eliminados del estudio.

Exceptuando las complicaciones descritas anteriormente, el resto de los animales presentó una excelente recuperación funcional, sin presencia de infecciones quirúrgicas, automutilación, inflamación, etc.

Como medida de control y seguimiento postoperatoria, se realizaron radiografías de los animales intervenidos, lo que permitió comprobar macroscópicamente el grado de replección del cemento (fémures derechos) y las zonas radiolúcidas del fresado centromedular (fémures izquierdos). Cabe destacar que no se observaron signos radiográficos dignos de mención a lo largo de los distintos períodos exceptuando en algún caso la evidencia de una mayor densidad cortical en la zona proximal del fémur. Lo que sí permitió confirmar la exploración radiográfica fue la presencia de dos fracturas diafisarias en el fémur izquierdo (no cementado) de dos animales que fueron eliminados del estudio.

V.2. Resultados gammagráficos

A continuación se reflejan los resultados correspondientes a la valoración cuantitativa de la exploración gammagráfica basal y su análisis estadístico. Una representación de las imágenes gammagráficas a partir de las cuales se han obtenido los valores cuantitativos se muestra en las láminas V.7. y V.8. al final de este apartado.

V.2.1. Valoración cuantitativa por control post-operatorio de las exploraciones gammagráficas.

- Valoración cuantitativa para establecer la captación gammagráfica basal

Fémur	Cuentas por píxel de fémur	Cuentas por píxel de tibia	Índice de captación
1	201,7	85,6	2,53
2	159,5	66,8	2,38
3	98,83	48	2,05
4	177,73	86,8	2,04
5	116,58	85,3	1,63
6	196,8	85,6	2,29
7	177,19	66,7	2,65
Promedio	161,19	74,97	2,20

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación basal (C_b) del fémur con respecto a la tibia es de:

$$C_b = 2,20 \pm 0,32$$

El objetivo de esta determinación fue establecer el grado de captación gammagráfica de la región femoral de interés antes de haber sufrido ninguna agresión quirúrgica. Para ello se evaluaron tanto los fémures derecho e izquierdo como las tibias, derecha e izquierda de 4 conejos del estudio y se estableció una ratio fémur/tibia que se denominó "Índice de captación" (ver material y métodos gammagráficos) (lámina IV.4).

- Valoración cuantitativa de la exploración gammagráfica a las 24 horas post-cirugía

Conejo	Índice de captación de fémur derecho	Índice de captación de fémur izquierdo
1	1,11	2,2
2	0,94	2
3	1,98	1,92
4	2,17	2,2
5	1,61	1,36
6	1,8	1,94
Promedio	1,6	1,95

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur derecho (fémur/tibia), 24 horas post-cirugía (ICD₂₄) es:

$$\text{ICD}_{24} = 1,6 \pm 0,53$$

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur izquierdo (fémur/tibia), 24 horas post-cirugía (ICI₂₄) es:

$$\text{ICI}_{24} = 1,95 \pm 0,35$$

- Valoración cuantitativa de la exploración gammagráfica 1 semana post-cirugía

Conejo	Índice de captación de fémur derecho	Índice de captación de fémur izquierdo
1	1,58	3,41
2	2,96	3,41
3	1,76	2,3
4	2,1	1,95
5	2,68	3,01
6	3,13	2,83
Promedio	2,38	2,82

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del Índice de captación del fémur derecho, 1 semana post-cirugía (ICD₁) es:

$$\text{ICD}_1 = 2,38 \pm 0,64$$

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del Índice de captación del fémur izquierdo, 1 semana post-cirugía (ICI₁) es:

$$\text{ICI}_1 = 2,82 \pm 0,66$$

- Valoración cuantitativa de la exploración gammagráfica 3 semanas post-cirugía

Conejo	Índice de captación de fémur derecho	Índice de captación de fémur izquierdo
1	2,24	3,36
2	3,12	3,98
3	2,72	2,92
4	2,56	2,41
5	4,56	3,18
Promedio	3,04	3,17

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur derecho (fémur/tibia), 3 semanas post-cirugía (ICD₃) es:

$$\text{ICD}_3 = 3,04 \pm 0,9$$

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur izquierdo (fémur/tibia), 3 semanas post-cirugía (ICI₃) es:

$$\text{ICI}_3 = 3,17 \pm 0,66$$

- Valoración cuantitativa de la exploración gammagráfica 7 semanas post-cirugía

Conejo	Índice de captación de fémur derecho	Índice de captación de fémur izquierdo
1	2,64	2,89
2	2,84	3,05
3	3,09	2,61
4	2,35	2,87
Promedio	2,73	2,85

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur derecho (fémur/tibia), 7 semanas post-cirugía (ICD₇) es:

$$\text{ICD}_7 = 2,73 \pm 0,31$$

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur izquierdo (fémur/tibia), 7 semanas post-cirugía (ICI₇) es:

$$\text{ICI}_7 = 2,85 \pm 0,22$$

- Valoración cuantitativa de la exploración gammagráfica 15 semanas post-cirugía

Conejo	Índice de captación de fémur derecho	Índice de captación de fémur izquierdo
1	1,99	2,01
2	2,58	2,79
Promedio	2,29	2,4

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur derecho (fémur/tibia), 15 semanas post-cirugía (ICD₁₅) es:

$$\text{ICD}_{15} = 2,29 \pm 0,41$$

A tenor de los resultados aquí reflejados, el promedio del índice de captación del fémur izquierdo (fémur/tibia), 15 semanas post-cirugía (ICI₁₅) es

$$\text{ICI}_{15} = 2,4 \pm 0,55$$

:

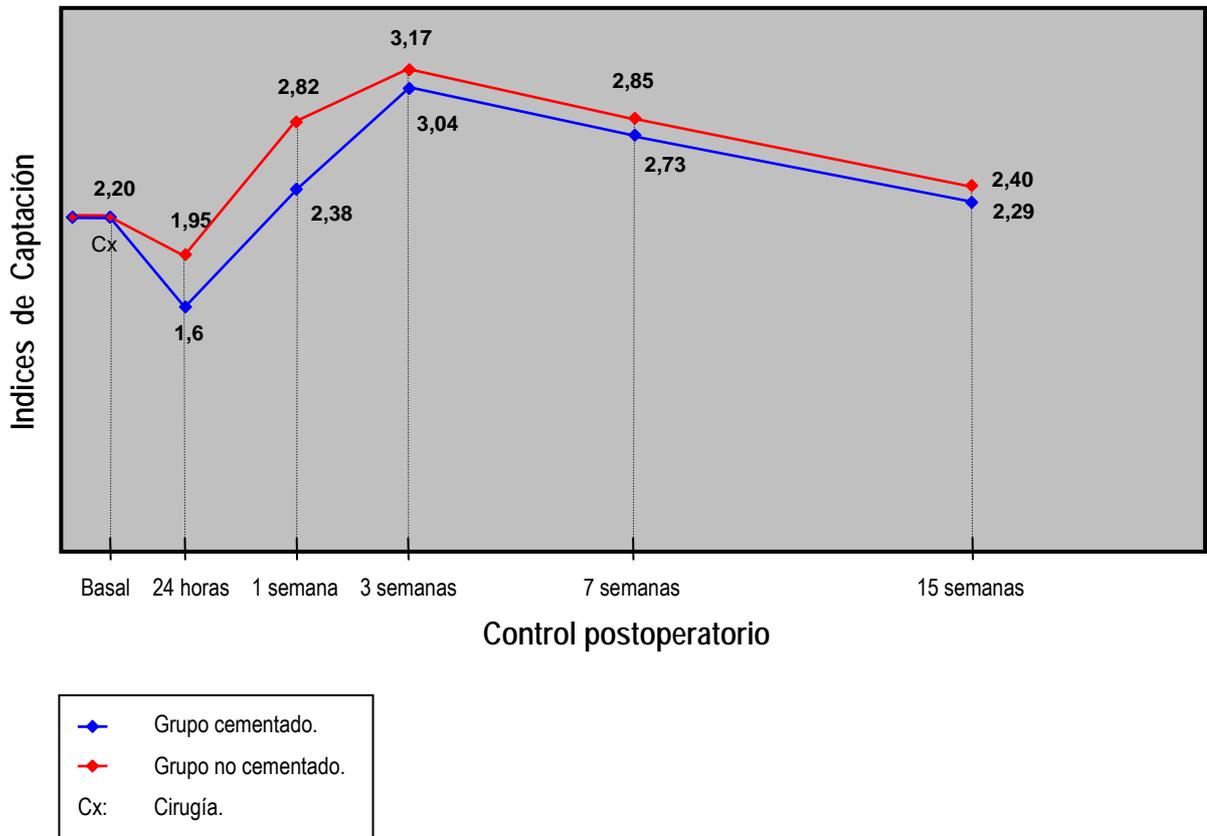
V.2.2. Progresión a lo largo del tiempo de los resultados gammagráficos cuantitativos.

La progresión a lo largo del tiempo de la captación gammagráfica en los fémures derecho e izquierdo a partir de los promedios obtenidos se refleja en la tabla V.3 y en la gráfica V.1.

Tabla V.3. Progresión de la valoración cuantitativa de las exploraciones gammagráficas a través del tiempo.

Fémur	Basales	24 horas	1 semana	3 semanas	7 semanas	15 semanas
Izquierdo	2,20	1,95	2,82	3,17	2,85	2,40
Derecho	2,20	1,60	2,38	3,04	2,73	2,29

Gráfica V.1. Comparación de la progresión de la captación de los fémures derecho e izquierdo expresada en índices de captación.



V.2.3. Análisis estadístico de la valoración cuantitativa de las exploraciones gammagráficas.

El análisis estadístico de los datos obtenidos en las exploraciones gammagráficas en cada uno de los estudios óseos se resume en las tablas V.4 y V.5.

Se pudo concluir que no existieron diferencias estadísticamente significativas del fémur no cementado con respecto al cementado para cada uno de los controles post-operatorios. Sin embargo, al comparar las captaciones a través del tiempo post-quirúrgico, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0,05$) entre algunos grupos (ver tabla V.4 y V.5).

Tabla V.4. Comparación de medianas de los valores de captación gammagráfica del grupo no cementado para cada control (post quirúrgico) mediante la prueba W de Mann Withney

I.C	Basales	24 horas	1 semana	3 semanas	7 semanas	15 semanas
Mediana	2,29 ^a	1,97 ^g	2,92 ^h	3,18 ^c	2,88 ^e	2,40
Rango (mín-máx)	(1,63-2,65)	(1,36-2,20)	(1,95-3,41)	(2,41-3,98)	(2,61-3,05)	(2,01-2,79)

Tabla V.5. Comparación de medianas de los valores de captación gammagráfica del grupo cementado para cada control (tiempo post quirúrgico) mediante la prueba W de Mann Withney

I.C	Basales	24 horas	1 semana	3 semanas	7 semanas	15 semanas
Mediana	2,29 ^a	1,70 ^b	2,39	2,72 ^d	2,70 ^f	2,28
Rango (mín-máx)	(1,63-2,65)	(0,94-2,17)	(1,58-3,13)	(2,24-4,56)	(2,35-3,09)	(1,99-2,58)

I.C= Índice de captación

Diferencias significativas entre a y b ($P \leq 0,002$)

Diferencias significativas entre a y c ($P \leq 0,014$)

Diferencias significativas entre a y d ($P \leq 0,05$)

Diferencias significativas entre a y e ($P \leq 0,018$)

Diferencias significativas entre b y d ($P \leq 0,008$)

Diferencias significativas entre b y f ($P \leq 0,014$)

Diferencias significativas entre g y h ($P \leq 0,019$)

Diferencias significativas entre g y c ($P \leq 0,007$)

Así mismo mediante la comparación de medianas globales del grupo no cementado frente al grupo cementado, se determinó que no existieron diferencias estadísticas significativas entre los grupo. La tabla V.6 muestra la comparación de medianas globales de los valores de captación del grupo no cementado y del grupo cementado.No existieron diferencias significativas.

Tabla V.6. Comparación de los valores de medianas globales del grupo cementado y del no cementado.

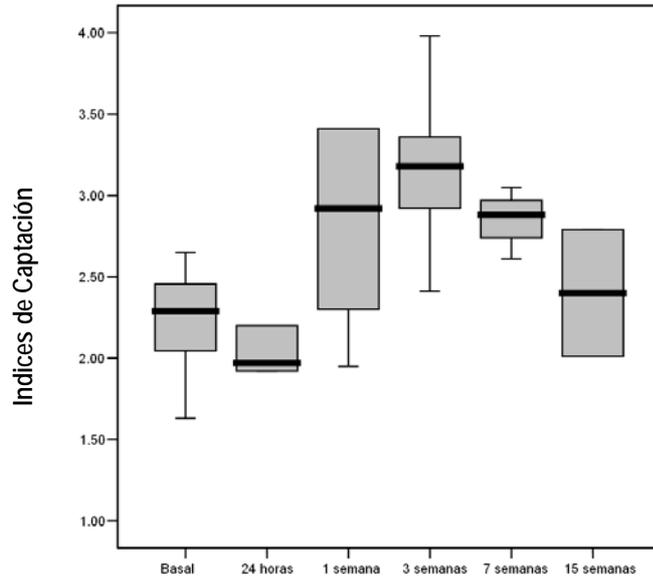
I.C	Global GNC	Global GC
Mediana	2,79	2,35
Rango (min-máx)	(1,36-3,98)	(0,94-4,56)

I.C.= Índice de captación

GNC= grupo no cementado

GC= grupo cementado

Gráfica IV.2. Resultados estadísticos de la distribución de los valores de captación gammagráfica de los fémures no cementados



Gráfica IV.3. Resultados estadísticos de la distribución de los valores de captación gammagráfica de los fémures cementados

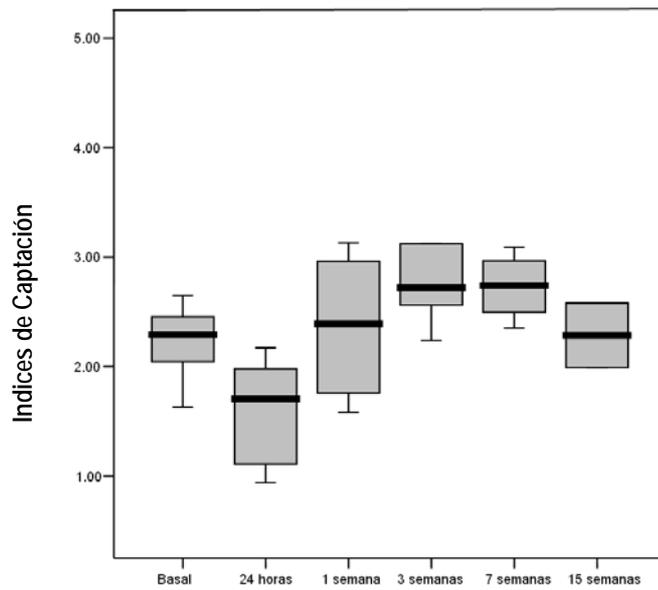
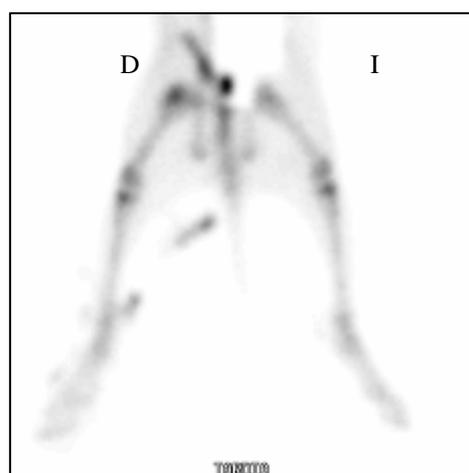
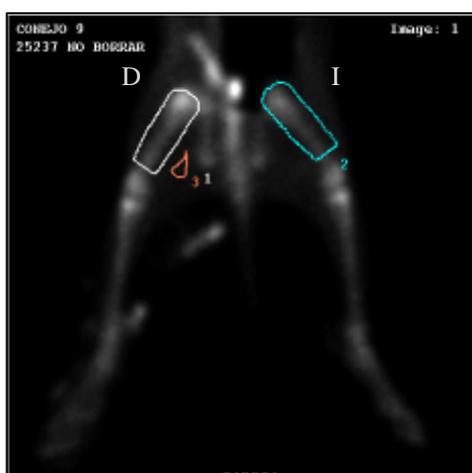
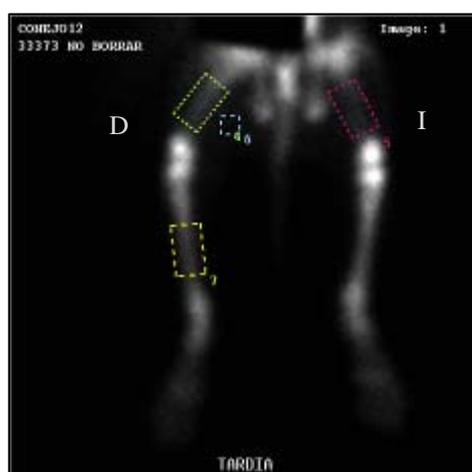


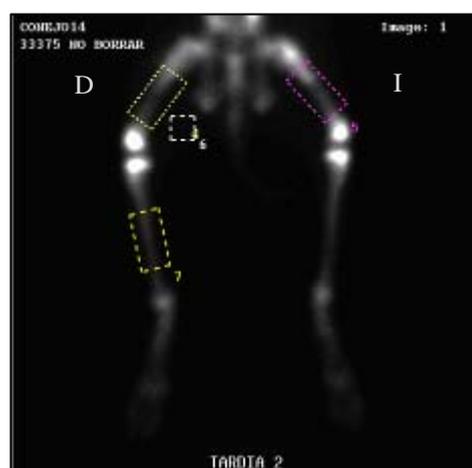
Lámina V.7. Imágenes gammagráficas: basal, 24 horas y una semana tras la cirugía.



- 1.- Imágenes positiva y negativa de la captación gammagráfica basal de la fase ósea. La captación de la fase ósea en los fémures y las tibias fue homogénea

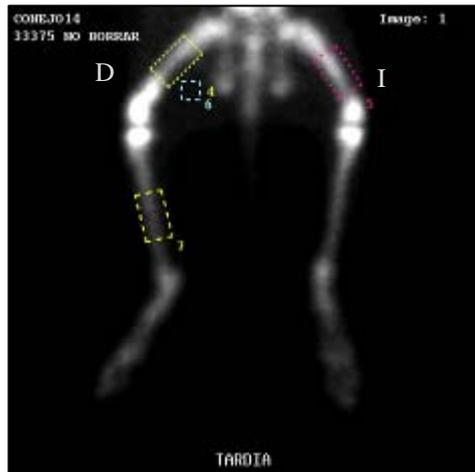


- 2.- Imagen gammagráfica tras 24 horas de la intervención. Se observó como los fémures se mostraron hipocaptantes en relación con las tibias. Esta apreciación se confirmó mediante el estudio cuantitativo comparativo.

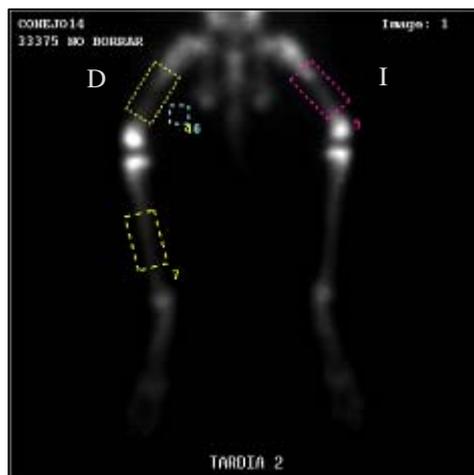


- 3.- Imagen gammagráfica tras 1 semana de la intervención. Se observó una leve hipercaptación del fémur izquierdo en relación con el derecho y con la tibia.

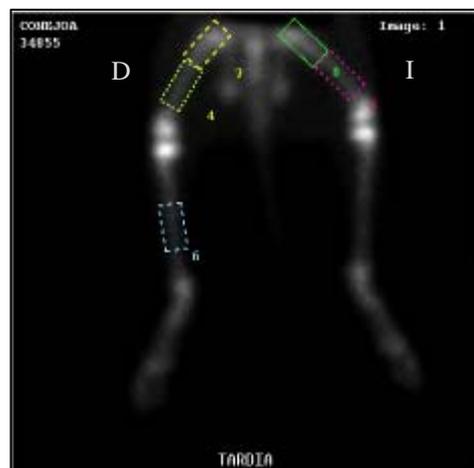
Lámina V.8. Imágenes gammagráficas: 3, 7 y 15 semanas tras la cirugía



1.- Imágen gammagráfica tras 3 semanas de la intervención. Hipercaptación femoral, más evidente en el fémur izquierdo. Se observó que la intensidad de la captación fue mayor en los fémures que en la tibia.



2.- Imágen gammagráfica tras 7 semanas de la intervención. La hipercaptación fémoral fue menos evidente, sin embargo el fémur izquierdo siguió mostrando mayor captación en fase ósea.



3.- Imágen gammagráfica tras 15 semanas de la intervención. La captación femoral fue muy similar en ambos lados (I-D) y en relación a la captación tibial.

V.3. Resultados de microscopía electrónica de retrodispersión

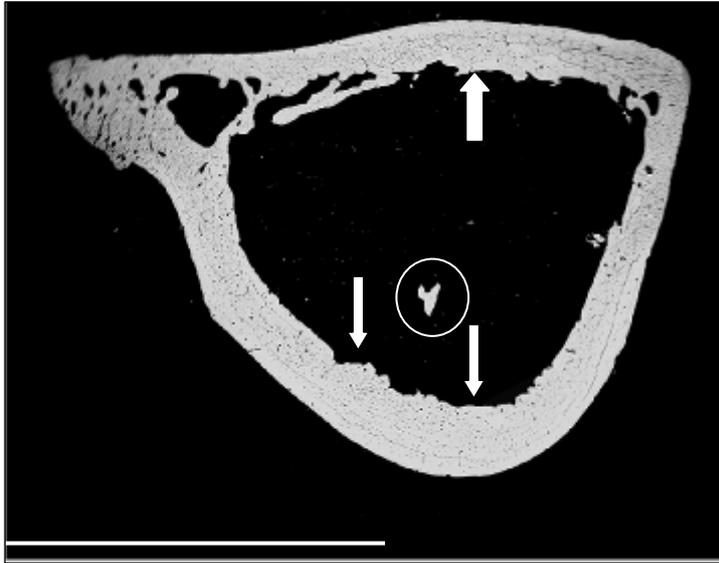
A continuación se presentan los resultados de microscopía electrónica de retrodispersión (m.e.r.) de los dos grupos (cementado y no cementado) a lo largo de los distintos controles postoperatorios.

- **Resultados de m.e.r. de 24 horas post-cirugía.**

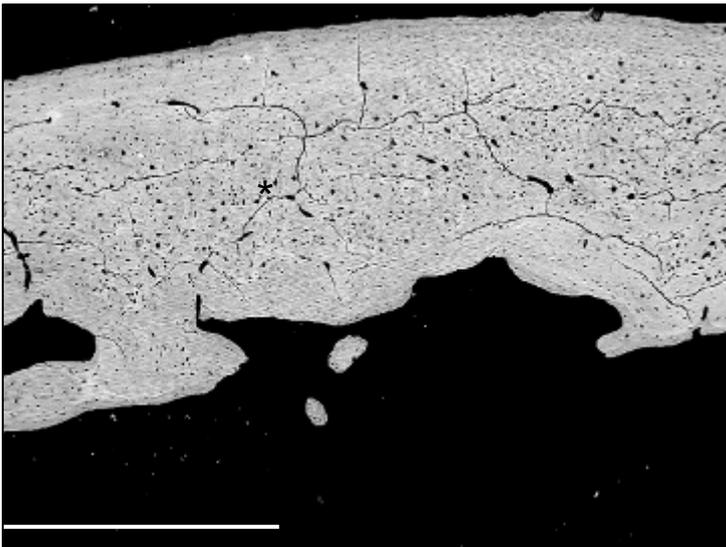
Grupo no cementado: Se observaron evidencias del fresado en la cortical endóstica (lámina V.9), con desaparición de la capa subendóstica observada en cortes anatómicos de fémur de conejo y caracterizada por lamelas dispuestas anularmente y sin seguir el patrón osteonal típico del resto de la cortical (lámina V.9.). Aunque gran parte del perímetro endóstico mostraba efectos del fresado, generalmente en la zona cercana al trocánter la superficie endóstica permanecía intacta en varias preparaciones tanto de fémures cementados como no cementados. El resto de la cortical ósea se mostró altamente compacto y sin mayores alteraciones a nivel estructural. La superficie perióstica no mostró alteraciones aparentes. A nivel centromedular se observó un vacío consecuencia de la eliminación de las trabéculas centromedulares tras el fresado. En ciertas preparaciones se pudo observar restos aislados de trabéculas óseas que no fueron eliminados durante el lavado (lámina V.9.)

Grupo cementado: Las mismas características descritas en el apartado anterior también se observaron en las preparaciones derechas de 24 horas pos cirugía, destacando la agresión de la superficie endóstica debido al fresado con la presencia puntual de zonas en las que se observó parcialmente la capa anular subendóstica (lámina V.10). Presencia de una elevada superficie de contacto entre el cemento y el perímetro endóstico. Sin embargo, a grandes aumentos, el contacto íntimo del cemento con el perímetro endóstico estaba limitado por la existencia de una fina interfase entre ellos. Este hallazgo puede extrapolarse al resto de las preparaciones cementadas de este estudio (lámina V.10).

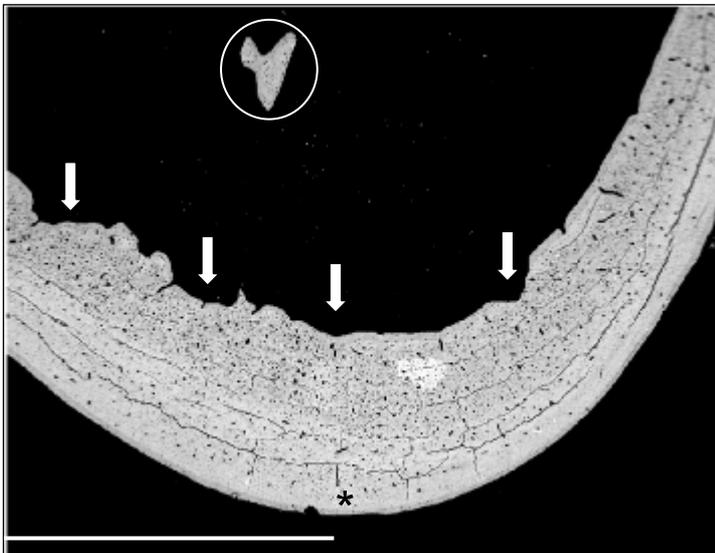
Lámina V.9. Imágenes de m.e.r. tras 24 horas de la cirugía. Grupo no cementado.



a. Efectos del fresado sobre el perímetro de la cortical endostica: muescas (flechas). Restos de trabécula (interior círculo). Nótese la irregularidad del canal medular. Grupo no cementado (g.n.c) . Barra 9 mm



b. Lesión evidente y agresiva sobre la cortical endostica. Es evidente el adelgazamiento que ha sufrido esta cortical. Se observaron restos trabeculares. (g.n.c) Barra 1mm

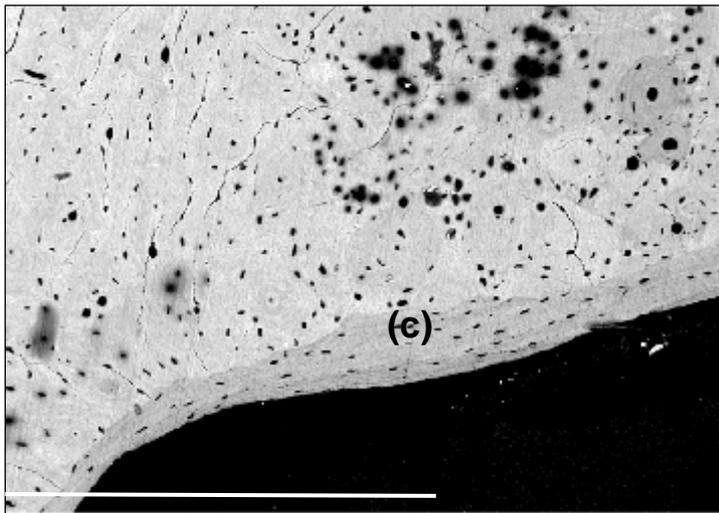


c. Detalle de efectos del fresado: irregularidad de la superficie endostica (fechas). Restos de trabécula no eliminada tras el lavado con suero fisiológico (en el círculo). La zona cortical subperióstica permaneció normal (asterisco). (g.n.c) Barra 3 mm

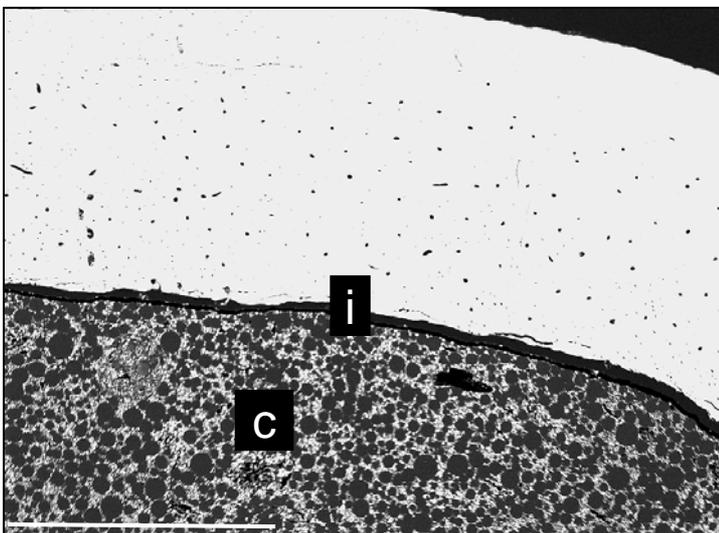
Lámina V.10. Imágenes de m.e.r. tras 24 horas de la cirugía. Grupo cementado.



a. Grado de replección del canal medular con cemento. Nótese el defecto de llenado (asterisco). Grupo cementado (g.c.) .Barra 9 mm



b. Superficie endostica sin evidencias de fresado ya que se mantuvo la capa anular concéntrica subendóstica (C). (g.c) Barra 600 μ m



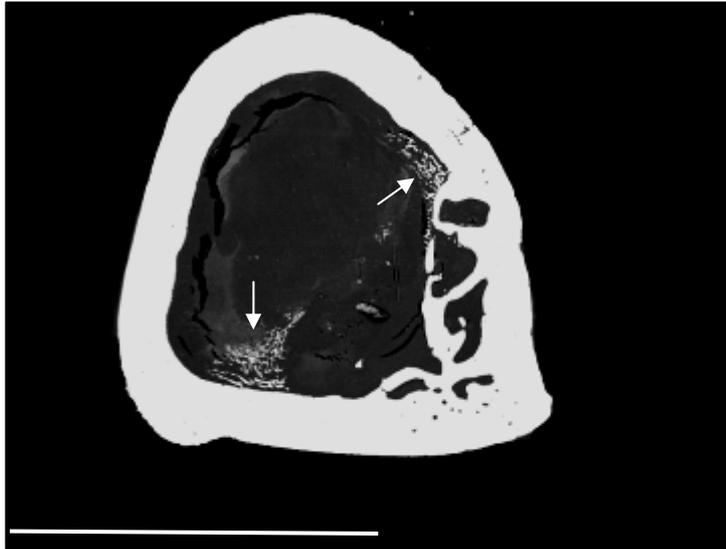
c. Mediante la manipulación de los valores de brillo y contraste se visualiza claramente el cemento intramedular (c) y la pequeña interfase cemento-hueso (I). (g.c) Barra 1 mm

- **Resultados de m.e.r. de 1 semana post-cirugía.**

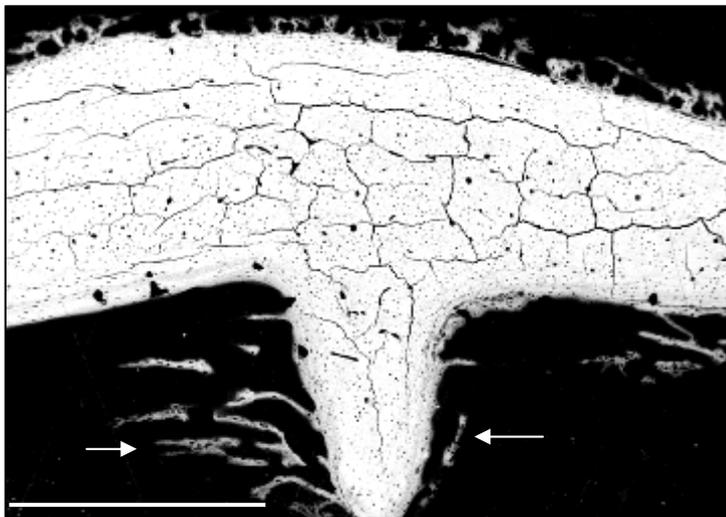
Grupo no cementado: A nivel panorámico no se observaron alteraciones destacables exceptuando la presencia de una incipiente red ósea de desarrollo centripeto. En algunas preparaciones la intensidad de dicha respuesta fue tal que se formó una red trabecular perfectamente estructurada que comenzaba a ocupar la cavidad medular (lámina V.11). En las preparaciones en las que se observó restos de trabéculas maduras (que escaparon al fresado) estas fueron aprovechadas como soporte para la respuesta de neoformación ósea trabecular. A mayor aumento se pudo observar como la totalidad de las trabéculas citadas anteriormente estaban constituidas por tejido condroide y algunos núcleos de tejido óseo fibrorreticular (lámina V.11). También a grandes aumentos se observó un intenso ataque osteoclastico (identificado por la presencia de lagunas de "Howship") sobre la superficie endóstica que manifestaba en algunos puntos signos incipientes de neoformación ósea. En algunas preparaciones se comprobó la presencia de áreas aisladas de reacción perióstica de mínima intensidad.

Grupo cementado: Se observó el mismo patrón de respuesta referente a la trabeculación centromedular descrito en las muestras no cementadas, pero en esta ocasión la respuesta era de menor intensidad y solo evidente en las zonas donde existían huecos entre la superficie endóstica y el cemento óseo (lámina V.12). También se observaron algunas lagunas de Howship presentes en distintas zonas del perímetro endóstico específicamente en aquellas en la que la separación cemento-hueso era mas evidente aunque dicha actividad osteoclástica era mucho menos evidente que en las preparaciones no cementadas. Esta actividad osteoclástica también se visualizaba incluso en áreas donde no era evidente el fresado. Por otro lado, se observó la presencia de una reacción perióstica constituida también por trabéculas de tejido condroide y hueso fibrorreticular aparentemente de mayor intensidad en los segmentos óseos en los cuales el cemento contactaba de manera casi directa con la cortical endóstica (lámina V.12).

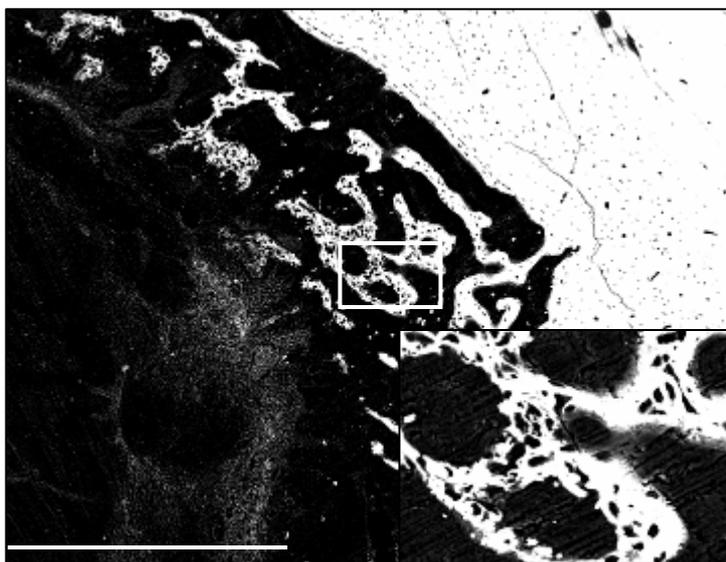
Lámina V.11. Imágenes de m.e.r. tras 1 semana de la cirugía. Grupo no cementado.



a. Neoformación de una red trabecular ósea que comenzó a ocupar el espacio intramedular. (flechas) Barra 9 mm.

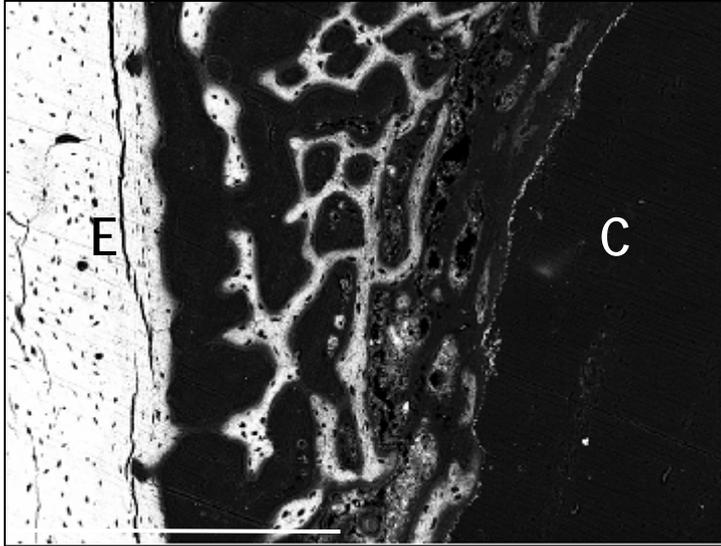


b. Trabécula endóstica que se mantuvo tras el fresado y que actuó como soporte para la respuesta de neoformación ósea (flechas). Barra 1 mm

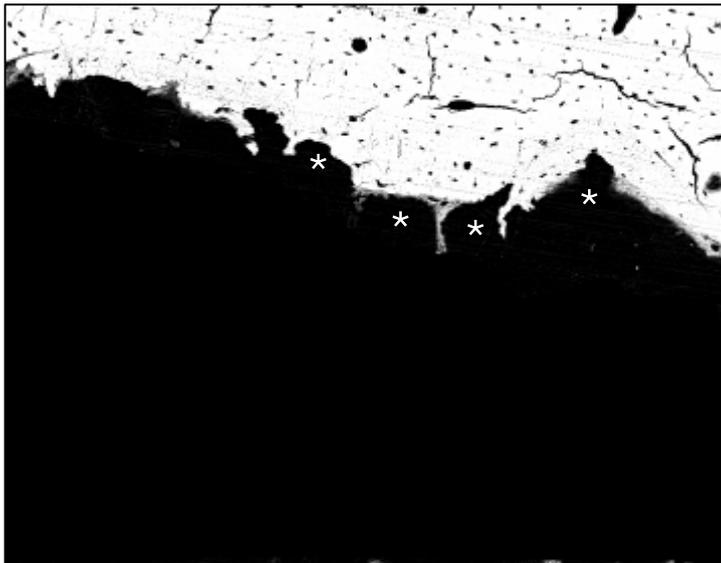


c. El tejido neoformado, trabeculación en el espacio centromedular. Este tejido estuvo constituido por tejido condroide y algunos núcleos de tejido óseo fibroreticular (recuadro). Barra 1 mm

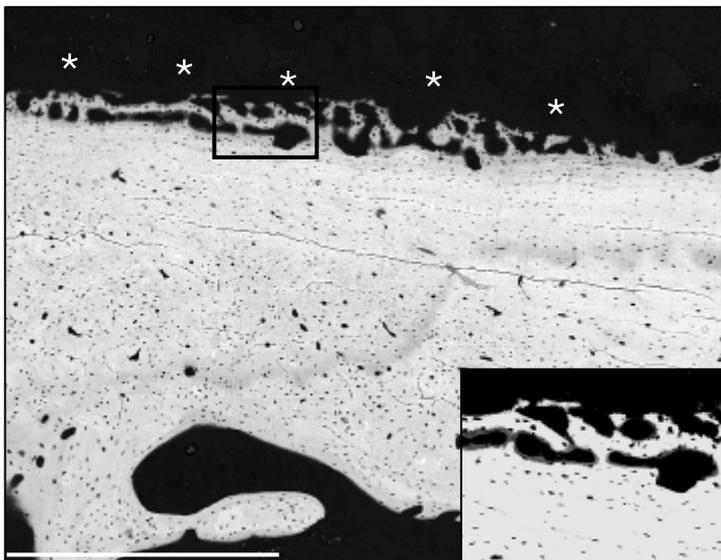
Lámina V.11. Imágenes de m.e.r. tras 1 semana de la cirugía. Grupo cementado.



a. En los espacios existentes entre el cemento (C) y la superficie endóstica (E), se evidenció la neoformación de tejido óseo fibroreticular. Barra 600 μ m



b. Formación de lagunas de Howship en el perímetro endóstico (asteriscos). Barra 1 mm



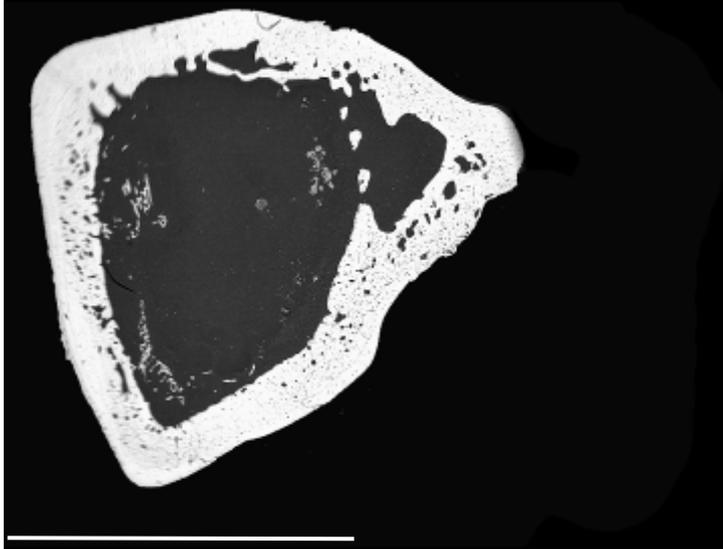
c. Se observó reacción periostica constituida por tejido condroide y fibroreticular (asteriscos). Barra 1mm

- **Resultados de m.e.r. de 3 semanas post-cirugía.**

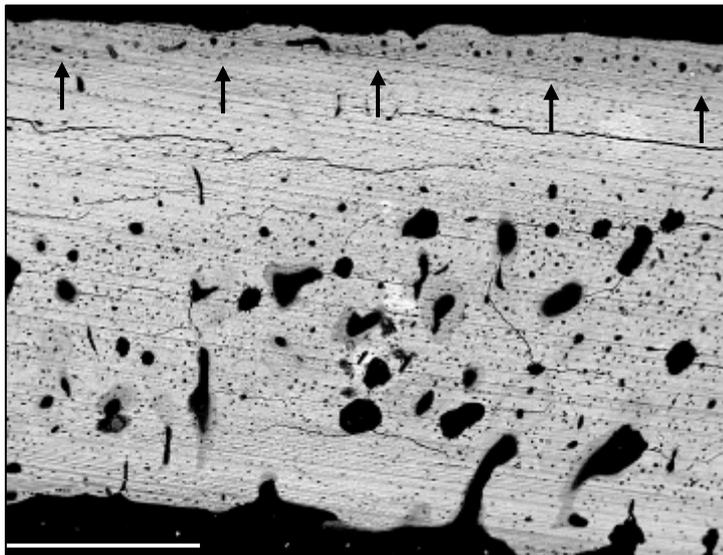
Grupo no cementado: A nivel panorámico se manifestó de manera más evidente una menor compactación de la cortical ósea debido al incremento en la presencia y tamaño de los espacios vasculares que ya se intuía en las preparaciones de 1 semana (lámina V.13). A mediano aumento se pudo constatar que estos espacios se encontraban ubicados preferentemente en los tercios medio e interno de la cortical ósea. El tercio externo presentaba un aspecto similar al normal exceptuando una ligera reacción perióstica constituida por hueso fibrorreticular y zonas de hueso lamelar no osteonal. El grado de remodelación y maduración óseas de dicha reacción perióstica era tan avanzado que le aportaba un aspecto de compacticidad parecido al de la cortical ósea subyacente. También se observó un incremento en la trabeculación centromedular y un mayor grado de madurez ósea de dichas trabéculas dada su composición por tejido fibrorreticular con algunas zonas de aposición de hueso lamelar (lámina V.13). A lo largo de gran parte de la superficie endóstica se observó la formación de una capa irregular constituida por tejido óseo neoformado de carácter fibrorreticular formando digitaciones hacia la cavidad medular.

Grupo cementado: A nivel panorámico las muestras cementadas manifestaron igualmente un incremento en la porosidad vascular de los tercios medio e interno, aunque en algunas preparaciones los espacios vasculares fueron de tamaño considerable y se ubicaron específicamente en el tercio interno de la cortical (lámina V.14). La reacción perióstica ocupaba casi la totalidad del perímetro perióstico siendo de un grosor considerablemente mayor que el de las muestras no cementadas (lámina V.14). En algunos casos la reacción perióstica presentó incluso el mismo grosor que la cortical subyacente estando constituida por tejido condroide en la periferia, tejido óseo fibrorreticular en la parte intermedia y depósito de tejido óseo lamelar no osteonal en la zona de contacto con la cortical original (lámina V.14). En estos casos y a pesar de que el tercio externo de la cortical siguió presentando una menor porosidad vascular que el resto de la cortical, la reacción perióstica contigua presentó enormes espacios vasculares. En los huecos centromedulares no rellenados con el cemento se desarrolló una densa red trabecular ósea constituida principalmente por tejido óseo fibrorreticular que rodeó íntimamente al cemento.

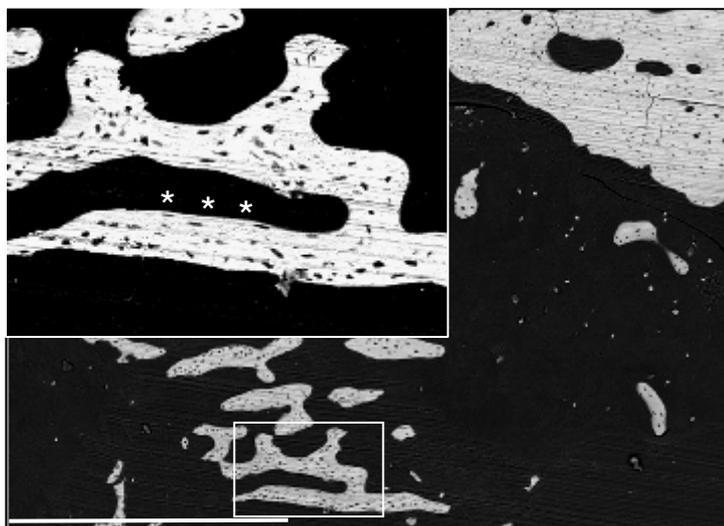
Lámina V.13. Imágenes de m.e.r tras 3 semanas de la cirugía. Grupo no cementado.



a. Fue evidente la menor compactación de la cortical ósea por aumento de los espacios vasculares. Barra 9 mm

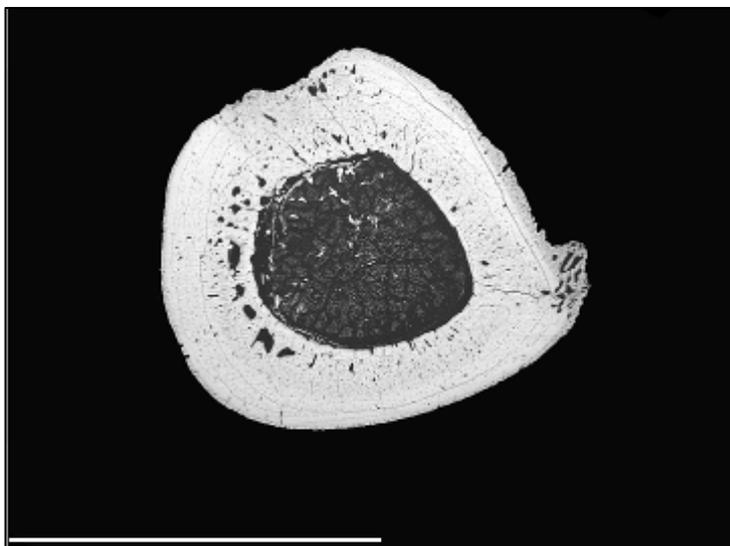


b. El aumento de los espacios vasculares fue mas evidente en los tercios medio e interno de la cortical. Se observó una leve reacción periostica de tipo fibroreticular en alto grado de maduración (flechas). Barra 1 mm



c.. Incremento en la trabeculación centromedular y mayor grado de maduración de dichas trabéculas, hueso fibroreticular con aposición de hueso lamelar (asteriscos recuadro). La superficie endostica se mostró irregular producto de la neoformación a este nivel. Barra 600 μ m

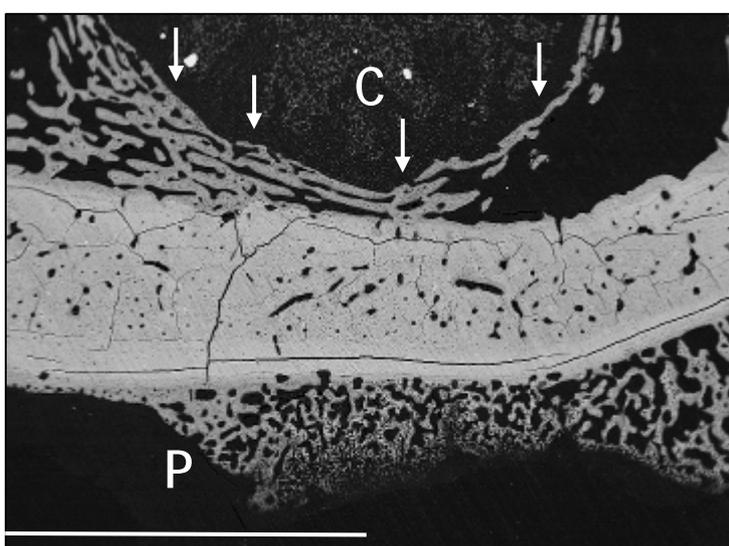
Lámina V.14. Imágenes de m.e.r tras 3 semanas de la cirugía. Grupo cementado



a. Se observó un aumento de los espacios vasculares a nivel del tercio medio e interno. La reacción perióstica ocupó casi la totalidad del perímetro del hueso. Barra 9mm



b. En esta muestra, el tamaño de los espacios vasculares fue considerablemente mayor en el tercio interno de la cortical. Barra 2 mm



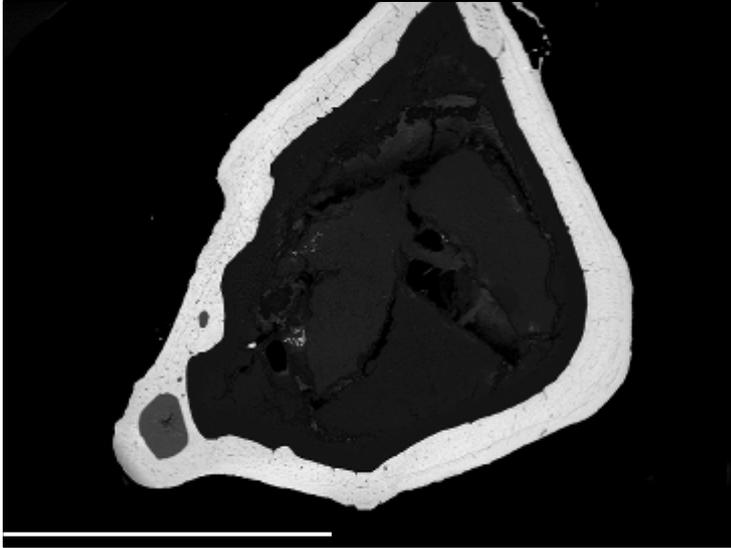
c. Reacción perióstica (P) constituida por tejido condroide en la periferia, tejido óseo fibroreticular en el medio y tejido óseo lamelar no osteonal en la zona de contacto con la cortical. En las áreas de defecto de llenado se formó una densa red trabecular fibroreticular (flechas) que rodeó al cemento (C). Barra 3 mm

- **Resultados de m.e.r. de 7 semanas post-cirugía.**

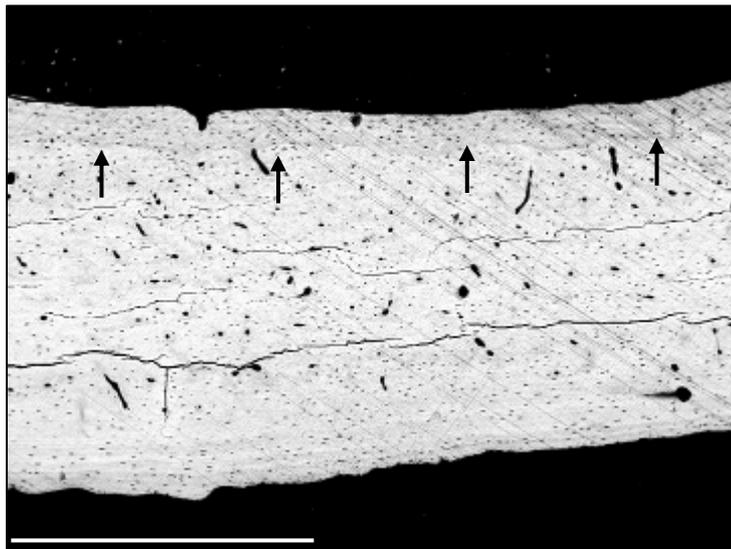
Grupo no cementado: Los fenómenos de neoformación ósea activa observados en las preparaciones de 3 semanas tienden claramente a desaparecer predominando ahora los fenómenos de maduración y remodelación ósea. También se detectó la desaparición de la red trabecular neoformada observada en preparaciones de controles previos (lámina V.15). Aunque fue posible identificar las zonas de reacción ósea perióstica y endóstica gracias a su menor electrodensidad, la cortical ósea fue recuperando su aspecto y estructura normales. De este modo se fue evidenciando ya la capa anular de tejido óseo lamelar no osteonal situada en el perímetro endóstico. La compacticidad cortical se fue incrementando y se observó la formación de nuevas osteonas alrededor de los espacios vasculares aunque el grado de compactación todavía no es el de un hueso cortical normal (lámina V.15).

Grupo cementado: Los fenómenos de maduración y remodelación ósea también predominaron en las preparaciones cementadas aunque dichos fenómenos eran mucho menos avanzados que en las preparaciones no cementadas. El progresivo proceso de maduración ósea de la reacción perióstica condujo a un aumento de la compacticidad de dicha reacción mostrando una imagen global de la cortical ósea mucho mas gruesa de lo normal (lámina V.16). El tejido óseo presente en la reacción perióstica de este estadio fue básicamente fibrorreticular con aposición profunda de hueso lamelar no osteonal en contacto con la cortical original (lámina V.16). La porosidad vascular de la cortical en los dos tercios internos tiende a disminuir aunque todavía es mucho más evidente que en el de las muestras no cementadas. La reacción ósea endóstica mostró una tendencia a normalizarse aunque todavía no se observó claramente la capa anular de tejido óseo lamelar (lámina V.16).

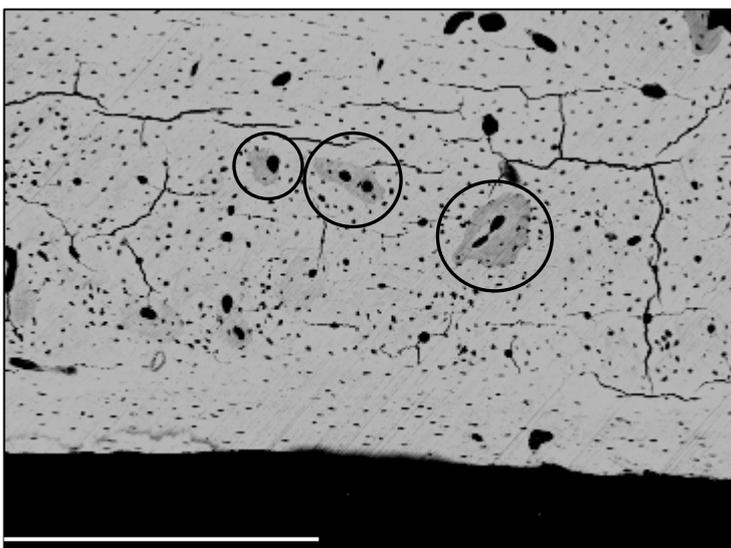
Lámina V.15. Imágenes de m.e.r. tras 7 semanas de la cirugía. Grupo no cementado.



d. La red trabecular intramedular desapareció completamente. Aspecto de la cortical mucho más compacto por la desaparición en esta fase de las lagunas vasculares. Barra 9 mm

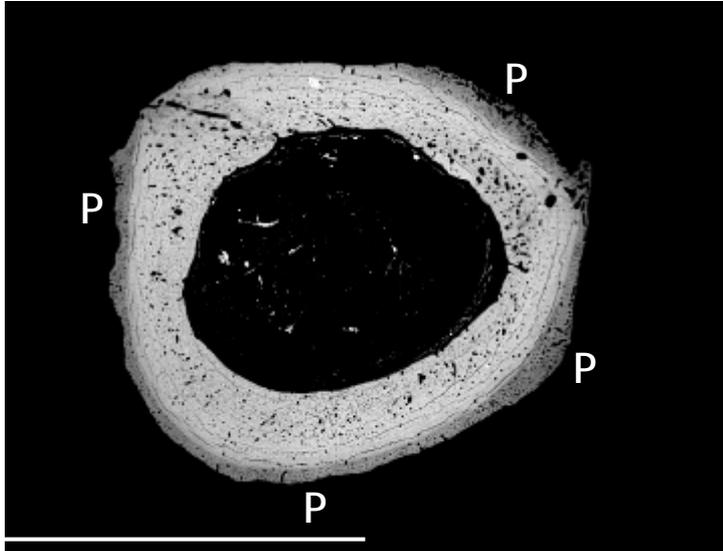


b. Recuperación de la capa subendóstica anular de tejido óseo de tipo lamelar no osteonal (flechas). Barra 1 mm

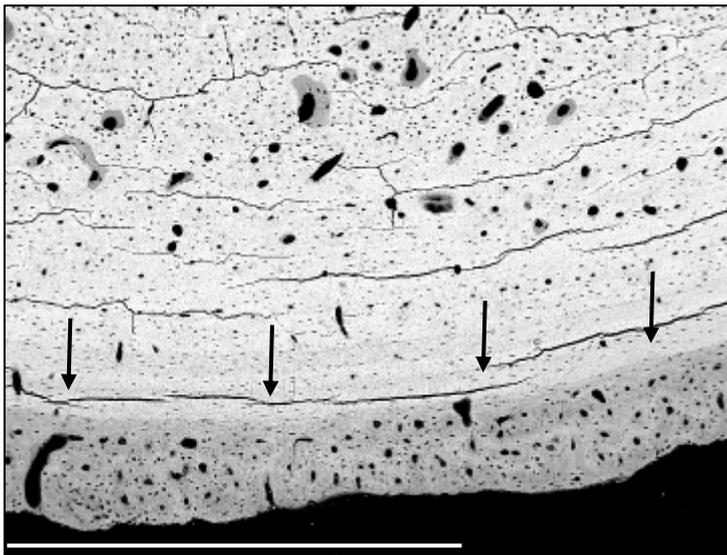


c. Formación de nuevas osteonas alrededor de los espacios vasculares (círculos). Alto grado de compactación cortical. Barra 600 μm

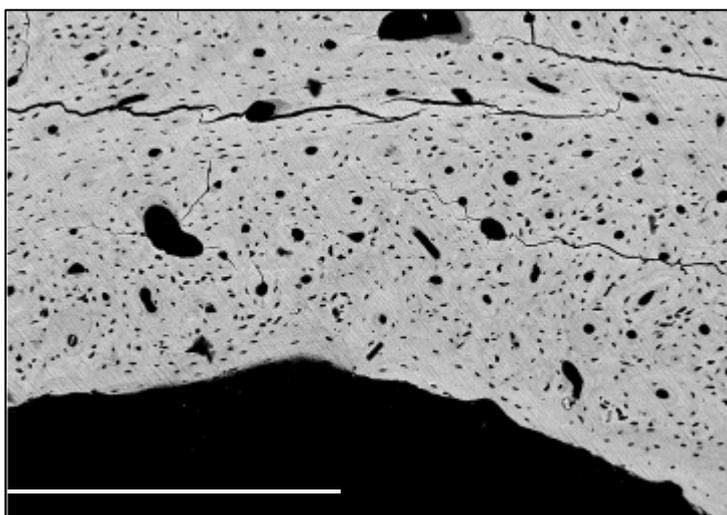
Lámina V.16. Imágenes de m.e.r. tras 7 semanas de la cirugía. Grupo cementado



a. Se observa el alto grado de maduración de la reacción perióstica (P) dando a la cortical un aspecto de mayor grosor. Espacios vasculares aumentados en menor grado. Barra 9 mm



b. Aposición perióstica de tejido fibroreticular con hueso lamelar no osteonal en contacto con la cortical original (flechas). Los espacios vasculares de la cortical interna están aún aumentados pero en menor grado. Barra 1mm



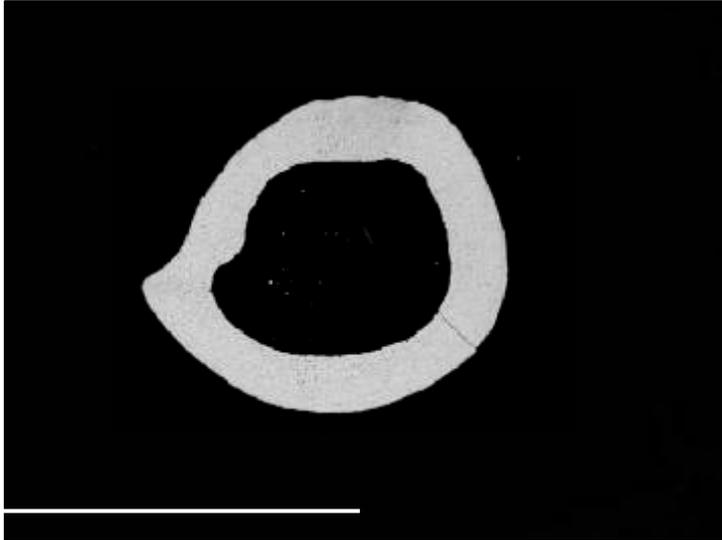
c. Endostio poco reactivo pero no se observó la capa anular subendostica presente en el hueso normal ni en las preparaciones no cementadas. Barra 600 μ m

- **Resultados de m.e.r. de 15 semanas post-cirugía.**

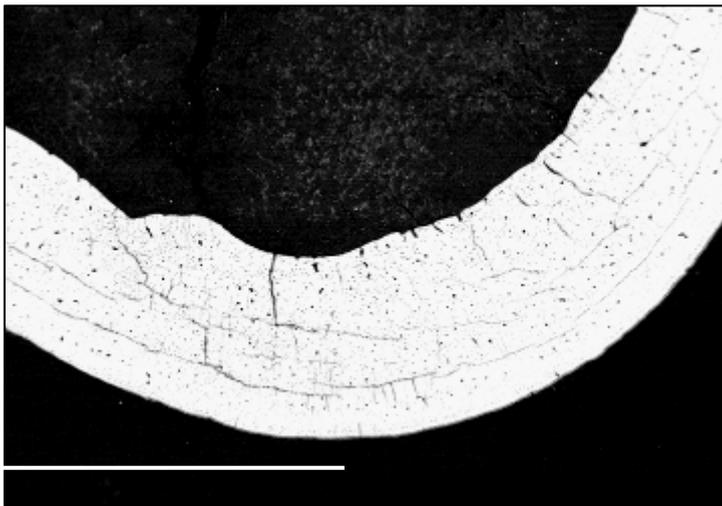
Grupo no cementado: El patrón de compactación y el grosor de la cortical ósea, así como las superficies perióstica y endóstica presentaron un aspecto y composición tisular prácticamente igual al observado en cortes anatómicos de fémur (lámina V.17).

Grupo cementado: La intensa reacción perióstica descrita en las muestras cementadas de 7 semanas presentó ya estados avanzados de maduración con la presencia de hueso fibrorreticular y especialmente lamelar no osteonal. Dicha maduración ósea de la reacción perióstica y su progresiva incorporación estructural a la cortical ósea le dió un aspecto global a esta última mucho más grueso del normal (lámina V.18). Sin embargo, los espacios vasculares del tercio medio de la cortical mostraron un aumento evidente en su tamaño, dando un aspecto poco compacto a esta cortical (lámina V.18). En una preparación cuyo aspecto anatómico presenta un grosor cortical normal, a grandes aumentos se pudo observar como la mitad de dicho grosor corresponde a la cortical original adelgazada y la otra mitad a una reacción perióstica en avanzado estado de remodelación osteonal y corticalización (lámina V.18). Asimismo, en una preparación, se observaron todavía fenómenos de actividad ósea en la superficie endóstica de la cortical caracterizados por la formación de digitaciones óseas en dirección centromedular y neoformación de abundantes osteonas en el tejido óseo subyacente (lámina V.18c)

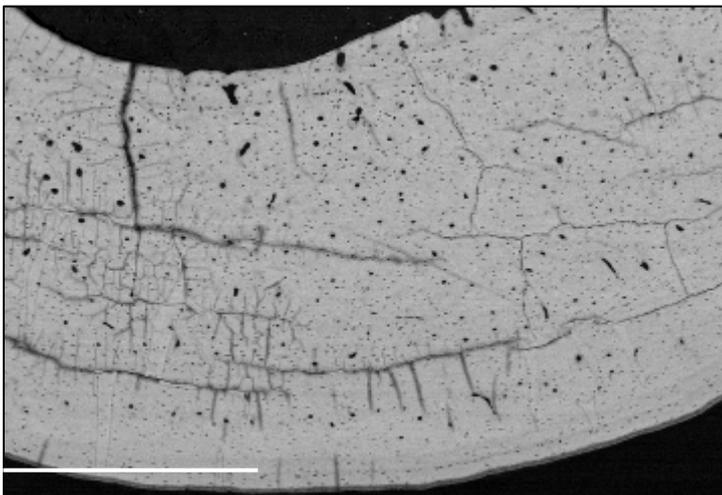
Lámina V.17. Imágenes de m.e.r. tras 15 semanas de la cirugía. Grupo no cementado



a. Patrón de compactación cortical y grosor de la misma casi normales. Barra 9mm.



b. Detalle del aspecto de la cortical, muy cercano al normal. Barral 3mm

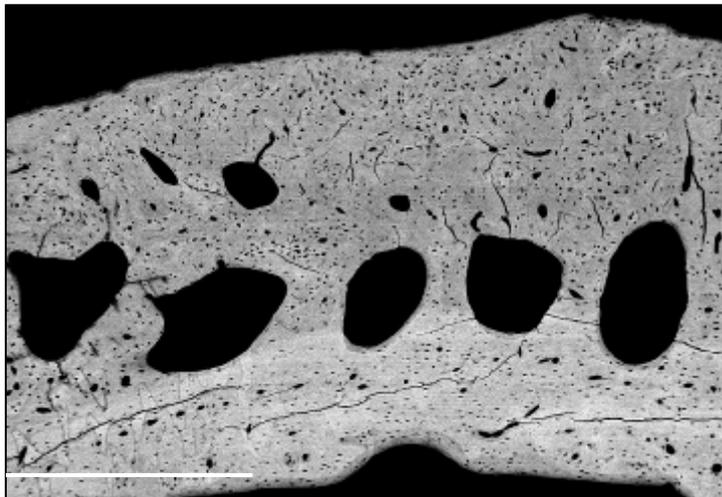


c. Alto grado de compactación cortical, donde apenas fueron evidentes los espacios vasculares. Barra 1mm.

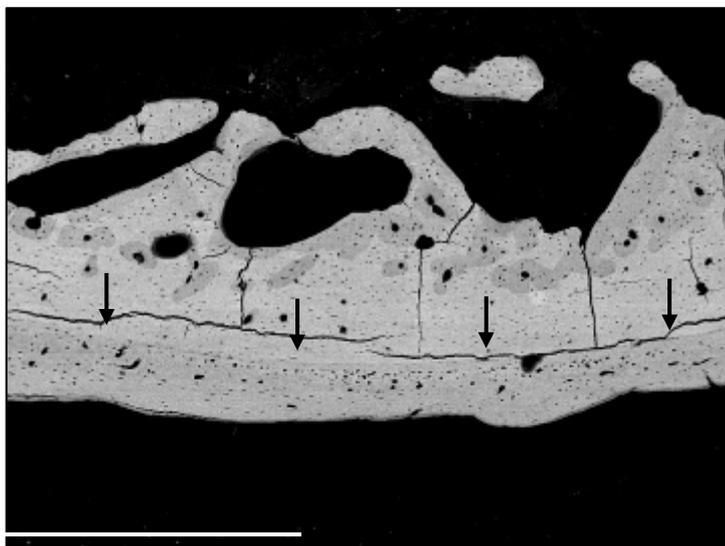
Lámina V.18. Imágenes de m.e.r. tras 15 semanas de la cirugía. Grupo cementado



a. Alto grado de maduración de la reacción periostica. Aumento de tamaño en los espacios vasculares de la cortical interna, media y externa. Barra 9mm



b. Detalle del aumento de los espacios vasculares, en esta muestra, de la cortical media, dando un aspecto menos compacto a dicha cortical. Barra 1mm



c. Reacción perióstica en avanzado estado de maduración y en progresiva incorporación estructural (flechas) a la cortical original aportando un aspecto globalmente más grueso a la cortical. Barra 1 mm.

- **Valoración mediante m.e.r. del grado de replección del cemento óseo**

Cabe destacar inicialmente que en el presente estudio no se planteó como objetivo primordial la cuantificación del grado de replección de la cavidad femoral por parte del cemento óseo sino la determinación de las alteraciones óseas que tienen lugar emulando las condiciones quirúrgicas habituales clínicamente durante la cementación femoral. Como se ha dicho anteriormente, la valoración celular del tejido óseo requiere un estudio histológico convencional que implica la disolución del cemento en la mitad de los cortes de interés motivo por el cual, no se ha podido realizar un estudio histomorfométrico que cuantificase la superficie de contacto hueso-cemento a lo largo de toda la columna de cemento o como mínimo, en la zona diafisaria proximal.

Sin embargo, consideramos de suficiente interés el presentar los resultados con respecto al grado de replección del cemento fruto de la observación de las preparaciones de m.e.r. aunque como se ha comentado, no están basados en cálculos matemáticos.

En general, la cementación de todas las preparaciones observadas podríamos considerarla entre buena y excelente, puesto que ninguna muestra reflejo grandes defectos de replección. Sin embargo, en distintas muestras se observaron varias zonas con defectos de llenado. En este sentido, se estableció una diferenciación entre la presencia de defectos de llenado a nivel periférico entre la columna de cemento y la superficie endóstica, que denominamos defectos perimetrales y los defectos situados en la propia columna de cemento, que denominamos defectos centrales.

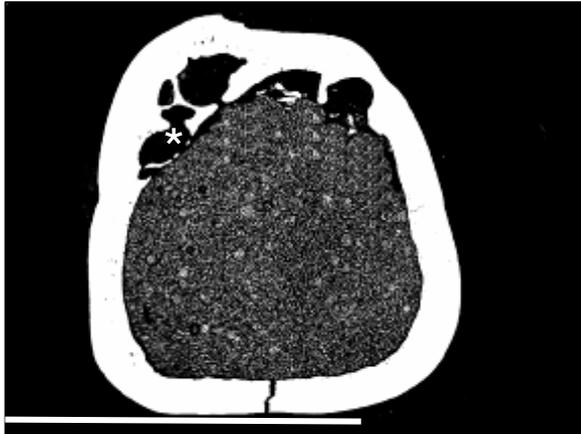
Aunque inicialmente los defectos perimetrales podríamos diferenciarlos entre los que representan verdaderos huecos (entre la cortical endóstica y el cemento) que no han sido repleccionados durante la cementación (defectos perimetrales verdaderos) y los que presentan un grosor de pocas micras (alrededor de 30 micras) (lámina V.19b), representando éstos últimos la denominada interfase cortical-cemento que, como se comentará en el apartado de discusión, su presencia puede justificarse por distintos motivos sin estar vinculados directamente con un mal procedimiento de cementado. Con estos precedentes, podríamos afirmar que la presencia de la interfase cortical-cemento se ha observado en la práctica totalidad de las preparaciones mientras que los defectos perimetrales verdaderos se han observado en pocas preparaciones, generalmente situados en la zona medular proximal que correspondería externamente a la

región del trocánter mayor (lámina V.19a). En algunos casos, la completa replección estaba impedida por una barrera física generada por trabéculas que no habían sido correctamente fresadas y que impidieron una mayor replección de la cavidad medular (lámina V.19c). De manera aproximada, la superficie de estos defectos perimetrales verdaderos no superó en ningún caso el 10% de la superficie total de la cavidad medular en las preparaciones subtrancántéricas y diafisarias proximales, que fueron las que se incluyeron en el estudio. Evidentemente y aunque ya no formaban parte del material de interés, las muestras de la zona diafisaria distal del fémur presentaban huecos de mayor superficie por ser el extremo distal de la columna de cemento.

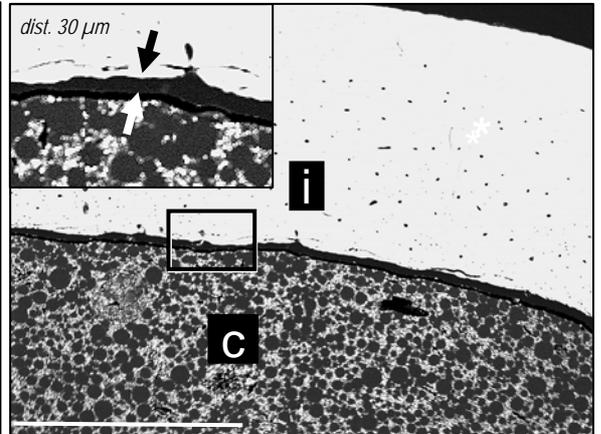
En cuanto a los defectos centrales, no se localizó ninguna preparación con cavitaciones evidentes dentro de la columna de cemento, lo que indica de nuevo un buen procedimiento de cementación. Sin embargo, a grandes aumentos sí que se pudieron observar pequeños poros en la matriz del cemento que rompían su aspecto compacto. El diámetro de dichos poros, aunque con una cierta variabilidad, se centraba entre 100 y 300 micras (lámina V.19d).

Asimismo, se pudo observar como en un bloque de cemento retirado del fémur de uno de los animales que murió tras la cementación (y que no fue incluido en el estudio), el cilindro de cemento mostraba en su interior un defecto de llenado creado por un coágulo que bien pudo mezclarse con el cemento cuando este aún permanecía en estado de baja viscosidad (ver lámina V.19e).

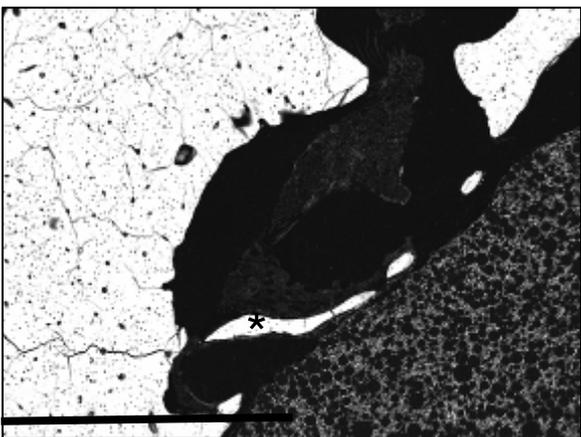
Lámina V.19. Grado de repleción de la cavidad medular. Grupo cementado



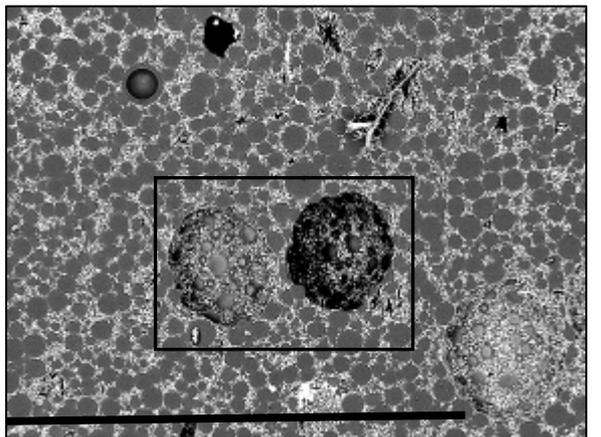
a. Defecto de llenado perimetral (asterisco) Barra 9mm



b. Detalle de la interfase (i) existente entre el cemento (c) y la cortical ósea. Barra 10 mm



c. Trabécula que persistió (asterisco) tras el fresado y que impidió la repleción total de la cavidad medular. Barra 1 mm.



d. Se observan poros en el interior del cilindro de cemento (rectángulo). Barra 900 μ m.



e. Presencia de un coágulo en el interior del cilindro de cemento (rectángulo)

V.4. Resultados Histológicos

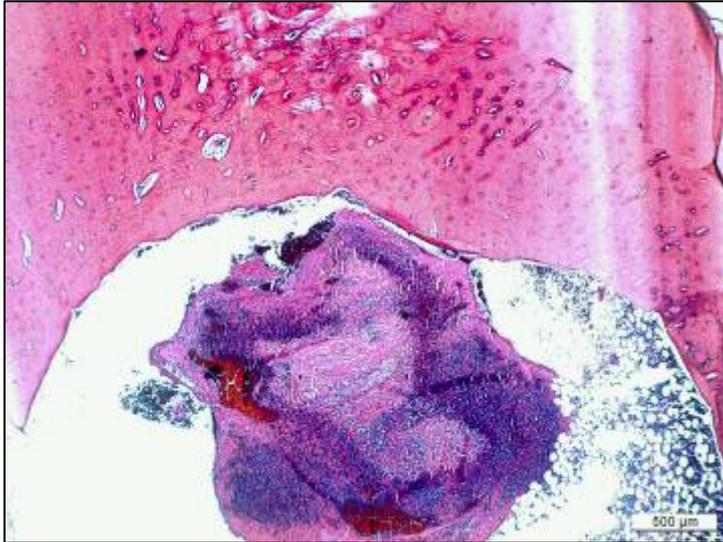
Tal como se describió en el apartado IV.4, se llevaron a cabo dos tipos de tinciones de las muestras óseas obtenidas. Los resultados correspondientes a las muestras teñidas con tinción de Gram permitieron descartar la presencia de bacterias en los cortes histológicos lo que de alguna manera permite atribuir las alteraciones óseas observadas a fenómenos derivados propiamente de la respuesta del hueso al fresado y a la cementación y no a fenómenos reactivos derivados de procesos infecciosos bacterianos. Los hallazgos obtenidos con la tinción de hematoxilina-eosina se describen a continuación.

- **Valoración histológica a las 24 horas post-cirugía.**

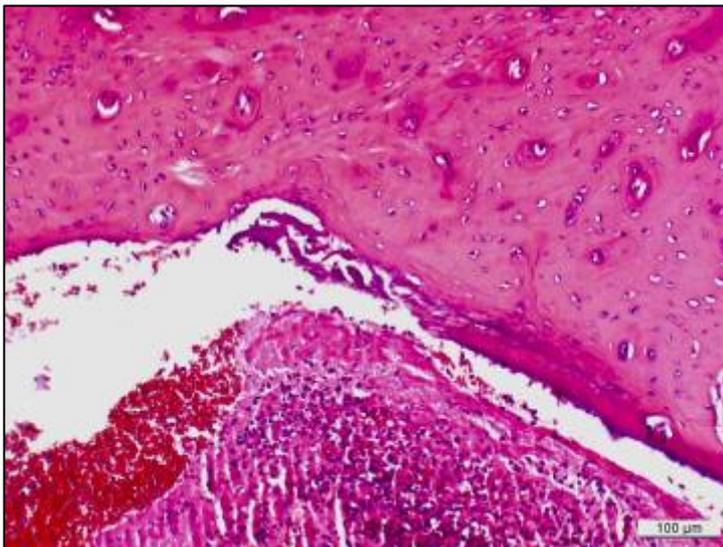
Grupo no cementado: Se observaron lesiones propias del fresado en el endóstio y cortical subendostial (lámina V.20). Algunas áreas del perímetro endóstico no fueron lesionadas por el fresado y muestran una apariencia normal. Así mismo, la celularidad de la capa endóstica se vio afectada por el legrado, mostrando un menor número de células (lámina V.20). La cortical no evidenció lesiones aparentes. En algunas preparaciones se observó la presencia de un gran coágulo y algunas células inflamatorias ocupando el canal medular (lámina V.20a). También fue posible observar restos de trabéculas producto del legrado (lámina V.20c). El periostio conservó su apariencia normal.

Grupo cementado: Se observó la presencia de lesiones por el fresado en la capa subendostica (lámina V.21), sin embargo en algunas zonas el endóstio no fue lesionado por el fresado y conservó su arquitectura normal. También fue posible observar la formación de un pequeño coágulo en la interfase cemento-hueso (lámina V.21a). La estructura cortical era aparentemente normal, sin evidencia de lesiones de tipo necrótico en ella. Se observaron restos de trabéculas en los pequeños espacios producto de defectos de llenado (lámina V.21c). El periostio se mostró aparentemente normal.

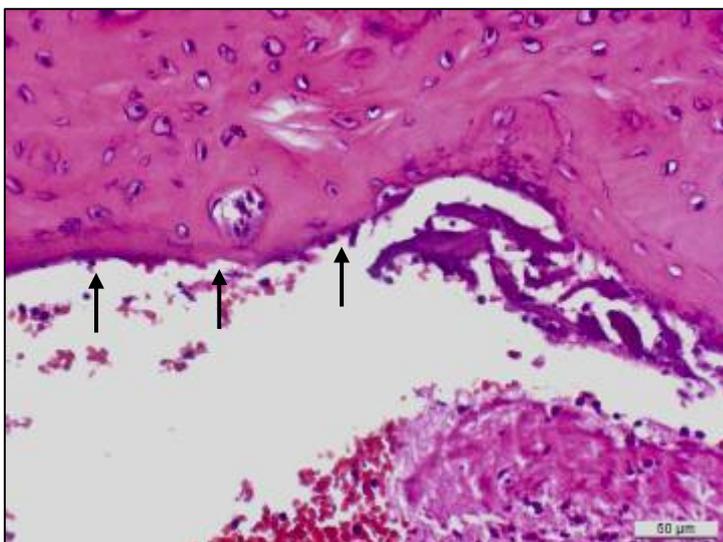
Lámina V.20. Imágenes histológicas tras 24 horas de la cirugía. Grupo no cementado



a. Presencia de un coágulo acupando el canal medular legrado. Se observaron restos tisulares que no fueron eliminados con el lavado a presión.

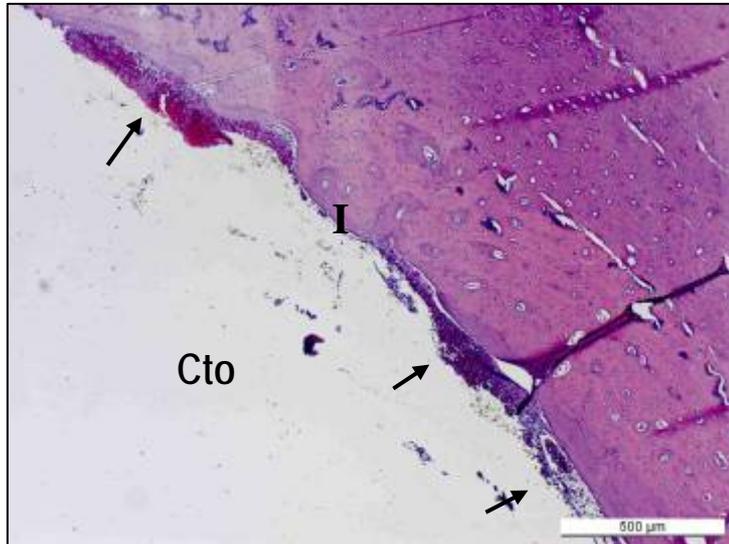


b. Lesiones del fresado sobre la superficie endostica. Destrucción de la capa anular subendóstica. Coagulo y células inflamatorias en el interior del canal medular

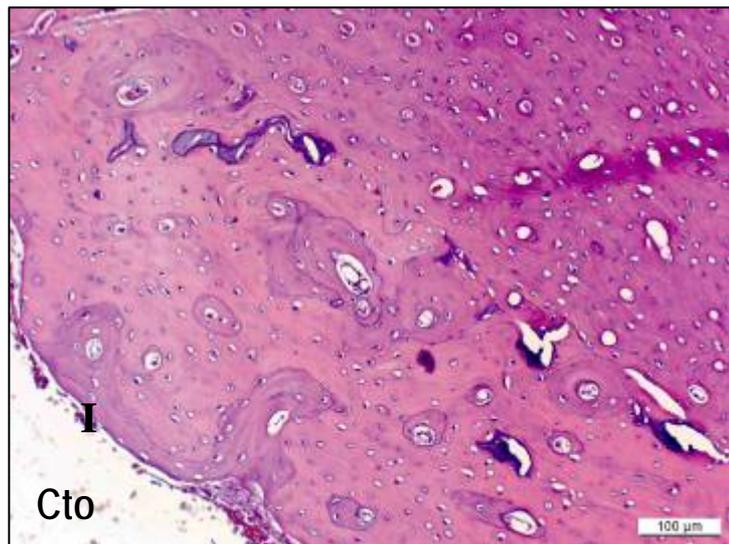


c. Detalle de las lesiones por fresado. La celularidad del endostio se vio reducida (flechas). Presencia de detritus producto del legrado.

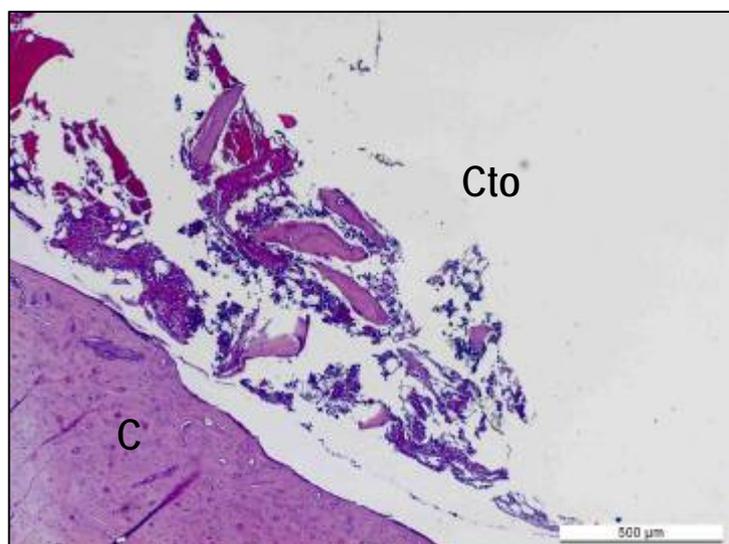
Lámina V.21. Imágenes histológicas tras 24 horas de la cirugía. Grupo cementado



a. Lesiones por fresado sobre la superficie endóstica. Se observó la formación de un pequeño coágulo en la interfase cemento-hueso (I) (flechas). Cto: Zona donde estaba ubicado el cemento óseo.



b. Destrucción de la capa anular subendóstica y coágulo mínimo en la interfase cemento-hueso (I). Cto: Cemento



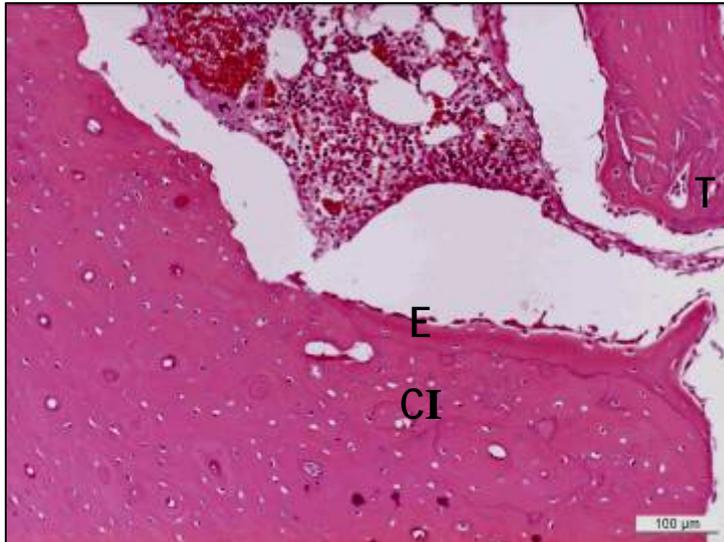
c. Restos de trabéculas localizadas en los espacios de defectos de llenado cemento-hueso. Cto:Cemento; C: Cortical

- **Valoración histológica 1 semana post-cirugía.**

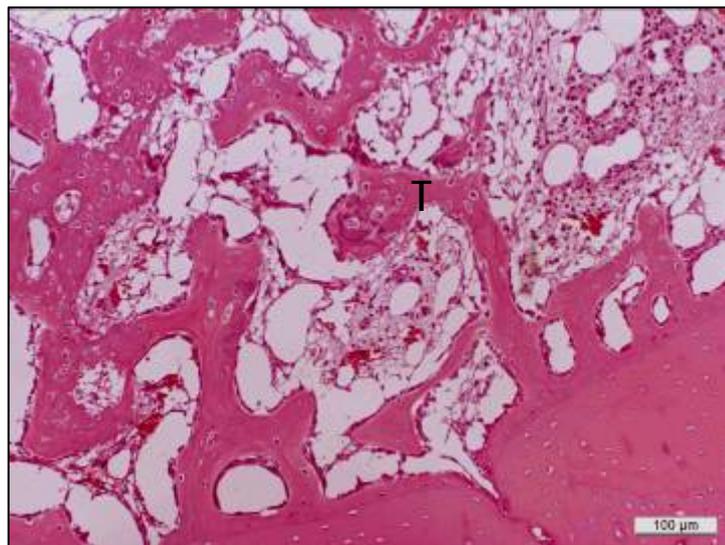
Grupo no cementado: La respuesta de neoformación ósea localizada en la zona adyacente a la cortical interna y endóstio fue evidente (lámina V.22a). De igual modo se encontró que la capa celular del endóstio mostraba reactividad con mayor número de células y de mayor tamaño y, por tanto, esta capa aparece con mayor grosor al normal (lámina V.22c) No se encontraron indicios de necrosis celular extensa aunque se observaron lagunas celulares vacías en el tercio interno de la cortical ósea. La médula ósea se encontraba parcialmente regenerada. También se observó una intensa formación de trabéculas intramedulares de tipo fibrorreticular (lámina V.22b-c), con alguna presencia de formaciones pseudoosteonaes.

Grupo cementado: El endóstio mostró menor reactividad que la observada en el fémur izquierdo. También se encontró que la capa cortical subendóstica mostraba un mayor número de lagunas celulares vacías comparado con el grupo no cementado (lámina V.23a). El periostio se mostró reactivo con aumento en grosor de la capa y tamaño celular (lámina V.23). Igualmente no se evidenció la presencia de tejido necrótico.

Lámina V.22. Imágenes histológicas tras 1 semana de la cirugía. Grupo no cementado



a. Evidente neoformación ósea trabecular (T) en la superficie endóstica de la cortical. E: endostio; CI: cortical interna

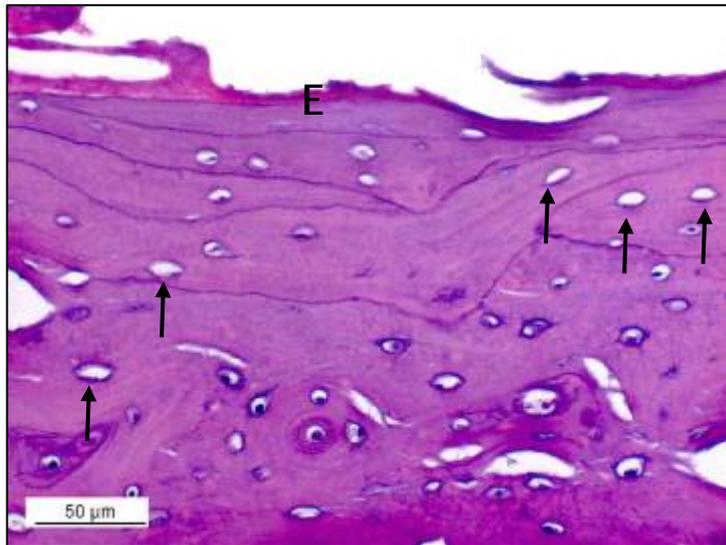


b. Reactividad de la capa celular del endostio, con células de mayor tamaño y número. Intensa neoformación de trabéculas intramedulares de tejido fibroreticular (T).

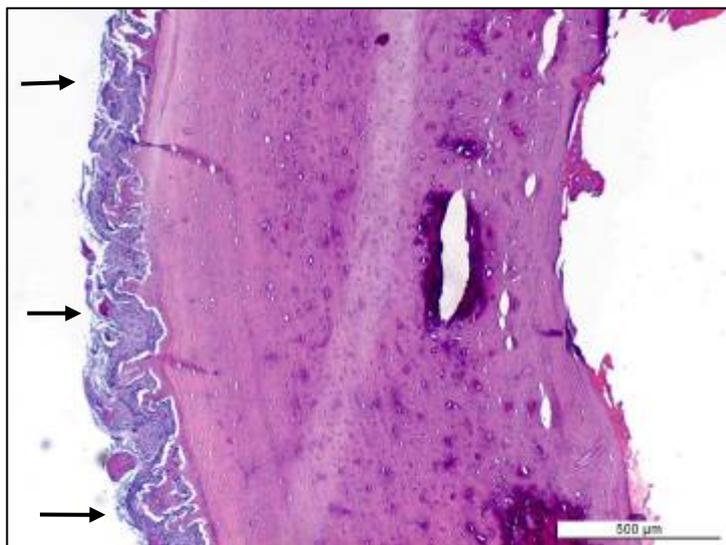


c. Detalle de las trabéculas óseas (T) constituidas por tejido óseo fibroreticular. Aspecto hiper celular del endostio cortical (E) y del trabecular (Et).

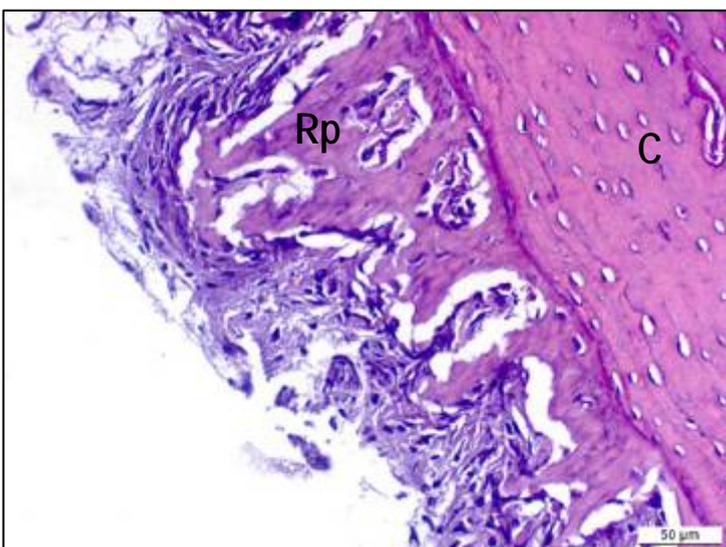
Lámina V.23. Imágenes histológicas tras 1 semana de la cirugía. Grupo cementado



a. Endostio celularmente poco reactivo (E) y cortical subendóstica con múltiples lagunas celulares vacías (flechas).



b. Reacción perióstica con evidente aumento del grosor periostio (flechas).



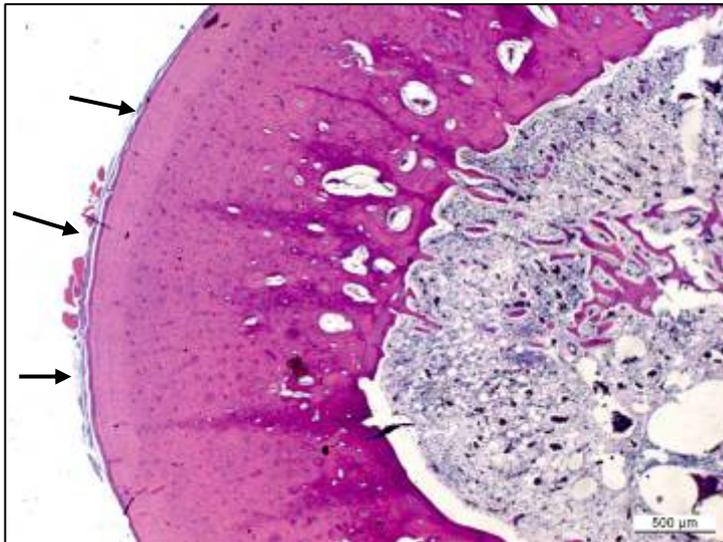
c. Detalle de la reacción perióstica, en la que ya se evidencia el inicio de la aposición ósea fibrorreticular a este nivel. Rp: reacción perióstica; C: cortical

- **Valoración histológica 3 semanas post-cirugía.**

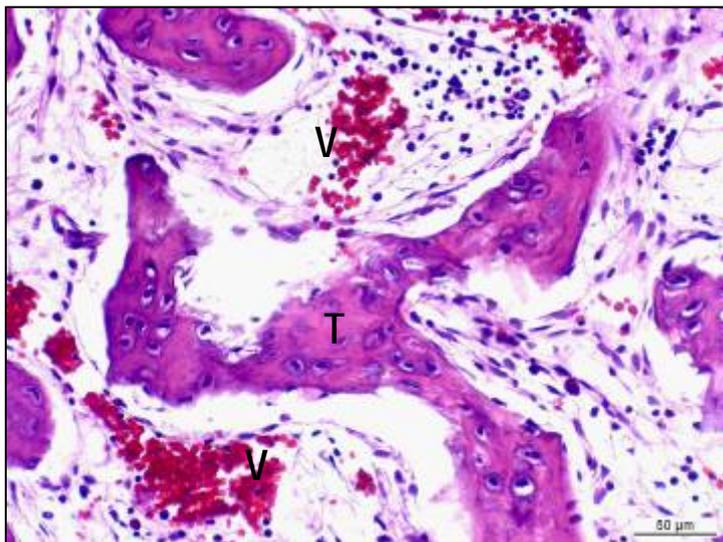
Fémur izquierdo: La neoformación de trabéculas de tejido óseo fibrorreticular en el espacio centromedular adyacente a la superficie endóstica fue evidente (lámina V.24) y la recuperación tisular del canal medular fue casi completa, con presencia de células hematopoyéticas y neoformación de vasos a nivel centromedular (lámina V.24). Fue posible observar un aumento en el tamaño de los espacios vasculares a nivel subendostico (lámina V.24a). El periostio mostró una leve reacción con aumento de la celularidad (lámina V.24a).

Fémur derecho: Se observó la ausencia de células en algunas de las lagunas de la cortical subendóstica. La fuerte reacción de periostio fue evidente. En dicha reacción se observó el aumento de los espacios vasculares formando lagunas de resorción ósea (lámina V.25). A nivel centromedular, se observó la formación de una capa de tejido fibroso que rodea al espacio donde se encontraba el cemento PMMA formando una estructura que hemos denominado "membrana de interfase" (lámina V.25b y c). Esta capa mostró una estructuración en dos niveles; adyacente al endóstio estaba constituida por células gigantes, macrófagos e histiocitos presentando una disposición desestructurada. En la zona más próxima al cemento, dicha capa estaba básicamente constituida por fibroblastos y presentaba una disposición claramente anular siguiendo la circunferencia endóstica. Asimismo, se observó un aumento en el tamaño y número de los espacios vasculares a nivel del tercio medio de la cortical (lámina V.25).

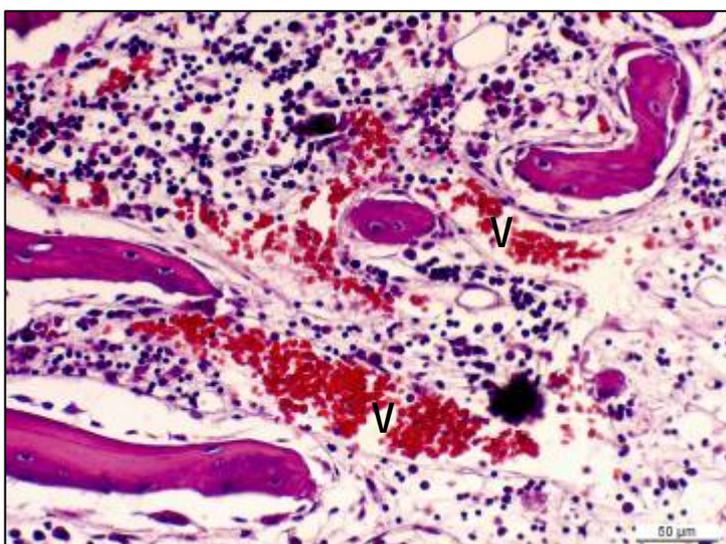
Lámina V.24. Imágenes histológicas tras 3 semanas de la cirugía. Grupo no cementado



a. Evidente neoformación de trabéculas de tejido óseo fibroreticular en el espacio centromedular. Aumento de los espacios vasculares en el tercio interno de la cortical. Leve reacción periostica (flechas).

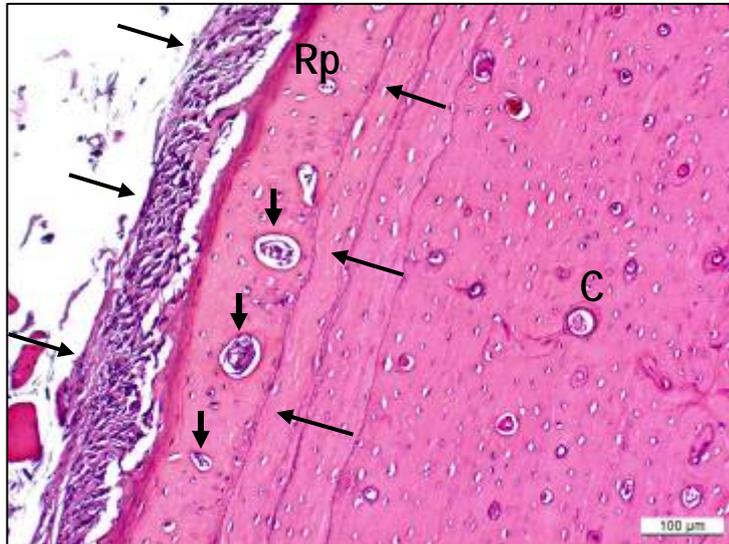


b. Detalle de la neotrabeculación ósea de tipo fibroreticular (T). Neoformación de vasos a nivel centromedular (V).

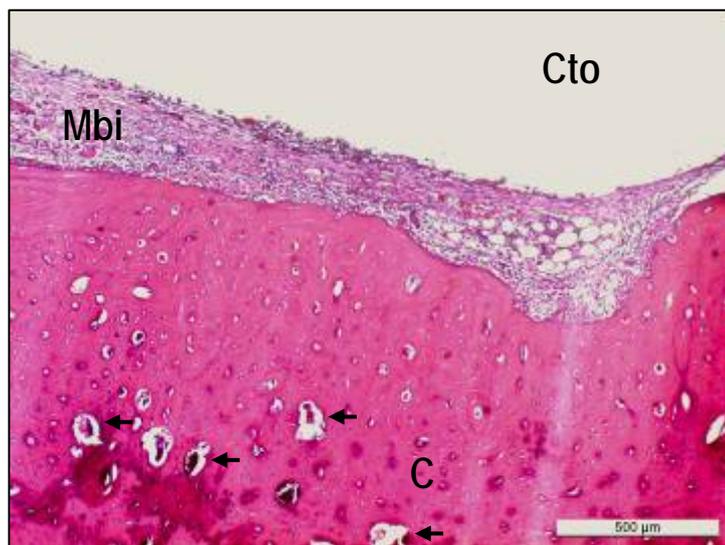


c. Recuperación tisular del canal medular con presencia de células hematopoyéticas y neoformación de vasos (V) a nivel centromedular.

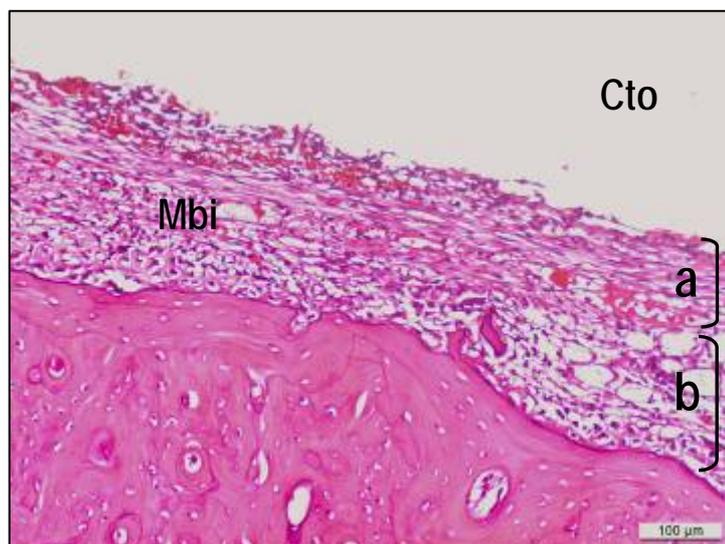
Lámina V.25. Imágenes histológicas tras 3 semanas de la cirugía. Grupo cementado



a. Reacción perióstica (Rp) con aposición de hueso fibrorreticular neoformado (flechas). Aumento de los espacios vasculares a nivel del periostio (flechas cortas). C: cortical



b. Formación de la membrana de interfase (Mbi) de tejido fibroso rodeando al cemento (Cto). Aumento del número y tamaño de los espacios vasculares (flechas) en los tercios interno y sobretodo medio de la cortical (C).



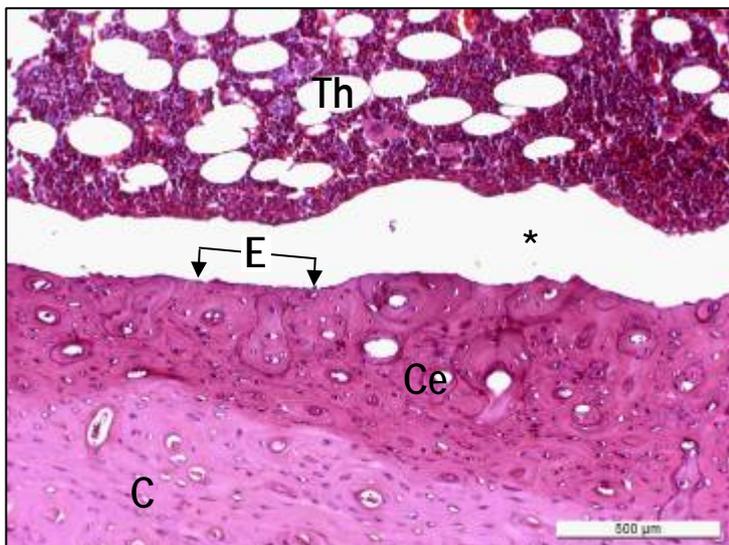
c. Estructuración de la membrana de interfase (Mbi): Adyacente al cemento con predominio de fibroblastos (a). Adyacente al endostio con predominio de células gigantes, macrófagos e histiocitos (b).

- **Valoración histológica 7 semanas post-cirugía.**

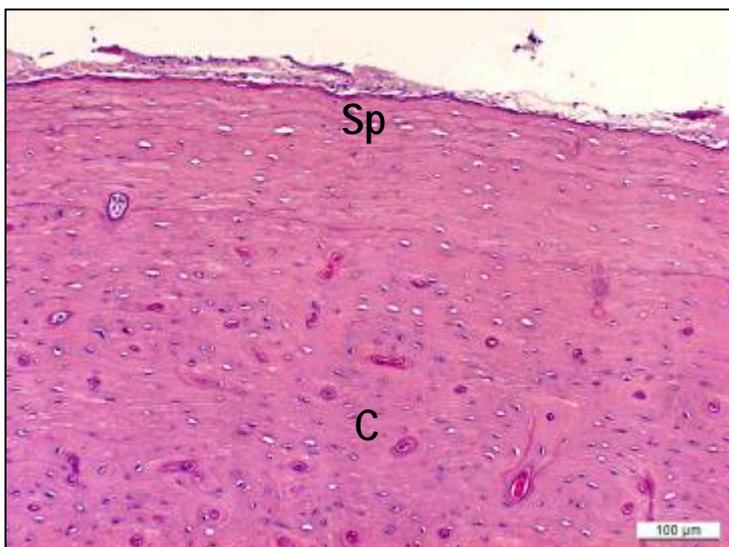
Grupo no cementado: El endóstio mostró menor reactividad (lámina V.26a). Fue evidente un aumento de la porosidad cortical. La orientación anular del hueso lamelar subendostial, que se observa en el hueso normal del conejo, continúa sin ser evidente y las osteonas en esta región se mostraron menos ordenadas (lámina V.26a). Las trabéculas centromedulares fueron escasas o ausentes. La estructura del canal medular fue muy cercana a lo normal, con presencia ya de arterias de gran tamaño (lámina V.26c). En algunas preparaciones se observó una leve aposición de hueso a nivel subperióstico (lámina V.26b).

Grupo cementado: El endóstio mostró gran reactividad con abundante celularidad. La membrana de interfase que rodea el espacio donde se hallaba el cemento se mostró más delgada (lámina V.27b). En aquellos espacios en los que el cemento no ocupó la totalidad del canal medular, se observó una intensa formación de tejido óseo de tipo fibrorreticular con presencia de osteonas y osteoclastos (lámina V.27c). La ausencia previa de una matriz cartilaginosa osificada indicaría la formación de dicho tejido óseo a partir de un proceso de osificación intramembranosa. La reacción perióstica se mantuvo, con un aumento en el número y tamaño de los espacios vasculares. Fue evidente la maduración del hueso depositado a nivel subperióstico (lámina V.27b). También se observó el aumento en el tamaño y número de los espacios vasculares del tercio medio de la cortical (lámina V.27a y b).

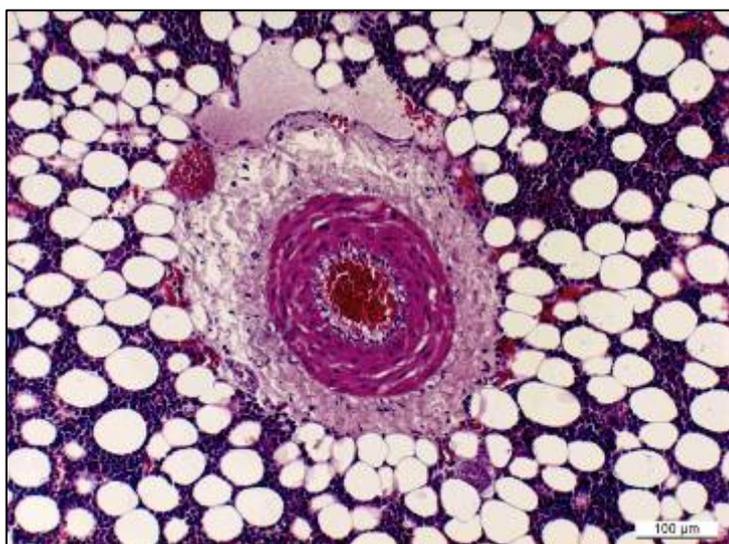
Lámina V.26. Imágenes histológicas tras 7 semanas de la cirugía. Grupo no cementado



a. Endostio menos reactivo (E) y presencia de osteonas poco ordenadas a nivel cortical subendóstico (Ce). Presencia de tejido hematopoyético (Th) en el canal medular. C: cortical; Espacio artefactual (*)

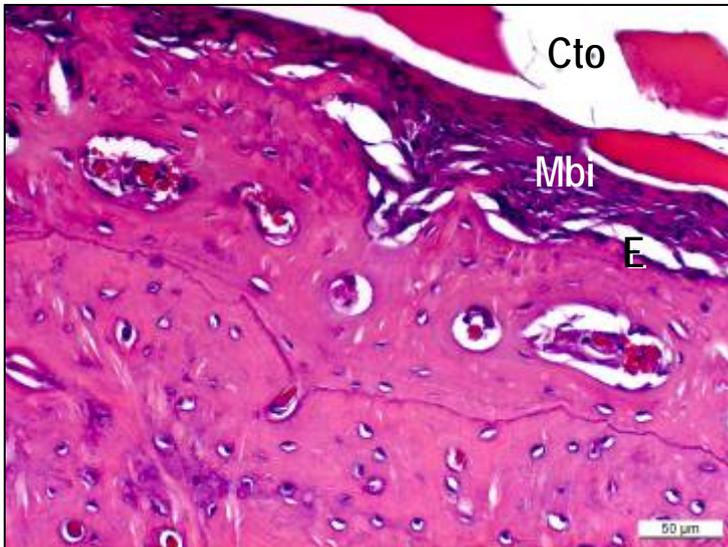


b. Aposición de hueso lamelar a nivel subperióstico (Sp). C: cortical original

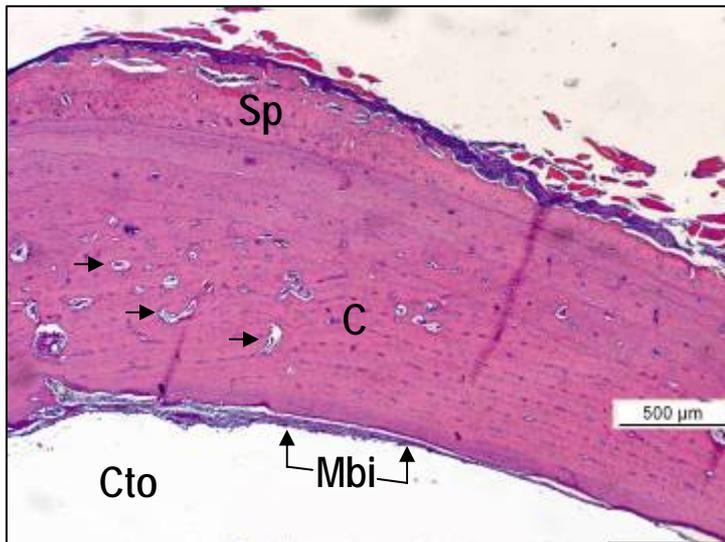


c. Detalle de una arteria neoformada y bien estructurada lo que demuestra el avanzado estado de la recuperación tisular centromedular.

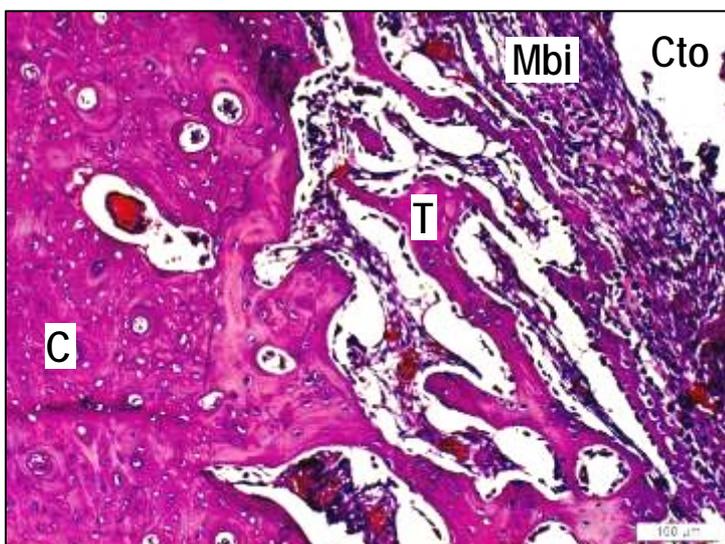
Lámina V.27. Imágenes histológicas tras 7 semanas de la cirugía. Grupo cementado



a. Adelgazamiento de la membrana de interfase (Mbi) fibrosa que rodea separa el endostio todavía reactivo (E) del área con cemento (Cto).



b. Maduración del hueso depositado a nivel subperióstico (Sp). Aumento de los espacios vasculares a nivel del tercio medio de la cortical (flechas). C: cortical original; Cto: cemento; Mbi: membrana de interfase.



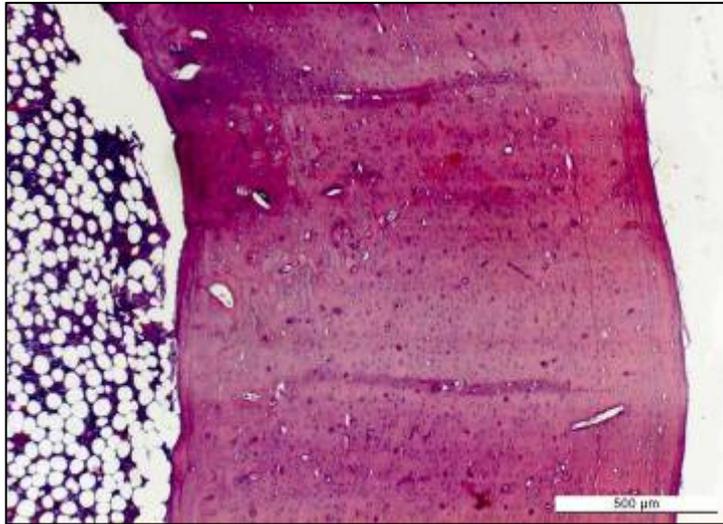
c. En los defectos de llenado del cemento, se observó una intensa neotrabeculación ósea (T) desarrollada, aparentemente, a partir de la zona más endóstica de la membrana de interfase (Mbi). C: cortical original; Cto: cemento

- **Valoración histológica 15 semanas post-cirugía.**

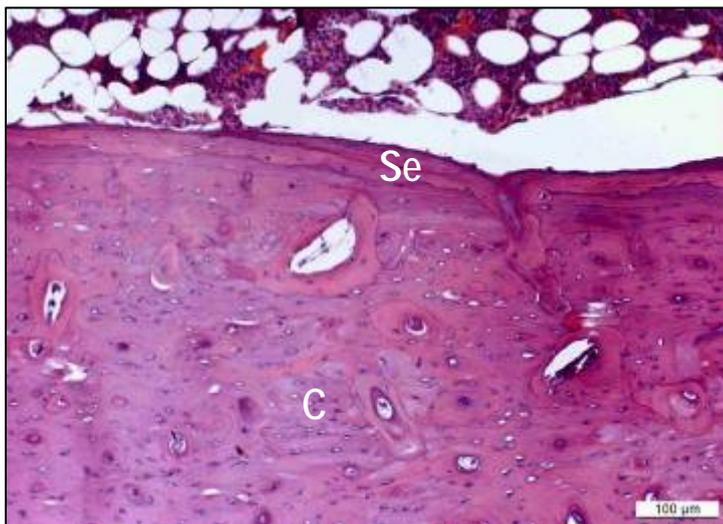
Fémur izquierdo: A pocos aumentos se observó un alto grado de compactación de la cortical, con estructuración muy similar a la del hueso normal (lámina V.28a). La estructura del canal medular fue de apariencia normal con presencia de tejido hematopoyético ocupando el canal medular (lámina V.28c). La capa anular subendóstica presente en las muestras histológicas de hueso normal esta casi totalmente reestablecida (lámina V.28b).

Fémur Derecho: A nivel panorámico no se observaron mayores alteraciones. La membrana de interfase apareció más delgada que en las muestras de 7 semanas, sin observarse el grado de trabeculación presente en las preparaciones de 7 semanas (lámina V.29a), aunque en algunas zonas concretas no se vio adelgazada, principalmente en las áreas correspondientes a los defectos de llenado. Las trabéculas neoformadas en dichos espacios entre el endostio y el cemento se vieron atacadas por gran cantidad de osteoclastos (lámina V.29b) indicando una intensa remodelación ósea. También se observó ataque osteoclástico en la superficie endóstica (Lámina V.29c). La cortical mostró mayor grado de compactación y el hueso aposicionado a nivel subperióstico logró una madurez cercana al de la cortical original, dando una apariencia de mayor grosor a dicha cortical.

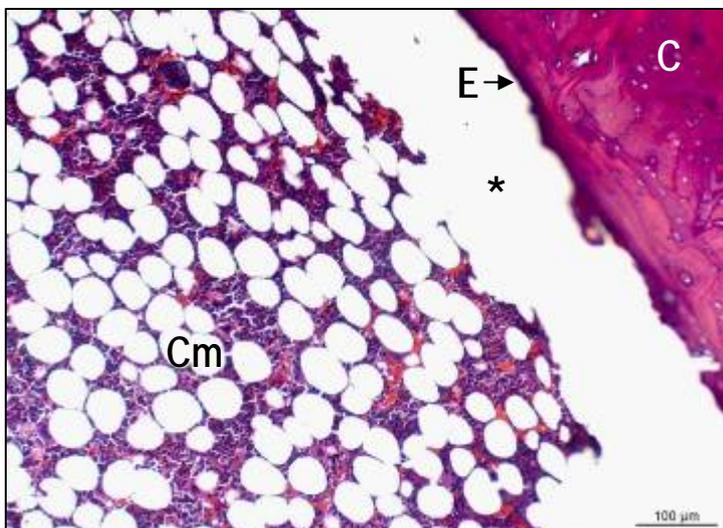
Lámina V.28. Imágenes histológicas tras 15 semanas de la cirugía. Grupo no cementado



a. Alto grado de compactación de la cortical prácticamente idéntico al anatómico.

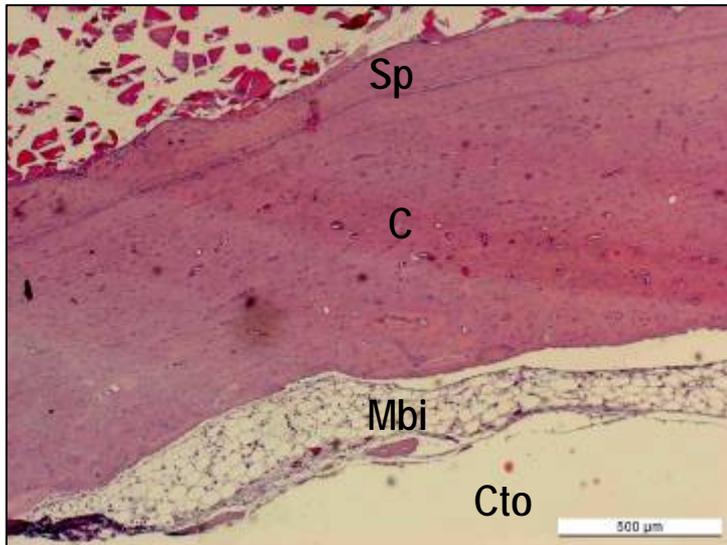


b. Recuperación de la capa anular subendosteal (SE). C: cortical original

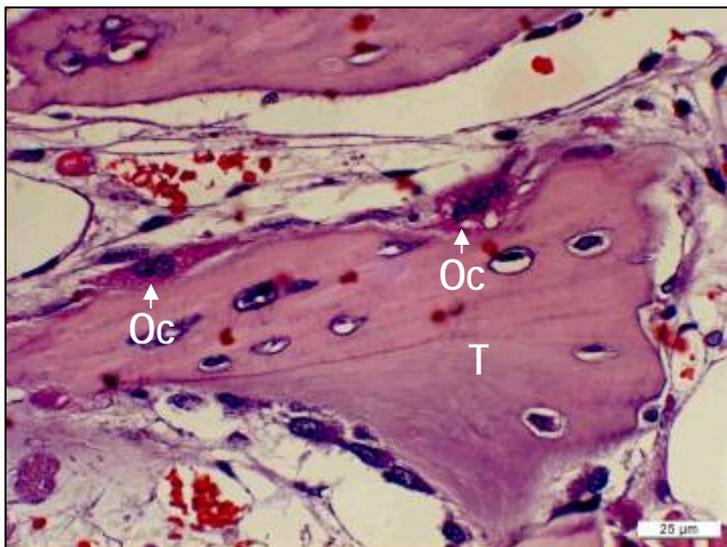


c. Endostio poco reactivo (E) y estructura de la cavidad medular de apariencia normal con tejido hematopoyético (C). C: cortical original; Espacio artefactual (*)

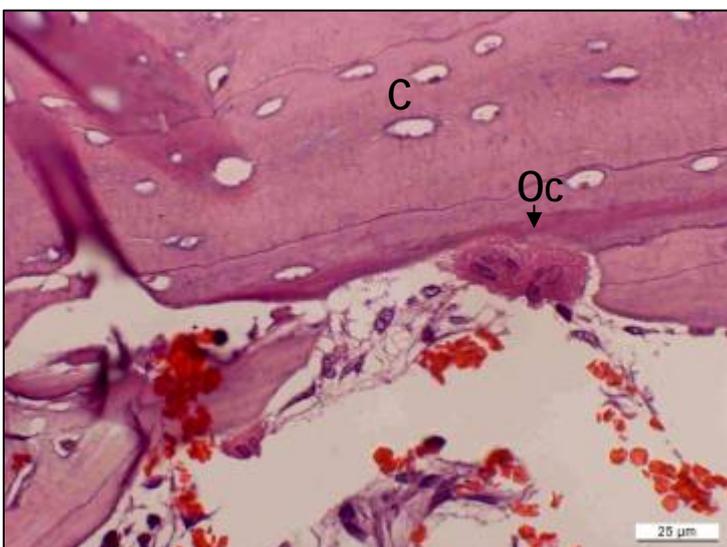
Lámina V.29. Imágenes histológicas tras 15 semanas de la cirugía. Grupo cementado



a. En general, la membrana de interfase disminuía de grosor, sin embargo, en algunos casos como el de la imagen, no sólo no adelgazaba sino que tampoco mostraba signos de trabeculación ósea en profundidad. También se puede observar un alto grado de maduración del hueso aposicionado a nivel subperióstico (Sp). Mbi: membrana de interfase; C: cortical original; Cto: cemento.

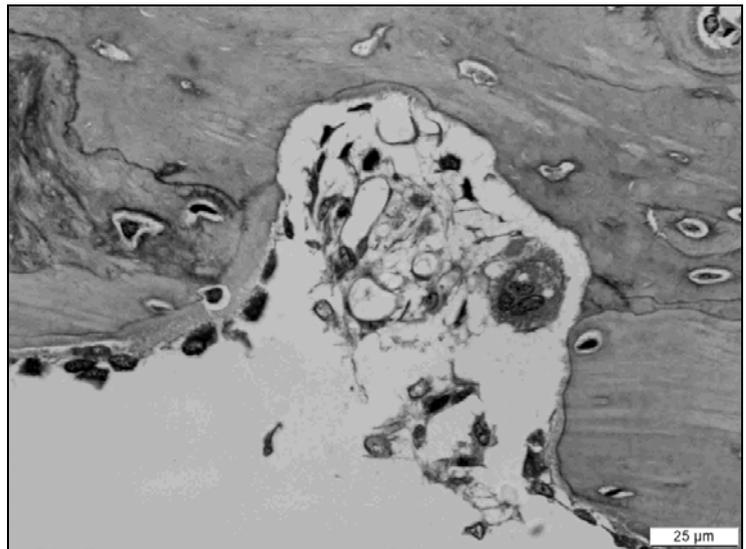


b. Todavía existe una intensa actividad remodeladora como lo demuestra el ataque de osteoclastos (Oc) sobre una trabécula neoformada (T) en un defecto de llenado



c. Ataque de osteoclastos (Oc) a la superficie endóstica como proceso de remodelación ósea. C: cortical original

VI. DISCUSIÓN



VI.- DISCUSIÓN

El abordaje al canal medular del fémur en perros y gatos rutinariamente se realiza a través de la fosa trocantérica¹³². Sin embargo, cuando dicho abordaje debe realizarse en pequeños roedores o en conejos, la incurvación medial del trocánter mayor sobre la fosa trocantérica dificulta enormemente el acceso a la cavidad medular. Por ello, algunos autores han propuesto abordajes alternativos que implican la total eliminación del trocánter mayor⁷³ (24). Sin embargo, dicha opción añade al procedimiento un traumatismo adicional de manera que resulta fácil predecir que la recuperación postquirúrgica en estos animales será mas lenta e inclusive se podría llegar a comprometer dicha recuperación al eliminar una estructura (el trocánter mayor) donde se insertan músculos importantes para la correcta locomoción (por ejemplo los músculos glúteos).

En nuestro estudio, propusimos como acceso a la cavidad medular del conejo un abordaje intertrocantérico (entre el trocánter mayor y tercer trocánter) que no requería la exéresis del trocánter mayor. Esta técnica no permite la implantación del componente femoral de una prótesis, pero sí un correcto acceso al canal medular del fémur proximal con fines, ya sean diagnósticos, terapéuticos o experimentales, o como en nuestro caso, para la realización del fresado y cementado centromedular. Cabe destacar que la técnica propuesta se ha mostrado efectiva, rápida y poco traumática, asegurando una recuperación postquirúrgica de los conejos rápida y satisfactoria, mostrando un apoyo temprano del miembro intervenido, sin aparentes signos de dolor y sin consecuencias locomotoras.

Sin embargo, se constató mediante la observación de los cortes histológicos y de m.e.r., que en algunas zonas muy concretas de la cavidad medular el fresado no había eliminado completamente las trabéculas óseas e incluso que persistían áreas muy delimitadas de superficie endóstica sin presencia de las pequeñas muescas y microfracturas óseas características del fresado. Esto no puede ser atribuido directamente a la técnica de abordaje y fresado, sino a la utilización en nuestro caso de un instrumento de fresado cilíndrico, rígido y recto que unido a la morfología curvada de la zona inmediatamente subyacente al trocánter mayor, impedía un fresado completo de dicha zona. De cualquier modo, dicha zona resultaba de poco interés para nuestro estudio puesto que el área a evaluar se ubicaba en la región

subtrocanterica ya que esa es la región sobre la que suele anclarse el vástago femoral una vez realizada la cementación.

No se han localizado estudios que relacionen la morfología centromedular del fémur del conejo con las zonas de legrado centromedular total o parcial. Los únicos trabajos relacionados con este aspecto han sido publicados por Pazzaglia en tibias de conejo y Utvåg y cols. en fémures de rata^{125,175}. En ambos casos los autores argumentaban que la morfología incurvada del hueso unido a la forma irregular del canal medular evitaba la realización de un fresado completo de toda la superficie endóstica.

La principal complicación quirúrgica detectada en nuestro estudio fue la muerte súbita de algunos animales inmediatamente después de la cementación. Durante la cirugía, los conejos mostraron un buen grado analgésico-anestésico sin mayores complicaciones, pero en el momento exacto de la inyección intramedular del cemento se manifestaba una apnea prolongada que terminaba en bradicardia y muerte del paciente. A pesar de suministrar oxígeno y agentes estimulantes cardíacos y del sistema nervioso central (doxopran, dopamina, adrenalina, atropina), estos animales no mostraron respuesta favorable y morían. Sólo en algunos casos en los que se habría producido el colapso cardiopulmonar, fue posible superar favorablemente dicha situación crítica.

La muerte súbita de dichos animales podría vincularse a la presentación de tromboembolismos grasos o de cemento descritos en estudios tanto de medicina humana como veterinaria. La bibliografía refleja algunos casos de embolias de cemento^{21,157}, algunas de ellas fatales en medicina humana. En uno de ellos, descrito por Monticelli y cols., la autopsia confirmó la presencia macroscópica de cemento en el sistema venoso paravertebral y en las arterias pulmonares de un paciente sometido a una vertebroplastia percutánea¹⁰⁹. Por otro lado, se han descrito también múltiples casos de embolismos grasos tras la colocación de cemento óseo principalmente en prótesis de cadera, también en medicina humana^{9,35,38}, lamentando en algunos casos el fallecimiento del paciente³⁵. Entre ellos, cabe citar el caso de un paciente que inmediatamente después de haberse introducido el cemento presentó hipotensión, bradicardia, disminución brusca de la presión sistólica sanguínea y de la saturación de oxígeno y a pesar de las maniobras de resucitación, el paciente no superó el cuadro¹⁷⁰. Dicha sucesión de hallazgos clínicos es similar a lo observado en los conejos de nuestro estudio que presentaron muerte súbita.

Evidentemente, las referencias de tromboembolismos en perros son menos frecuentes^{16,95,139}. En un trabajo experimental con perros, Byrick y cols.¹⁶ describieron que los perros sometidos a una artroplastia cementada de cadera presentaron en el momento de la cementación, una disminución en la presión sanguínea, disminución de la presión parcial de oxígeno y del flujo cardiaco de salida, demostrando, a nivel histológico, la presencia de microembolias grasas en el parénquima pulmonar. Probablemente, el seguimiento de tromboembolismos pulmonares vinculados a la implantación clínica (no experimental) de prótesis de cadera más extenso es el realizado por Reindl y Matis¹³⁹ mediante monitorización ecográfica transesofágica. Dichos autores demostraron que la implantación de prótesis cementadas induce a la formación de embolias debido a un incremento de la presión intramedular durante la cementación que obliga a la médula ósea a desplazarse a través de la circulación sanguínea produciendo émbolos y a su vez estos émbolos pueden activar la coagulación intravascular y, por tanto, producir tromboembolismo. A pesar de los múltiples registros ecografiográficos de émbolos grasos, la tasa de mortalidad de dichos perros resultó extremadamente baja, hecho que atribuyeron a la alta capacidad lítica presente en el tejido pulmonar¹³⁹. Liska y Poteet mediante monitorización ecográfica, demostraron la presencia de embolias grasas en 10 de 12 perros sometidos a la implantación de prótesis de cadera cementada. Así mismo, señalaron que las embolias se producían entre 10 segundos y un minuto tras la implantación del componente femoral⁹⁵.

A nivel postoperatorio, la única complicación que cabe destacar fue la presentación de dos fracturas femorales ambas en huesos no cementados. Dichas fracturas, que se presentaron en el postoperatorio inmediato, pudieron ser ocasionadas por el debilitamiento de la cortical producto del fresado agresivo, sumado a la pronta recuperación y al apoyo temprano del miembro que permitió a los animales continuar con sus hábitos y desplazamiento normales. Dentro de estos hábitos normales, los conejos suelen patear con fuerza el suelo de la jaula con los miembros posteriores (golpes plantares). Teniendo en cuenta que estos fémures han sido sometidos a un fresado agresivo que ha ocasionado una alteración en la resistencia y grosor de la cortical, es posible relacionar directamente este hecho con la presentación de dichas fracturas. De cualquier modo, dada la relativa fragilidad de los huesos del conejo, en algunos casos, se pueden presentar fracturas espontáneas por movimientos bruscos o manipulación inadecuada¹²⁹.

Por otro lado, como ya se había mencionado anteriormente, dado que el canal femoral no es totalmente cilíndrico, es muy probable que algunas áreas de la cortical (generalmente en la cara craneal), hayan sido más erosionadas que otras al realizar el fresado, provocando una disminución del grosor de la cortical y actuando como puntos mecánicamente más débiles y potencialmente fracturables. En medicina humana se ha reportado la presencia de fracturas intraquirúrgicas tras el fresado e implantación del componente femoral de prótesis de cadera no cementadas, siendo esta complicación mucho más frecuente que en las prótesis cementadas donde el mismo cemento refuerza el fémur y permite una mejor distribución de las cargas, tal y como lo demuestra un estudio retrospectivo y comparativo basado en 244 pacientes⁴².

Un estudio realizado por Liska⁹⁴, señaló que la incidencia de fracturas femorales tras la implantación de prótesis de cadera cementada en un total de 684 prótesis en perros fue del 2,9% (22 casos). Estas fracturas ocurrieron intraoperatoriamente (1 caso), en los siguientes 10 días del postoperatorio (5 casos) y las restantes en períodos comprendidos entre los 11 y 2196 días post-cirugía. Dentro de los factores de riesgo que predisponen a la presentación de dichas fracturas, Liska señaló las fisuras yatrogénicas creadas durante el fresado del canal medular como un factor determinante. Es de suponer que algunas de estas fisuras yatrogénicas probablemente se produjeron en nuestro estudio, debido a la agresividad del fresado que se practicó y el poco grosor de la cortical del fémur del conejo.

En cuanto a las evaluaciones gammagráficas se puede señalar que la disminución de la captación del radiofármaco 24 horas posteriores al fresado y cementado con referencia a los valores basales, son el resultado de la lesión vascular a la red centromedular, la cual impide un adecuado flujo sanguíneo al hueso. Como consecuencia, la cantidad de radiofármaco que alcanza el tejido óseo se ve disminuida y el hueso se muestra hipocaptante en relación a los valores basales y en relación a la captación de la tibia. La captación gammagráfica resultó un 15% inferior a la basal para el fémur no cementado (diferencia estadísticamente no significativa) y un 38% inferior a la basal para el fémur cementado (diferencia estadísticamente significativa).

A pesar de no reflejar una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de los controles por tiempo, la disminución de la captación gammagráfica del fémur no cementado respecto al valor basal resulta cuantitativamente muy destacable y refleja el daño vascular derivado del fresado. Hay que destacar que la valoración de la captación gammagráfica se llevó a cabo a partir de la fase ósea (tardía) de manera que a pesar de presentar daños en la red

vascular centromedular, el radiofármaco ha podido alcanzar la cortical ósea a través de la vascularización perióstica y metafisaria. En este sentido, la valoración de la captación gammagráfica a partir de la fase vascular (inmediata) probablemente hubiese aportado diferencias más evidentes entre la lectura del fémur no cementado y la basal (fémur normal) aunque no hubiera aportado información acerca del estado metabólico del hueso.

Esa misma aportación perióstica y metafisaria de radiofármaco al hueso debería de producirse también en el fémur cementado reflejando, en principio, unos valores similares de captación gammagráfica. Sin embargo, la captación en los fémures cementados es mucho más baja y con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores basales.

La justificación de dichos valores de captación tan bajos podría basarse en varios argumentos. En primer lugar el efecto de bloqueo del flujo de salida ó “efflux blockade”¹⁴¹. Es decir, el flujo vascular de la red cortical se ve interferido por la presencia del cemento centromedular que bloquea la salida endóstica de los vasos corticales. En segundo lugar, la lesión térmica y química que el cemento puede provocar sobre la red vascular que haya podido sobrevivir al fresado o a la situada a mayor proximidad del cemento, tal y como describen algunos autores^{134,166}. En tercer lugar, a la obliteración propiamente de los vasos corticales por cemento procedente del espacio centromedular producida durante la inyección a presión del mismo⁵².

Aunque no se han localizado estudios que comparen directamente la respuesta vascular en fémures de conejo cementados y no cementados, existen varios trabajos que permiten fundamentar los argumentos descritos en el anterior párrafo. Indrekvam y cols. realizaron un estudio en ratas y concluyeron que inmediatamente tras realizar el fresado e implantación de una aguja intramedular, el flujo sanguíneo a la diáfisis del fémur disminuye al igual que el contenido de calcio en el hueso (calculado mediante espectrofotometría de flujo continuo). Dichos autores señalaron que al menos un tercio de los vasos sanguíneos son funcionales tras el fresado, correspondiendo principalmente a vasos del periostio, pero que aún así el flujo sanguíneo se ve disminuido⁷².

A pesar de los efectos nocivos del fresado y teniendo en cuenta que el daño al tejido depende de la agresividad del fresado, estudios en ratas han demostrado que al realizar un fresado leve en la tibia, la pérdida del aporte vascular no excede del 50% del flujo normal

(valorado mediante la inyección intravenosa de microesferas radiactivas) y que los efectos en el endóstio eran moderados^{57,58,59}. Mientras que al realizar un fresado más agresivo (de mayor diámetro), había una destrucción de la cortical endóstica con una reducción tanto del flujo sanguíneo total del hueso como del flujo cortical^{57,58}. El fresado realizado en los conejos del presente estudio podría clasificarse como un fresado agresivo ya que la totalidad del canal femoral es fresado y legrado y con ello se elimina el soporte vascular medular lo que explica la baja captación del radiofármaco tras la intervención quirúrgica.

De igual modo, otro estudio demostró que la ligadura de la arteria nutricia o de las anastomosis metafisarias, no provoca un déficit aparente en el flujo sanguíneo. Los vasos metafisarios son capaces de mantener la perfusión medular y de la mitad interna de la cortical¹⁷³. Sin embargo, este mismo estudio señala que la interrupción del flujo de la arteria nutricia y de las intercomunicaciones metafisarias simultáneamente, provocaba una extensa necrosis de la cortical ósea¹⁷³. En este sentido y aunque en nuestro estudio al llevar a cabo un fresado no se “ligan” selectivamente las citadas arterias, sí existe un daño sobre las anastomosis terminales metafisario-centromedulares a nivel del tercio proximal del fémur y por tanto, una situación vascular potencialmente similar a la descrita en el citado estudio con el consiguiente riesgo de necrosis. Sin embargo, a partir de las imágenes de histología y microscopía electrónica se pudo constatar que ninguna de las corticales de la región femoral proximal mostraba signos evidentes de necrosis por lo que se puede afirmar que aunque el fresado fue agresivo, no comprometió la totalidad del aporte vascular y que posiblemente las anastomosis terminales metafisarias junto con los vasos periósticos permitieron al hueso recuperar la irrigación sanguínea y elaborar una respuesta reparadora.

Un estudio similar al descrito en el párrafo anterior fue recientemente realizado por Zeng y cols.¹⁸⁵, ligando la arteria nutricia del fémur en conejos. Dichos autores observaron como el flujo sanguíneo diafisario, metafisario y epifisario (estimado por captación de un radionúclido) disminuía significativamente tras una hora de la cirugía. Posteriormente observaron como a los 4 días este flujo sanguíneo fue muy cercano al normal, hacia los 9 y 12 días fue ligeramente superior al flujo sanguíneo contralateral (control) y finalmente hacia los 16 días regreso a su valor normal, concluyendo que aunque el ligar la arteria nutricia ocasiona una disminución inmediata del flujo sanguíneo óseo, las anastomosis existentes entre los demás componentes del sistema vascular aferente que permanecieron intactos permiten una rápida recuperación sin alteraciones importantes en el flujo sanguíneo del hueso¹⁸⁵.

Ishizaka y cols.⁷⁴ evidenciaron también la presencia de la interconexión de los componentes vasculares aferentes no afectados por la colocación de un implante de titanio centromedular y que correspondían básicamente a los vasos del periostio y pequeños vasos del endostio que sobrevivieron al fresado. El aporte sanguíneo de dichos vasos implicaría una inversión en el flujo vascular a nivel cortical, es decir, un flujo centrípeto desde los vasos del periostio hacia el endostio¹²⁵ en vez del flujo anatómico de carácter centrífugo (desde la cavidad medular hasta la superficie perióstica)¹⁴². La inversión temporal en la dirección del flujo vascular cortical también está descrita en la recuperación vascular precoz de los fragmentos fracturados y durante las fases iniciales de la formación del callo de fractura^{44,142}.

En el control de 1 semana y contrariamente a lo observado a las 24 horas tras la intervención, la hipocaptación gammagráfica observada en esa fase se convierte en un nivel de captación, para ambos fémures, superior al basal (24% superior al basal en el fémur no cementado y 5% en el cementado). Cabe recordar que la captación gammagráfica refleja la distribución y fijación de un radiofármaco en el hueso permitiendo extrapolar el grado de vascularización de dicho hueso así como la actividad metabólica del mismo, con especial predilección por el hueso neoformado^{47,97}. Por ello, los resultados parejos de captación gammagráfica por encima de los basales obtenidos tanto en el fémur cementado como en el no cementado, se podrían interpretar como una recuperación vascular completa en ambos lados alcanzando por tanto los niveles vasculares de un hueso normal. Sin embargo, resulta difícil entender cómo el proceso de recuperación vascular en un hueso cuya cavidad medular está completamente obliterada por cemento óseo pueda responder y alcanzar valores gammagráficos similares a los de un hueso normal (valor basal), y a los del hueso que presenta la cavidad medular libre tras el fresado (fémur contralateral) y todo ello al cabo de únicamente 7 días de la intervención.

En el caso del fémur no cementado, los resultados gammagráficos efectivamente podrían concluir que se ha producido una reconducción vascular a tenor de los resultados obtenidos por Indrekvam y cols. quienes concluyeron que al cabo de una semana de la realización de un fresado en el fémur de ratas, el flujo sanguíneo se había restablecido por completo^{72,73}. Igualmente el trabajo realizado por Fontecha en fémures de conejo, demostró que los valores de captación gammagráfica (^{99m}Tc- MDP) tras una semana de fresado intramedular se encuentran incrementados con respecto a los basales⁴¹. Resultados similares se pueden

extrapolar de numerosos estudios con fracturas experimentales en perros tratadas con diferentes métodos de fijación, incluidos los clavos intramedulares, demostrando que entre los 7 y 14 días de la fractura, se ha restituido completamente la revascularización centromedular interfragmentaria^{44,143}, teniendo en cuenta además que en nuestro caso sólo se ha producido un fresado y no ha existido fractura experimental.

Sin embargo, en el caso del fémur cementado, la captación gammagráfica similar a la basal aporta una falsa lectura de recuperación vascular puesto que la presencia de una activa neoformación ósea a nivel perióstica (constatada en las muestras de 1 semana evaluadas mediante m.e.r.) actúa de foco de hipercaptación que compensa el foco frío representado por la cavidad medular repleta de cemento y que el sistema de lectura gammagráfico es incapaz de discernir. Dicha reacción perióstica no está presente en las preparaciones no cementadas ni tampoco en los estudios citados anteriormente sobre revascularización de fracturas experimentales, de manera que en dichos estudios, la lectura gammagráfica refleja mayoritariamente la respuesta vascular del hueso.

Por ello, teniendo en cuenta la activa neoformación ósea presente en las preparaciones cementadas, la interpretación gammagráfica no permite discernir entre grado de revascularización femoral y respuesta ósea perióstica. Ello no significa que el fémur cementado no haya seguido un proceso de revascularización cortical, que evidentemente ha llevado a cabo, sino que la extrapolación gammagráfica no es directa ni exclusivamente ligada a la respuesta vascular.

Existen igualmente varios estudios que demuestran cómo los principales fenómenos de recuperación vascular del hueso lesionado se producen durante la primera semana tras la agresión. En un estudio realizado por Hansen-Algenstaedt y cols., se practicó una “ventana” cortical de 1 mm² a fémures de ratones a través de la cual se observaba dinámicamente *in situ* e *in vivo* la intensa angiogénesis presente en los 5 primeros días de evolución y de igual forma se constató como la recuperación del sistema microcirculatorio es determinante y precede a la osteogenesis y remodelación ósea, resultados estos que son concordantes con los del presente estudio⁶³.

La inespecificidad de la hipercaptación gammagráfica citada anteriormente se hace cada vez más evidente en los siguientes controles dado que en ambos grupos se producen

fenómenos de neoformación ósea de origen diferente sin que pueda establecerse el origen mediante la valoración de la captación gammagráfica. De este modo, las imágenes de m.e.r. han permitido constatar que en el grupo de fémures cementados la reacción perióstica es mucho más evidente y es el fenómeno osteogénico predominante y que en el grupo de los no cementados tiene lugar principalmente una neoformación de trabéculas óseas centromedulares.

Por consiguiente, la captación gammagráfica de los fémures para la tercera semana postquirúrgica continúa incrementada e incluso es mayor que la captación tras una semana de la cirugía, tanto para el fémur derecho, como para el izquierdo, los cuales alcanzaron el pico de hipercaptación en este control de tres semanas (valores significativamente mayores con relación a los valores basales). Este hallazgo puede corresponder a un mayor nivel de mineralización del tejido óseo neoformado, bien sea a nivel subendóstico y trabecular para los no cementados, o a nivel perióstico para los cementados, pero que igualmente conducen a un mayor depósito de cristales de hidroxapatita, y por tanto, a un mayor acúmulo de pirofosfatos y en este caso de difosfonatos (metilendifosfonato) registrables gammagráficamente. Corresponde esta observación con lo descrito por Stürup y cols.¹⁶⁵ quienes encontraron una alta captación de radiofármaco (^{99m}Tc-MDP) tras 4 semanas de realizar un fresado y obliteración del canal medular del fémur en perros. También el estudio de Pazzaglia y cols.¹²⁴ que señala que hacia los 15 días hay una mineralización del hueso que se ha depositado durante los primeros siete días posteriores al cementado del canal medular en ratas¹²³. Franch⁴⁴ encontró que en fracturas de tibia en perros, tras 4 semanas hay un pico de hipercaptación gammagráfica como consecuencia de la revascularización y de la actividad metabólica del hueso que se ve incrementada por la neoformación ósea, la remodelación y la formación del callo perióstico de reparación.

Contrario a ello, Southwood y cols.¹⁵⁹, señalaron que en fracturas femorales de conejos, el callo de reparación alcanza su pico máximo de captación de radiofarmaco (^{99m}Tc-HDP) entre la 7 y las 12 semanas, para luego declinar progresivamente hasta los valores basales. El período en el cual alcanzaron el pico máximo de hipercaptación es tardío en relación a nuestro estudio donde ya a las siete semanas encontramos un descenso de la captación gammagráfica (comentado a continuación). Sin embargo, vale la pena señalar que son más los estudios que señalan un pico que captación gammagráfica entre la tercera y cuarta semanas post-fractura,^{44,107,161,165} que un pico de hipercaptación más tardío, como en el estudio de Southwood y cols.

De igual manera, el tejido óseo neoformado y su mayor grado de mineralización quedaron reflejados en la hipercaptación gammagráfica del hueso tras 7 semanas de intervención, donde los valores de captación, aún siendo menores que los de la tercera semana, continúan elevados en relación a los valores basales (18% para el derecho y 21% para el izquierdo con relación al los basales). Esta misma observación estuvo presente en el trabajo de Fontecha, quien encontró que tras 7 semanas del fresado de la cavidad medular de fémures de conejo, hay una hipercaptación de radiofarmaco (^{99m}Tc - MDP) con respecto a los valores basales⁴¹. Evidentemente, la captación gammagráfica en ese control tardío no puede ser atribuible de manera significativa a la respuesta de revascularización sino predominantemente a la actividad metabólica incrementada del hueso, tal y como se pudo constatar en los estudios histológicos que se comentarán posteriormente.

De este modo, la respuesta de neoformación ósea muestra algunas variaciones apreciables en las preparaciones de m.e.r. y que darán explicación a la hipercaptación que se mantiene en la séptima semana. La actividad metabólica del hueso continúa incrementada, por una parte, en el hueso no cementado como respuesta a la mineralización y reabsorción ósea, y por otra parte, en el hueso cementado como reflejo de la intensa neoformación a nivel perióstico.

En los controles gammagráficos de quince semanas, se observó como los valores de captación mantenían una curva en descenso y se aproximaban a los valores basales del hueso normal. De igual modo, los valores de los fémures no cementados fueron levemente mayores que los de los fémures cementados (4% mayor para el no cementado), sin llegar a serlo de manera estadísticamente significativa. Tal y como se comenta posteriormente, quizás esto pueda tener su explicación en las observaciones derivadas de las muestras de m.e.r. donde el grado de compactación de los huesos no cementados contrasta con la considerable cantidad de nuevo hueso a nivel perióstico en los fémures cementados.

Tras la observación de todos los controles gammagráficos, se pudo reflejar como los valores de captación tanto para el fémur cementado como para el no cementado mostraron un descenso agudo tras la intervención inicial que obedeció básicamente a la escasa vascularización funcional presente en ese momento. Posterior a ello y hasta los controles de tercera semana, los huesos mostraron un incremento progresivo de la captación de ^{99m}Tc -MDP producto de la intensa neoformación ósea en respuesta al tratamiento, para posteriormente presentar un descenso progresivo hasta la quinceava semana, donde los valores de captación

fueron muy cercanos a los valores basales, reflejo de la disminución en la respuesta ósea la cual ya casi ha logrado su objetivo, la recuperación funcional del hueso, y en el caso del fémur izquierdo, no solo funcional sino también morfológica estructural, como se pudo observar a nivel histológico.

En cuanto a las observaciones de las muestras de m.e.r., los controles de 24 horas permitieron apreciar el grado e intensidad del fresado intramedular y el grado de replección de la cavidad por parte del cemento. Las imágenes de m.e.r. permitieron constatar que el fresado eliminó la mayoría de las trabéculas centromedulares y demostraron la presencia de microfracturas en la cortical endóstica, hallazgos ya mencionados en múltiples estudios en los cuales se lleva a cabo un fresado intramedular^{13,71,73,80}.

En los fémures cementados se pudo comprobar que el cemento no había producido una replección completa de la cavidad medular fresada, aspecto que coincide con lo observado en la mayoría de los estudios de cementación en los que siempre se evidenciaba la presencia de pequeños defectos de llenado^{33,68,124}. Al manipular animales de pequeño tamaño, la visualización del interior del canal medular es un tanto limitada, más aún cuando, como en este caso, el abordaje quirúrgico busca ocasionar el menor daño yatrogénico posible. Sólo fue posible observar la vía de entrada al canal y a través de ella se inyectó el cemento hasta el momento en el que se produjo reflujo del mismo. Por tanto, a pesar de introducir la mayor cantidad de cemento posible a través de ella, es difícil asegurar la completa obliteración. Sin embargo, las observaciones microscópicas fueron concluyentes y señalaron la existencia de pequeños defectos de llenado perimetral de dicho canal.

Quizás las observaciones más relevantes y que más difieren entre los huesos no cementados y los cementados a nivel de m.e.r. tras la primera semana postquirúrgica sean la neoformación incipiente de trabéculas intramedulares en los fémures no cementados y la neoformación perióstica en los cementados. Es de suponer que la intensidad de la respuesta de neoformación trabecular en los huesos no cementados obedece, como ya se señaló anteriormente, a que el espacio medular no estaba ocupado por ningún material. La m.e.r. permitió confirmar que se trata de hueso neoformado ya que es de naturaleza condroide y fibrorreticular, y no lamelar como sería en el caso de que se tratase de trabéculas antiguas no fresadas. De igual manera, Uusitalo y cols¹⁷⁶ reportaron que tras crear un defecto supracondíleo

en el fémur de ratones, el cual involucraba la porción medular del hueso, la respuesta de neoformación ósea a nivel medular fue evidente y abundante a los 7 días de la intervención.

Esta intensa neoformación trabecular en los huesos no cementados concuerda con el estudio de Pazzaglia y cols., quienes encontraron que en ratas, tras el fresado hay una intensa actividad osteoblástica con rápida producción de tejido óseo durante la primera semana¹²³. Riquelme y cols. hallaron que tras 2 semanas del fresado en cerdos, a nivel histológico hay proliferación de periostio y evidencia de osteoides trabeculares orientados perpendicularmente a la cortical externa y áreas de resorción ósea y necrosis en la cortical interna¹⁴⁶.

Otro estudio de Pazzaglia¹²⁵ reporta que tras 10 días de realizar el fresado en la tibia de conejos se observó un aumento de tamaño de los vasos periósticos con proliferación de ramas centrípetas radiales. Alrededor de los osteoblastos observó abundante formación de nueva matriz ósea al igual que formación de hueso reactivo endóstico. La actividad osteogénica de las células del endóstio persistió hasta el final del citado estudio (30 días)¹²⁵. Ishizaka y cols. afirman que el endóstio tiene un papel fundamental en la reparación del canal medular y que el origen de las células regenerativas no puede ser otro más que el endóstio⁷⁴. Estos hallazgos coinciden con los observados en nuestras preparaciones de histología convencional (muestras decalcificadas) en las que se observa un endóstio hiper celular y de mayor grosor .

Parece pues evidente que la actividad reparadora de los osteoblastos se ve estimulada indirectamente como consecuencia del fresado, especialmente cuando dicho fresado no va acompañado de una agresión adicional (cementación) sobre el tejido óseo, conduciendo a un incremento de la actividad metabólica del hueso, una mayor elaboración de matriz osteoide y a un incremento en el depósito de cristales de hidroxapatita, que como se señaló con anterioridad, conllevan a un incremento en la captación del radiofármaco que supera los valores basales. Esta intensa actividad osteoblástica tras el fresado de la cavidad medular fue también evidente en la metafisis del fémur de ratones, con gran producción de hueso trabecular tal y como quedó perfectamente demostrado en el estudio de Uusitalo y cols.¹⁷⁶

Por otro lado hay que destacar igualmente la reacción observada en el periostio de los huesos cementados tras una semana de la intervención quirúrgica. Cabe destacar que, aparentemente, las zonas de mayor intensidad de reacción perióstica coinciden con aquellas

zonas donde existió un contacto más íntimo entre el cemento y el endóstio. Esto quizás obedece a la respuesta del hueso ante el efecto de bloqueo en su revascularización por lo que el hueso debe buscar otras vías para recuperar el aporte sanguíneo, siendo los vasos del periostio la vía utilizada. Estos hallazgos, tal y como se irá mencionando a lo largo de esta discusión, concuerdan con diferentes estudios en los cuales se comparó la respuesta del hueso con y sin bloqueo del canal centromedular^{32,84,124,165}

Esta reacción perióstica presente en los fémures cementados tras una semana de la intervención, también fue descrita por Pazzaglia y cols¹²⁴, quienes demostraron que tras 7 días de la colocación de cemento óseo, se evidenciaba una reacción con aposición de nuevo hueso a nivel del periostio. Si bien la reacción observada a los 7 días en nuestro estudio es más bien modesta en comparación con la descrita por Pazzaglia y cols., puede realmente no serlo, ya que la m.e.r. únicamente permite ver los tejidos ya calcificados y es probable que aunque la reacción de periostio sea mayor, esta sólo se hizo evidente cuando dicho tejido logró un mayor grado de calcificación. Aunque la histología convencional permitió visualizar zonas de reacción perióstica, no pudo realizarse la confrontación de datos en cuanto a dimensión de la reacción perióstica y grado de calcificación puesto que las preparaciones de histología y m.e.r. no correspondían con total exactitud a la misma zona del hueso. Probablemente, la técnica de fluorescencia con tetraciclina utilizada para el marcaje de la aposición subperiostial utilizada por Pazzaglia y cols.¹²⁴, permitió evaluar de manera precoz dicha respuesta.

Cabe mencionar que algunos autores han señalado que no sólo el efecto de bloqueo es determinante en la respuesta perióstica del hueso^{83,162,165}. El estudio de Kramhoft y cols.⁸⁴ señaló que tras la obliteración del canal medular de la tibia de perros, aquellos en los cuales se obliteró con cemento óseo, la respuesta de aposición subperiostial y el contenido mineral del hueso fueron menores que en aquellos en los que se obliteró el canal con cera inerte, señalando los posibles efectos adversos del cemento (generación de calor, toxicidad, liberación de monómero, etc) como causales de dicha baja respuesta además del simple efecto pasivo de bloqueo centromedular.

En las preparaciones de tercera semana postquirúrgica, el aumento en el número de trabéculas intramedulares y su mayor grado de maduración son evidentes en los fémures no cementados como indicativos de la correcta respuesta reparadora del hueso ante la agresión del fresado, respuesta que como se observó anteriormente, ha sido precedida por la pronta

recuperación del aporte vascular^{63,176}. Esta respuesta también se evidenció en menor grado en los fémures cementados y solo se limitó a aquellos espacios existentes entre el cemento y la superficie endóstica (defectos perimetrales de llenado). En estos espacios se desarrolló una red trabecular ósea a base de tejido óseo fibrorreticular que rodeó al cemento y ocupó la totalidad de dichos espacios. Aunque si bien, una buena técnica de cementado debe evitar la existencia de cualquier espacio en la interfase cemento-hueso, resulta interesante observar cómo estos espacios han sido ocupados por trabeculaciones neoformadas que en un momento dado intentan establecer un anclaje del cemento al hueso. Sin embargo, algunos autores consideran que dichas trabeculaciones no representan un anclaje funcional en el caso de prótesis de cadera, ya que a largo plazo presentarían fracturas debidas a los micromovimientos de carga⁹⁹.

Contrariamente a la respuesta de neoformación trabecular encontrada en este estudio tras tres semanas del fresado, un trabajo en perros realizado por Kramhoft y cols.⁸⁴, señala que 4 semanas posteriores a la realización del fresado en la tibia, el contenido mineral de hueso (gramos de hidroxiapatita por centímetro cúbico) disminuye con respecto al valor intraoperatorio, aunque no llega a ser significativamente menor⁸⁴. Pero, tal y como refleja la literatura científica, es precisamente la tibia el hueso que con mayor frecuencia presenta complicaciones severas tras el fresado, posiblemente porque el canal medular de la tibia es comparativamente estrecho con respecto a otros huesos^{49,92} y por presentar una red vascular intrínseca más pobre, especialmente en lo que se refiere a su mitad distal¹⁴². Así mismo, Rand y cols.¹³⁷, señalan que la tibia difiere del fémur en lo que respecta a la adhesión de tejidos blandos y circulación medular, indicando que la arteria nutricia es particularmente vulnerable al fresado con graves implicaciones para el flujo sanguíneo óseo de las partes media y distal¹³⁷

Por otro lado, un estudio realizado por Indrekvam y cols.⁷² describe que hacia la tercera semana tras la realización de un fresado intramedular, el flujo sanguíneo llega a ser incluso mayor que el flujo del hueso normal, fenómeno que se explica como respuesta a la dilatación de los vasos que permanecieron intactos y a la respuesta de revascularización. De igual modo el contenido de calcio óseo es restituido, hecho éste que debe ser precedido por la restauración de la vascularización. Quizás esto concuerda con otra observación que pudimos llevar a cabo en nuestras muestras de tres semanas post-cirugía y que corresponde al aumento en número y tamaño de los espacios vasculares a nivel de los tercios medio e interno de la cortical, lo que le dio al hueso un aspecto menos compacto sobretodo a las preparaciones cementadas (y en menor medida a las no cementadas). Este aumento de los espacios vasculares pone de

manifiesto el trabajo que esta llevando a cabo el hueso para recuperar su flujo sanguíneo normal. De la misma manera, dicha revascularización vascular de la cortical con presencia de amplios espacios vasculares puede ser indicativo de un proceso de remodelación ósea como respuesta a lo que algunos autores denominan “dormant osteonecrosis”. Es decir, una situación en la cual la osteonecrosis se identifica por la desaparición de los osteocitos del interior de las lagunas celulares pero con una revitalización del tejido óseo que no incluye osteoclastia, que por otra parte, sí estaría presente en la llamada “osteonecrosis total”¹⁴²

Este argumento coincide con nuestras observaciones histológicas convencionales (Hematoxilina-Eosina) con muestras decalcificadas en las que la única evidencia de necrosis celular detectada en las preparaciones cementadas tanto de una como de tres semanas, fue la presencia de gran cantidad de lagunas celulares vacías a nivel de la capa cortical subendóstica. Sin embargo, los huesos cementados, en los cuales se esperaba encontrar diferentes grados de necrosis con los preceptivos fenómenos de osteoclastia y osteogénesis tal y como describen otros estudios^{52,134,166}, no mostraron otro tipo de lesión más relevante ni de mayor trascendencia que pudiera ser comprobada en este estudio a parte del incremento de la porosidad del hueso cortical ya citada previamente. Por tanto, en este trabajo no se evidenció un grado de necrosis “total” importante sobre el hueso que pudiera ser atribuido bien sea al efecto mecánico de bloqueo vascular por parte del cemento o al efecto tóxico (químico o térmico) del mismo o del monómero propiamente dicho. Tal y como ya se ha mencionado anteriormente, algunos autores señalan que dicha necrosis no solo obedece a factores térmicos y químicos del cemento, sino también a un efecto de bloqueo mecánico por parte del cemento directamente en el interior de los canales harvesianos del hueso adyacente al implante, señalando que quizás al inyectar cemento de baja viscosidad a elevada presión se puede incrementar dicho grado de necrosis isquémica en el hueso circundante⁵². Sin embargo y a tenor de lo observado en los controles microscópicos, esta situación no se presentó en nuestro experimento.

Una explicación de los diferentes grados de necrosis mencionados en otros estudios puede fundamentarse en el trabajo de Horne y cols.⁶⁸ quienes evaluaron los efectos del cemento en la interfase utilizando dos técnicas de cementado diferentes para la implantación de prótesis de cadera en perros. Dichos autores observaron que cuando el cemento era introducido manualmente (mediante presión digital), se encontraba en contacto directo con el hueso trabecular o con una fina capa de tejido fibroso en la interfase. También observaron que un pequeño flujo de cemento lograba alcanzar las capas profundas del hueso esponjoso, por lo que

fue evidente una intensa remodelación ósea en el hueso adyacente al cemento. Mientras que en aquellos huesos donde el cemento fue inyectado a presión, éste se encontraba en la cortical subendóstica, siendo menor la remodelación ósea y de igual modo, el hueso esponjoso hasta el cual consiguió llegar el cemento se mantuvo viable, demostrando de este modo que la cantidad de cemento que logró penetrar dentro del hueso esponjoso dependió de la técnica de cementado y estuvo directamente relacionada con el grado de remodelación ósea, sin que fueran evidentes la necrosis térmica o avascular que señalan otros autores.

Como se indicó anteriormente, tras tres semanas de la implantación del cemento, la reacción de periostio se hace mucho más evidente en las observaciones de m.e.r. de los huesos cementados. Esta reacción llega incluso en algunos casos a ocasionar una aposición ósea de igual grosor a la cortical original. Esta aposición presentó espacios vasculares de gran tamaño, formando lagunas de resorción ósea, siendo estos hallazgos mucho más concordantes con los reportados por Pazzaglia y cols.¹²⁴ en ratas tras una semana de la colocación del cemento en el fémur. Dichas diferencias cronológicas pueden deberse a diferentes tasas metabólicas existentes entre el conejo y la rata como modelo experimental.

Al cabo de siete semanas, los procesos normales de maduración y remodelación ósea se hicieron evidentes en las preparaciones de m.e.r., siendo poco predominantes los fenómenos de neoformación en los fémures no cementados. La densa red neoformada de trabéculas presentes en las preparaciones no cementadas de tres semanas ha desaparecido por acción osteoclástica permaneciendo únicamente algunas trabéculas que manifiestan un elevado grado de madurez tisular (constituidas por hueso lamelar). En el trabajo de Pazzaglia y cols., tras 90 días del fresado intramedular en el fémur de ratas observaron que el hueso subendóstico reactivo era completamente reabsorbido¹²⁴, fenómeno este que en nuestro caso fue más evidente en las preparaciones cementadas de 15 semanas, donde se observó un fuerte ataque osteoclástico tanto al hueso trabecular neoformado (que ocupó los espacios creados por defectos de llenado) como en algunas zonas de interfase. Estos fenómenos evidentes en las preparaciones cementadas de 15 semanas, se intuían ya en las preparaciones no cementadas de 7 semanas.

El ligero aumento de grosor de la cortical en los huesos no cementados obedece a una corticalización del hueso aposicionado a nivel subperióstico y sobretudo subendóstico, el cual ya tiende a conseguir una estructura normal. En los huesos cementados este grado de

estructuración no es tan avanzado debido a que la reacción perióstica fue mucho mas intensa y todavía se diferencia de la cortical original.

Las muestras correspondientes a los fémures no cementados de 15 semanas post cirugía mostraron niveles de compactación y estructuración muy similares a los de un hueso normal, poniendo de manifiesto el excelente grado de recuperación y normalización metabólica e histológico-estructural del hueso tras el fresado. Sin embargo, en las preparaciones cementadas de este mismo control, se observó que el alto grado de aposición a nivel perióstico condujo a un engrosamiento global de la cortical, como quedó reflejado en los estudios de m.e.r. y de histología. Realmente, dicho incremento en el diámetro diafisario ya fue constatado en un estudio en ratas en el que se reflejaba un incremento en la masa ósea femoral tras fresado y colocación de una aguja intramedular, correspondiendo, dicho engrosamiento del hueso a la corticalización de la reacción perióstica⁵⁸.

Por ello, mientras que en el lado no cementado el hueso había recuperado prácticamente su estado normal y en el lado no cementado todavía existían signos de remodelación y corticalización de la reacción perióstica, es interesante constatar que la captación gammagráfica en ambos lados era muy parecida acercándose además a los valores basales.

Una vez más, unos valores similares de captación gammagráfica entre ambos fémures presentan interpretaciones diferentes. Mientras que en el lado no cementado la coincidencia de valores entre ese lado y los valores basales corresponden realmente a una situación metabólica e histológica similar entre ambos (fémur no cementado y fémur normal) en el grupo de fémures cementados los valores de captación gammagráfica tendrían que ser muy superiores a los basales puesto que todavía existe una importante actividad metabólica del hueso vinculada a la remodelación de la importante reacción perióstica y a un engrosamiento de la cortical consecuencia de la corticalización del tejido óseo perióstico neoformado. La justificación de dicha situación podría vincularse a la elevada porosidad del hueso cortical en el grupo cementado (debido a la presencia de amplios espacios vasculares) de manera que a pesar de la mayor tasa metabólica e incremento del diámetro óseo tras la corticalización perióstica, la "masa" ósea total sería menor y por tanto la captación gammagráfica activa se compensaría y aportaría unos niveles finales parecidos a los basales. Por lo tanto, dicha captación conduciría a una falsa interpretación de "normalidad" histológica y funcional. Cabe recordar que la captación

gammagráfica depende, además de la vascularización, de la densidad ósea, tal como puede corroborarse en estudios gammagráficos de seres humanos con enfermedades metabólicas óseas (p.ej. hiperparatiroidismo) en las cuales se obtiene unos niveles gammagráficos de hipocaptación por la pérdida de densidad del tejido óseo⁶².

Por otra parte, en algunos controles postoperatorios la diferencia entre el grupo cementado y el no cementado, aunque si bien no llegó a ser estadísticamente significativa, porcentualmente llegó a ser importante, ya que, por ejemplo, diferencias de captación de un 16%, como es el caso de los controles de 24 horas y 1 semana, no son nada despreciables. Probablemente estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas debido al escaso número de animales por control sumado al alto rango de variabilidad en los índices de captación entre individuos, lo cual restó potencia al estudio y no permitió una adecuada sensibilidad a la hora de analizar los resultados mediante las pruebas estadísticas.

Cabe destacar finalmente y en lo referente a nuestros resultados gammagráficos, que de la obtención seriada a lo largo del tiempo de los índices de captación gammagráfica en el grupo cementado se puede extrapolar un perfil de captación estándar que podríamos considerar como de evolución normal, a partir de la contrastación histológica, para un fémur cementado. Dicho perfil no sólo resultaría válido como modelo comparativo para otros estudios experimentales que impliquen la cementación femoral en el conejo sino que, teniendo en cuenta la curva de captación (sin los valores cuantitativos que pueden diferir entre especies) resultaría de gran interés para su aplicación a casos clínicos reales realizados en perro y cuyas posibles complicaciones podrían ser detectadas prematuramente y de una forma poco invasiva. De este modo un caso clínico cuyo fémur cementado no recuperase los valores basales de captación gammagráfica o manifestase una evidente hipocaptación entre la 1 y 2 semana postoperatorias podría ser indicativo de un daño vascular severo de graves consecuencias clínicas. Del mismo modo, unos valores de hipercaptación que se mantuvieran elevados a lo largo de varios controles sin la tendencia a la progresiva disminución que se observa en nuestro estudio a partir del pico de hipercaptación (aproximadamente 3 semanas post-cirugía) sería indicativo de la persistencia de una activa neoformación ósea y actividad metabólica del hueso que podría vincularse a la existencia de una infección ósea o a la presencia de fracturas.

Otro aspecto realmente interesante y digno de ser discutido se refiere a los fenómenos que tienen lugar en la interfase hueso-cemento. En las observaciones de m.e.r. y de histología

convencional (Hematoxilina-Eosina), siempre estuvo presente una fina interfase entre el cemento y el tejido óseo. Desde las preparaciones de 24 horas donde se pudo evidenciar que el contacto entre la superficie endóstica fresada y el cemento no fue un contacto íntimo ya que, incluso en aquellos casos en los que macroscópicamente el contacto se podría considerar adecuado, existía una fina interfase microscópica (aproximadamente 30 μm) entre ellos. Esto concuerda con lo descrito por El-Warrak y cols.³³ quienes evidenciaron la presencia de una interfase entre el cemento y el hueso que incluso en su estudio pudo llegar a observarse macroscópicamente. Esta fina interfase puede derivarse del sangrado continuo desde las paredes de la medular y que en nuestro trabajo fue imposible controlar totalmente. Este sangrado puede crear una pequeña capa que evita dicho contacto íntimo. Evidentemente, la presencia de esta pequeña separación puede comprometer la viabilidad mecánica del cemento aunque no está claramente definido si dicha capa puede en gran parte reorganizarse y constituir la membrana fibrosa de interfase y llegar a formar, bajo condiciones óptimas, tejido óseo que englobe el núcleo cementado.

Por otro lado, un estudio reciente realizado por Kwong y Power⁸⁷, proporcionó un argumento más para explicar la formación de esta interfase. Estos autores demostraron como una vez preparado el cemento óseo y rellenar un cilindro con él mismo, tras 24 horas, este sufrió una retracción o encogimiento medida mediante el método de desplazamiento de agua. De este modo demostraron que los diferentes cementos óseos disponibles comercialmente tienen un menor o mayor porcentaje de retracción que varía entre el 3,82% al 7,08% y que esta propiedad del cemento es determinante en la formación de la interfase cemento-hueso⁸⁷.

De este modo, en nuestras preparaciones de m.e.r. estos defectos perimetrales cemento-hueso que aparecieron como un fino espacio negro de pocas micras entre el cemento y la cortical endóstica, probablemente fueron producto del sangrado del hueso o de la retracción del cilindro de cemento, aspectos estos comentados anteriormente y que sin duda estuvieron presentes en nuestro estudio. Sin embargo, en algunas preparaciones pudimos observar los denominados defectos perimetrales verdaderos ya que representaban propiamente un hueco amplio e irregular que no fue rellenado con cemento óseo situado en la periferia del canal medular. Podríamos argumentar que estos defectos verdaderos se produjeron bien por una mala técnica de cementación (poca presión, exceso de viscosidad, etc.) o bien por la presencia de una barrera física impuesta por trabéculas que no fueron eliminadas tras el fresado y que impidieron una mayor replección de la cavidad medular.

Por otro lado, el otro tipo de defectos de llenado (defectos de llenado centrales) presentes en el interior del cilindro de cemento, presentaban todas unas dimensiones microscópicas ya que no se detectó ningún hueco evidente en la columna de cemento. Dichos defectos centrales únicamente observables microscópicamente, que correspondieron a inclusiones o burbujas de aire, y que probablemente fueron producto de un método de mezclado del cemento carente de un sistema de vacío, método que se ha mencionado en otros estudios, en los cuales se ha señalado como factor determinante en la reducción de la resistencia del cemento a la fatiga^{23,75,114}.

Pero continuado con la observación de la interfase cemento-hueso, no se pueden ignorar los posibles efectos tóxicos que el cemento o concretamente el monómero puedan tener sobre el tejido óseo y que en algún modo estén relacionados con la formación de dicha interfase, ya que al monómero se le han imputado propiedades citotóxicas que bien podrían conllevar a diferentes grados de necrosis periférica al implante. Sturup y cols.¹⁶⁶ afirman que durante los primeros minutos tras mezclar el cemento, hay una gran cantidad de monómero libre que tiene propiedades citotóxicas y que este efecto se ve reflejado en una disminución de la perfusión sanguínea y de la actividad de remodelación de la cortical expuesta al monómero. Dicha disminución de la actividad de remodelación se presenta en los dos tercios internos de la cortical, señalando que esto obedece a que la concentración del monómero disminuye a mayor distancia de la interfase cemento-hueso debido a la dilución y la movilización por parte de la circulación sanguínea perióstica en la cortical externa.

Recientemente se ha publicado una nueva teoría para explicar la presencia y origen de dicha membrana de interfase que rompe inicialmente con los argumentos tradicionales. El trabajo de Santin y cols.¹⁵⁰, afirma que la polimerización del cemento conlleva a la formación de una película de proteínas plasmáticas que se ubica sobre la superficie del cemento y que estará presente siempre que se inyecte cemento en un tejido óseo que mantenga el mínimo grado de hemorragia. Estas proteínas estarán alteradas en su conformación molecular debido al proceso de adsorción y en el caso del PMMA dicha alteración estará incrementada por la reacción exotérmica, por tanto van a generar una respuesta inmune acentuada por la formación de radicales libres producto de la polimerización. Dado que el hueso tras el fresado presentará algún grado de hemorragia por mínima que esta sea, es de suponer que dicha película estará presente en cada caso y que quizás sea esta la explicación a la formación de la membrana de interfase presente en este estudio desde las primeras etapas post-implante¹⁵⁰

En el trabajo de Gough y Downes⁵⁵ realizado en cultivos celulares de osteoblastos humanos, se observó que el monómero empleado comúnmente en los metilmetacrilatos, causa apoptosis en los osteoblastos, la cual puede ser ocasionada por la inducción de radicales libres dentro de las células, ya que otros estudios han demostrado que los fibroblastos producen radicales libres como respuesta a la exposición a cementos acrílicos óseos¹⁰⁴.

Sin embargo, la situación *in vivo* puede ser diferente ya que hay un cierto grado de limpieza o eliminación de este monómero libre por parte de los tejidos y flujo sanguíneo, lo cual reduce su efecto tóxico potencial⁴⁸. Así lo indicaron Lu y cols.⁹⁹, en un trabajo en el cual evaluaron la citotoxicidad de muestras de cemento obtenidas de prótesis reintervenidas en humanos. Ellos tomaron estas muestra del cemento de las prótesis y las colocaron en un cultivo de fibroblastos y osteoblastos humanos, demostrando que no existía toxicidad en estas muestras y señalando que quizás la citotoxicidad del monómero se reduce a los primeros minutos tras la polimerización, ya que existe un pequeño porcentaje de monómero libre, el cual disminuye rápidamente por acción del flujo sanguíneo⁹⁹

Esta interfase que inicialmente se formó por alguna de las causas descritas anteriormente, progresa y evoluciona hasta convertirse en la membrana de interfase de tejido fibroso, de grosor y celularidad variables. La presencia de esta capa fibrosa de interfase cemento-hueso, descrita en nuestro estudio, ha sido observada en varios más^{33,52,68,127,134}. Dicha capa está presente incluso en las áreas donde se considera que ha existido un contacto íntimo entre el cemento y el endóstio, espacio este que como se observó en el presente estudio, en algunos casos llega a ser de tan sólo 30 μm . Por tanto, se podría afirmar que incluso una excelente técnica de cementado no asegura el correcto anclaje del acrílico al hueso ya que siempre está presente dicha membrana ocupando la interfase y hace menos sólido el contacto cemento-hueso.

Esta capa de tejido fibroso constituida por células tales como macrófagos, fibroblastos e histiocitos, puede considerarse como un mecanismo de respuesta tisular frente a un cuerpo extraño o bien como mecanismo para eliminar los restos titulares producto del fresado o de la citotoxicidad del monómero. Dicha capa fue evidente hacia la tercera semana y fue mostrando cambios que se observaron en las preparaciones de los controles mas tardíos. Como se

señalará posteriormente, esta membrana mostró una tendencia a hacerse más delgada y menos celular aunque más estructurada, correspondiendo con lo señalado por otros autores^{52,69,116,134}.

Así lo confirma el trabajo de El-Warrak y cols.³³ quienes observaron que el grosor de la membrana creada en la interfase disminuye a través del tiempo, así como su celularidad (fibroblastos, macrófagos, células gigantes). Lu y cols.⁹⁹ señalan que la formación de esta capa de tejido fibroso que encapsula al cemento obedece inicialmente al daño irreversible de las células y los tejidos circundantes ocasionados por la toxicidad del monómero y la alta temperatura de polimerización exotérmica que producen osteonecrosis. Esta capa disminuye su grosor a través del tiempo siempre y cuando no exista inestabilidad en esta interfase. Posteriormente, llega un momento en el cual se comienzan a producir partículas derivadas del cemento (detritus por desgaste), lo cual es aproximadamente 3 años en seres humanos y como consecuencia, la osteonecrosis y osteólisis vuelven a incrementarse.

Sin embargo, teniendo en cuenta las observaciones de Lu y cols.⁹⁹, es probable que la osteonecrosis causada por la toxicidad del monómero y la temperatura de reacción exotérmica, o bien la necrosis isquémica señalada por Goodman y cols.⁵² sean un estímulo para la formación de la capa fibrosa en la interfase cemento-hueso observada en el presente estudio.

Por otra parte a nivel histológico se observó cómo la membrana fibrosa que rodea al cemento se hizo mas delgada y menos celular y en aquellos espacios donde se presentó neoformación trabecular y que correspondieron a defectos de llenado del cemento, hay un intenso ataque osteoclástico que quizás es de aparición tardía porque ya han transcurrido 15 semanas desde la cirugía. Sin embargo y a diferencia de los fémures no cementados, la aparición de estas trabéculas neoformadas fue igualmente tardía ya que solo se evidenció hacia la séptima semana, mientras que en los no cementados ya era evidente hacia la primera semana. Esta respuesta tardía quizás obedezca a los efectos tóxicos del monómero o a la temperatura de polimerización señalado por varios autores^{52,68,84,134,166} o quizás solo sea producto del mayor tiempo que tarda el hueso en recuperar totalmente su aporte sanguíneo al encontrarse obliterado el canal medular¹⁶⁷.

Como se describió anteriormente, esta membrana fibrosa pierde grosor y celularidad a través del tiempo y adicionalmente, en aquellos pequeños defectos de llenado que inicialmente estuvieron ocupados por una membrana de mayor grosor, comienza a evidenciarse la presencia

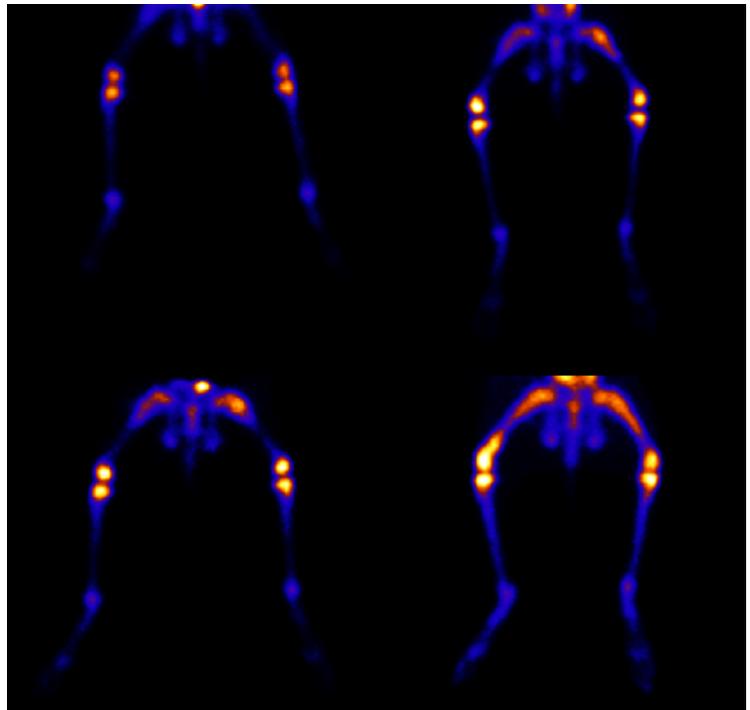
de trabeculaciones neoformadas. Este fenómeno es más evidente en estos pequeños defectos de llenado, por lo cual se puede suponer que esta capa fibrosa bien pudo ser la base estructural para la nueva trabeculación. Por otra parte, si realmente se tratase de una reacción frente un cuerpo extraño (cemento) no tendría mucho sentido la progresiva disminución de grosor y su posterior osificación puesto que el agente desencadenante sigue presente en la misma ubicación, siempre y cuando este agente no cambie de comportamiento (formación de partículas liberadas del cemento y/o quizá de otros componentes de la prótesis tales como del cótilo acetabular de polietileno). El-Warrak y cols.³³ señalan que aunque inicialmente observaron la formación de dicha membrana de interfase en perros, esta no fue evidente a los 8,5 meses de la cirugía, por lo que se puede suponer que a largo plazo fue reemplazada por tejido óseo neoformado³³.

El trabajo de Lu y cols.⁹⁹ concluyó que en prótesis de humanos, tras 19 meses de la implantación, se producen fracturas en el hueso esponjoso adyacente al cemento, fracturas que son debidas a la fragilidad causada por la resorción ósea (producto de la fagocitosis de las partículas liberadas del cemento) y los micromovimientos de la prótesis. Aunque no se menciona de manera directa, se puede intuir que la membrana de interfase fue reemplazada por tejido óseo creando pequeños anclajes al cemento que no resultaron funcionales. Esto puede servir de fundamento para suponer que la membrana de interfase es la posible estructuración inicial para la neoformación adyacente al cemento.

Así pues, parece lógico argumentar que la presencia de una interfase entre el hueso y el cemento es inevitable (ya sea por necrosis endóstica, interposición de sangre, retracción del bloque de cemento, toxicidad del monómero, etc.) aunque dicha interfase puede llegar a ser de un grosor de muy pocas micras. En el hueco de dicha interfase se desarrolla un tejido fibroso en forma de membrana de interfase con elevada riqueza celular. Si las condiciones ambientales no son las adecuadas (movimiento del bloque de cemento, infección, excesiva reabsorción ósea, etc.) dicha membrana persiste en su estado fibroso y puede incluso engrosarse. Mientras que si las condiciones microambientales son las adecuadas, la membrana va adelgazándose a la vez que sirve de armazón para la neoformación de trabéculas que en este caso sí logran un contacto mucho más íntimo con la superficie del cemento. Como consecuencia de dicha neotrabeculación se logra rodear la columna de cemento en todo su perímetro creando un anclaje óseo adicional del cemento. Sin embargo, la falta de vástago femoral en nuestro estudio y por tanto, la falta de transmisión de cargas sobre el cemento, no permite aportar datos precisos respecto a la evolución

bajo cargo de dicho anclaje óseo ni por supuesto de su importancia como mecanismo para reforzar mecánicamente la cementación. Teniendo presente los hallazgos observados en el presente estudio, se requerirían otros estudios experimentales con otros protocolos (presencia de vástago femoral, valoración cuantitativa y mecánica de la neotrabeculación alrededor del cemento, controles postoperatorios más prolongados, etc.) que permitieran aportar mayor información acerca de las alteraciones que el cemento óseo genera sobre el hueso, de la respuesta del hueso a la cementación y de la trascendencia clínica y evolución de la membrana de interfase.

VII. CONCLUSIONES



VII.- CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este estudio y tras la correspondiente contrastación con la bibliografía consultada podemos formular las siguientes conclusiones:

1. La cementación de la cavidad medular del fémur no produce una necrosis severa de la cortical ósea en el conejo
2. La obliteración de la cavidad medular del fémur por parte del cemento provoca un estado isquémico que se traduce en una intensa respuesta perióstica y en la formación de grandes espacios vasculares ubicados principalmente en los tercios medio e interno de la cortical ósea.
3. La reacción perióstica evoluciona incorporándose a la cortical ósea y fruto de dicha corticalización, evidente entre las 7 y 15 semanas, el grosor de la cortical original se ve progresivamente aumentado
4. La formación de los amplios espacios vasculares genera una disminución evidente del grado de compacticidad de la cortical ósea que puede debilitar mecánicamente al hueso.
5. La respuesta ósea en el grupo no cementado se basa principalmente en la presencia de pequeños espacios vasculares detectados sólo en los primeros controles y sin afectar el grado de compacticidad cortical y en la predominancia de una neoformación ósea centromedular en forma de red trabecular que desaparece alrededor de las 7 semanas.
6. La exploración gammagráfica no ha permitido establecer con exactitud el periodo de recuperación vascular femoral en ambos grupos tras la intervención debido a los fenómenos de neoformación ósea que se han producido simultáneamente ya en los primeros controles. Sin embargo, a partir de la valoración comparativa gammagráfica e histológica, se podría deducir que en el grupo no cementado la recuperación vascular ha tenido lugar a lo largo de la primera semana tras la intervención y en el grupo cementado entre la primera y segunda semanas.

7. La recuperación de valores similares a los basales en los controles gammagráficos tardíos no permite extrapolar una situación metabólica del hueso intervenido parecida a la preoperatoria.
8. La recuperación histológico-estructural del fémur no cementado se alcanza alrededor de las 15 semanas mientras que la del fémur cementado todavía presenta un proceso de remodelación ósea activa en ese período.
9. Incluso con cementaciones aparentemente correctas, nunca se consigue un contacto inmediato e íntimo entre el cemento y la cortical endóstica. En dicha interfase, a veces de tan sólo 30 μm , se desarrolla una membrana fibrosa que en condiciones óptimas puede llegar a osificarse y formar una red trabecular que rodea íntimamente el cemento. Sin embargo, la trascendencia mecánica del citado anclaje trabecular del bloque de cemento es incierta.
10. Por último, nuestro estudio aporta unos patrones de referencia con respecto a la evolución gammagráfica normal de fémures cementados, válidos como herramienta no invasiva en el seguimiento de casos clínicos reales para la detección prematura de complicaciones tales como un daño vascular postoperatorio severo o infecciones tardías.

VIII. RESUMEN

VIII.- RESUMEN

VIII.1.- Resumen

Este estudio experimental se llevó a cabo con el fin de determinar los cambios producidos en el tejido óseo tras la obliteración del canal medular del fémur con cemento óseo polimetilmetacrilato comúnmente utilizado para la fijación de prótesis articulares de cadera. Una vez identificados estos cambios, se buscó diferenciar las alteraciones propias de la cementación de aquellas producidas por el fresado que necesariamente precede dicha cementación. Para ello, se practicó una intervención quirúrgica en los fémures de 14 conejos que consistió en fresar y legar la cavidad medular tanto del fémur izquierdo como del derecho, para posteriormente sólo llevar a cabo la cementación del fémur derecho, mientras que el izquierdo sirvió de control. La valoración de estos cambios en el tejido óseo se realizó mediante la utilización de gammagrafía ósea, microscopía electrónica de retrodispersión (m.e.r.) e histología. Se realizaron controles a las 24 horas, 1 semana, 3 semanas, 7 semanas y 15 semanas tras la cirugía.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten afirmar que el cemento óseo no produjo una necrosis evidente sobre la cortical ósea, pero si ocasionó un estado de isquemia frente al cual el hueso reaccionó produciendo una intensa respuesta perióstica, la cual comportó un engrosamiento progresivo de dicha cortical. Sin embargo, simultáneamente se produjo un aumento de los espacios vasculares principalmente a nivel de los tercios corticales medio e interno, lo cual le dio un aspecto mucho menos compacto a la cortical ósea. En cuanto al hueso no cementado, la respuesta consistió básicamente en una neoformación centromedular de trabéculas, la cual desapareció en los controles tardíos, dando lugar a un hueso perfectamente estructurado y de apariencia normal. De igual modo, las observaciones de m.e.r. permiten concluir que a pesar de un buen grado de replección de la cavidad medular con cemento, el contacto cemento-hueso no llegó a ser íntimo ya que siempre fue evidente la presencia de una interfase en la cual posteriormente se desarrolló una membrana fibrosa que evolucionó a través de los diferentes controles postoperatorios. Esta membrana fibrosa, que inicialmente presentó una elevada celularidad y poca estructuración, progresivamente fue disminuyendo su grosor y celularidad pero mostrando una mayor estructuración en dos niveles: adyacente al cemento, con predominio de fibroblastos, y adyacente al endostio, con predominio de células gigantes, macrófagos e histiocitos. Sin embargo, en aquellas áreas donde

estuvieron presentes defectos de llenado, esta membrana desarrolló trabeculaciones que rodearon al cemento intimamente creando un anclaje óseo adicional del cemento.

Aunque la exploración gammagráfica no permitió establecer con exactitud el periodo de recuperación vascular femoral en ambos grupos tras la intervención ya que los fenómenos de neoformación ósea se produjeron de manera simultánea desde los primeros controles postoperatorios, a partir de la valoración comparativa gammagráfica e histológica, fue posible deducir que en el grupo no cementado la recuperación vascular tuvo lugar a lo largo de la primera semana tras la intervención y en el grupo cementado entre la primera y segunda semanas. Igualmente, la exploración gammagráfica no permitió establecer los diferentes niveles a los cuales se desarrolló la neoformación ósea para cada uno de los grupos, pero si aportó un patrón de referencia con respecto a la evolución gammagráfica normal de los fémures sometidos a cementación para su posible utilización en el seguimiento temprano de casos clínicos mediante una técnica no invasiva.

VIII.2.- Abstract

The main objective of this experimental study was to assess the effects of the presence of intramedullary bone cement (PMMA) on femoral cortical bone. Due to the fact that PMMA is the main implant fixation system for cemented total hip replacements, a strong union between the PMMA and the cortical bone is essential for the stability of the implant and for the clinical outcome. Bilateral reaming was performed in the femora of 14 New Zealand adult rabbits and the right femoral cavities were filled with commercial bone cement, using the left femora as controls for the reaming-related changes. Bone scintigraphy, decalcified histology and backscattered scanning electron microscopy (bs-sem) were used as evaluation methods at 24 hrs and 1, 3, 7 and 15 weeks postoperatively.

Severe thermal osteonecrosis was not seen in the femora of the animals in this study. The main effects on the bone cortex in the cemented femora were an intense periosteal reaction and the presence of a high number of large vascular spaces, these changes being most obvious in the backscattered images. The periosteal reaction led to a progressive thickening of the bone cortex but with a simultaneous decrease in its density due to the presence of the vascular spaces. Additionally, the endosteal surface of the bone was not in perfect contact with the bone cement column, the gap between the two surfaces reaching up to 30 microns in many areas. The conventional histological study demonstrated that a fibrous membrane developed in that gap and evolved from a tissue with high cellularity and low organization status to a low cellularity but well arranged double-layer fibrous tissue with predominance of fibroblasts close to the cement and giant cells, macrophages and histiocytes next to the endosteal surface. Under optimal conditions a new network of bone trabeculae developed on the above-mentioned fibrous tissue embracing the cement bloc and acting as an additional fixation mechanism. The mechanical significance of this fixation was not evaluated in this study.

The premature periosteal response in the cemented group, already present at 1 week after surgery, masks the uptake of the cortical bone and consequently the bone revascularization time of that group. However, cross-evaluation of both the histological and scintigraphic results allows us to establish that the vascular recovery of the un-cemented group is achieved during the first week after surgery and in the cemented group between the first and second weeks after surgery. On the other hand, although the bone uptake of the un-cemented femora was always higher throughout the study in comparison to the cemented ones, no statistically significant differences were observed between the groups. Despite the lack of significant differences, this study provides a scintigraphic pattern of the uptake profile of the cemented bones that can be useful for the early follow-up and premature identification of complications in clinical cases by means of a non-invasive technique.

IX. BIBLIOGRAFIA

IX.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ali S, Cesani F, Nusynowitz M, Briscoe E, Shirliff M, Mader J. Skeletal scintigraphy with technetium-99m-tetraphenyl porphyrin sulfonate for the detection and determination of osteomyelitis in an animal model. *J nucl Med.* 1997;38(12):1999-2002
2. Aliabadi P, Tumei S, Weissman B, McNeil B. Cement total hip prosthesis: radiographic and scintigraphic evaluation. *Radiology* 1989 ;173(1):203-6.
3. Andersen E, Bruun C. Temperatures measured during reaming of the femoral neck and head. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; (241): 200-202
4. Anonymus. Nonunion following intramedullary nailing of the femur with and without reaming. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85 (11): 2093-2096
5. Arora A, Song Y, Chun L, Huie P, Trindade M, Smith L, Goodman S. The role of the TH1 and TH2 immune responses in loosening and osteolysis of cemented total hip replacements. *J Biomed Mater Res A.* 2003;64(4):693-7.
6. Bachus K, Rondina M, Hutchinson D. The effects of drilling force on cortical temperatures and their duration: an *in vitro* study. *Med Eng Phys* 2000; 22 (10): 685-691
7. Barrack R, Mulroy R, Harris W. Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty. A 12-year radiographic review. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(3):385-9.
8. Bardet JF. Cemented THR experience in France with Porte prosthesis. 12th ESVOT Congress, Munich, 10th - 12th September 2004
9. Barre J, Lepouse C, Segal P. Embolism and intramedullary femoral surgery. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1997;83(1):9-21.
10. Baumgart F, Kohler G, Ochsner, P. The physics of heat generation during reaming of the medullary cavity. *Injury.* 1998; 29(2):Suppl 11-25
11. Bengtson A, Larsson M, Gammer W, Heideman M. Anaphylatoxin release in association with methylmethacrylate fixation of hip prostheses. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;69(1):46-9.
12. Berman AT, Reid J, Yanicko D. Thermally induced bone necrosis in rabbits; relation to implant failure in humans. *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 186: 284-289
13. Braten M, Terjesen T, Svenning S, Kibsgaard L. Effects of medullary reaming on fracture healing. Tibial osteotomies in rabbits. *Acta Orthop Scan.* 1990; 61(4): 327-329
14. Brisman D. The effect of speed, pressure, and time of bone temperature during the drilling of implants sites. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1996; 11(1): 35-37
15. Browett JP. The uncemented Thomson prosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63B:634-5.
16. Byrick R, Kay J, Mullen J. Pulmonary marrow embolism: a dog model simulating dual component cemented arthroplasty. *Can J Anaesth.* 1987;34(4):336-42

17. Cantwell S. Ferret, rabbit, and rodent anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2001; 4 (4): 169-191
18. Cazaux J. Recent developments and new strategies in scanning electron microscopy. *J Microsc.* 2005;217(Pt 1):16-35
19. Charnley J. Wirghtinton, Manchester (1960). Anchoraje of the femoral head prothesis to the shaft of the femur. *J. Bone Joint Surg.* 1960; 42B: 42-30. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
20. Chilton H, Francis M, Thrall J. Radiopharmaceuticals for bone and bone marrow imaging. En Swanson DP. Chilton H, Thrall J (eds): *Pharmaceuticals in medical imaging.* New York, Macmillan Publishing, 1990, p 537
21. Choe du H, Marom EM, Ahrar K, Troung MT, Madewell JE. Pulmonary embolism of polymethyl methacrylate during percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):1097-102
22. Clementi D, Surace A, Celestini M, Pietrogrande V. Clinical investigations of tolerante to material and acrylic cement in patients with hip prosthesis. *Ital J Orthop Traumatol.* 1980 ;6(1):97-104
23. Davies JP, Burke DW, O`connor DO, Harris WH. Comparison of the fatigue characteristics of centrifuged and uncentrifuged Simplex P bone cement. *J Orthop Res.* 1987; 5:366-71
24. Deitch EA, Dodke M, Baxter C. Failure of local inmunity: a potencial cause of burn wound sepsis. *Arch Surg.* 1985; 120: 78-84
25. Della Valle C, Bogner E, Desai P, Lonner J, Adler E, Zuckerman J, Di Cesare P. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(5):684-9.
26. DeYoung DJ, DeYoung BA, Aberman HA, et al: Implantation of an uncemented total hip prosthesis: technique and initial results of 100 arthroplasties. *Vet Surg.* 1992;21:168-177.
27. DiMaio F. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics.*2002; 25 (12):1399-1407
28. Domingo-Pech J. Crítica morfofuncional de la articulación de la cadera con prótesis invertida experimental. *Mutua Sabadellense de Seguros. Anales de su centro de cirugía experimental.* 1973;3:18-61
29. Donohoe K. Selected topics in orthopedic nuclear medicine. *Orthop Clin North Am.* 1998; 29 (1): 85-101
30. Dorr LD, Glousman R, Sew Hoy AL et al. Treatment of femoral neck fractures with total hip replacement versus cemented and non-cemented hemiarthroplasty. *J Arthroplasty* 1986;1:21-8
31. Efteknar MD. The Life and work of John Charnley. (August 29, 1911- August 5, 1982). *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(211):10-22

32. ElMaraghy AW, Humeniuk B, Anderson GI, Schemitsch EH, Richards RR. Femoral bone blood flow after reaming and intramedullary canal preparation: a canine study using laser Doppler flowmetry. *J Arthroplasty*. 1999;14(2):220-6.
33. El-Warrak A, Olmstead M, Apelt D, Deiss F, Noetzli H, Zlinsky K, Hilbe M, Bertschar-Wolfsberger R, Johnson A, Auer J, Rechenberg B. An animal model for interface tissue formation in cemented hip replacements. *Vet Surg*. 2004;33(5):495-504
34. Eriksson A, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*. 1983; 50:101-107
35. Fallon KM, Fuller JG, Morley-Forster P. Fat embolization and fatal cardiac arrest during arthroplasty with methylmethacrylate. *Can J Anaesth*. 2001;48(7):626-9.
36. Faraj A, Branfoot T. Cemented versus uncemented Thopson`s prostheses: a functional outcome study. *Injury*.1999;30:671-5
37. Feith R. Side-effects of acrylic cement implanted into bone. A histologic, (micro)angiographic, fluorescence-microscopic and autoradiographic study in the rabbit femur. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1975;161:3-136. Citado por: DiMaio F. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics*.2002; 25 (12):1399-1407
38. Figueira A, Nunez M, Regueijo C, Carregal A, Rey M, Gonzalez G. Cardiovascular collapse after cemented prosthesis: bone cemented or a massive embolism? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1996;43(9):339-40.
39. Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l`homme (1890-1960). *Hist Sci Med*. 2000;34(1):57-70
40. Font J. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales Rev. Of. AVEPA, 2006 pendiente de publicación.
41. Fontecha P. Evaluación gammagráfica e histológica del efecto del fresado intramedular (reaming) en el fémur del conejo. Tesina trabajo de investigación Universidad Autónoma de Barcelona, 2004
42. Foster AP, Thompsom NW, Wong J, Charlwood AP. Periprosthetic femoral fractures—a comparison between cemented and uncemented hemiarthroplasties. *Injury*. 2005;36(3):424-9.
43. Franch J, Garcia F, Camón J, Manzanares M. Backscattered electron imaging of the calcified tissues present in bone healing. *Vet Comp Orthop Trauma*. 1998 11:105-11
44. Franch J. Efecto de la implantación angulada o transversa con flexión de las agujas transfixiantes sobre la cicatrización de osteotomías tibiales en perro reducidas mediante fijadores externos. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, 1994
45. Freeman M, Bradley G, Revell P. Observations upon the interface between bone and polymethyl-methacrylate cement. *J Bone Joint Surg Br*. 1982; 64(4):489-93.
46. Frolke J P, Peters R, Boshuizen K, Patka P, Bakker F, Haarman H. The assessment of cortical heat during intramedullary reaming of long bones. *Injury* 2001; 32(9): 683-688
47. Galastro CS. The pathological basis for skeletal scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 1975;57:353-9

48. Gentil B, Paugam C, Wolf C, Lienhart A), A Augereau B. Methylmethacrylate plasma level during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1993;287:112-116.)
49. Giannoudis P, Snowden S, Matthews S. Friction burns within the tibia during reaming. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84 (4): 492-496
50. Gluck Th. Berlin (1890). Dr Gluck`s method of inserting ivory joints as a substitute for excised ones. *Brit. Med. J. Lond.*, 1890; 2: 643-45. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l`homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
51. Gluck Th. Berlin, 1890. Autoplastik – Transplantation – Implantation von Fremdkörpern, Berlin. *Klin. Woch.*, 1890; 18:421-27, citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l`homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
52. Goodman S, Shatzker J, Sumner-Smith G, Fornasier V, Goften N, Hunt C. The effect of polymethylmetacrylate on bone: an experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1985;104(3):150-4
53. Gorman HA: A new prosthetic hip joint: Experiences in its use in the dog, and its probable application to man. *Milit Med.* 1957;121:91-93.
54. Goto T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. Biomechanical analysis and quantitative analysis of bone scintigraphy on thrust plate hip prosthesis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124(6):357-62.
55. Gough JE, Downes S. Osteoblast cell on methacrylate polymers involves apoptosis, *J Biomed Mater Res.* 2001;57(4):497-505.
56. Granchi D, Verri E, Ciapetti G, Stea S, Savarino L, Sudanese A, Mieti M, Rotino R, Dallari D, Zinghi G, Montanaro L. Bone-resorbing cytokines in serum of patients with aseptic loosening of hip prostheses. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(5):912-7.
57. Grundnes O, Gjerdet N, Utvag S, Reikeras O. Vascular and structural changes in rat femora following nailing intramedullary occlusion. *J Orthop Res.* 1998; 16(3):293-299
58. Grundnes O, Utvag S, Reikeras O. Effects of graded reaming on fracture healing. Blood flow and healing studied in rat femurs. *Acta Orthop Scand* 1994; 65 (1): 32-36
59. Grundnes O, Reikeras O. Acute effects of intramedullary reaming on bone blood flow in rats. *Acta Orthop Scand* 1993; 64 (2): 203-206
60. Haas S, Brauer G, Dickson G. Characterization of polymethylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint surg Am.* 1975 Apr; 57(3):380-91. Citado por: DiMaio F. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics.*2002; 25 (12):1399-1407
61. Haboush EJ. (1953). A new operation for the arthroplasty of the hip based on biomechanics, fase-setting dental acrylic, and other considerations. *Bull. Hosp.. Joint DIS,* 1953; 14: 242-77. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l`homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000 Jan-Mar;34(1):57-70
62. Hain SF, Fogelman I. Nuclear medicine studies in metabolic bone diseases. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002; 6(4):323-29

63. Hansen-Algenstaedt N, Schaefer C, Wolfram L, Joscheck C, Schroeder M, Algenstaedt P, Ruther W. Femur window—a new approach to microcirculation of living bone *in situ*. J Orthop Res. 2005;23(5):1073-82.
64. Harrys WH. The first 32 years of total hip arthroplasty. One surgeon's perspective. Clin Orthop Relat Res. 1992;(274):6-11
65. Herranz R, Pons F, Del Rio L. Exploraciones isotópicas del sistema musculoesquelético. En: Doménech-Tome F, Setoain J. Imágenes en medicina nuclear. Diagnóstico morfológico y funcional. Madrid. Ediciones y Publicaciones S A. 1990, p 126-153
66. Hoefle WD: A surgical procedure for prosthetic total hip replacement in the dog. J Am Anim Hosp Assoc. 1974; 10:269. Citado por: Nunamaker DM. Total joint replacement. En: Textbook of the Small Animal Orthopaedics. Capítulo 44. Lippincott Company. 1985
67. Hoegel F, Mueller C, Peter R, Pfister U, Suedkamp N. Bone debris: dead matter or vital osteoblasts. J Trauma. 2004; 56(2): 363-367
68. Horne J, Bruce W, Devane P, Teoh H. The effect of different cement insertion techniques on the bone-cement interface. J Arthroplasty. 2002;17(5):579-83
69. Huang K, Yan J, Lin R. Histopathologic findings of retrieved specimens of vertebroplasty with polymethylmethacrylate cement: case control study. Spine. 2005;30(19).E585-8,
70. Huddleston HD. Femoral lysis after cemented hip arthroplasty. J Arthroplasty. 1988;3:285-6
71. Hupel TM, Weinberg JA, Aksenov SA, Schemitsch EH. Effect of unreamed, limited reamed, and standard reamed intramedullary nailing on cortical bone porosity and new bone formation. J Orthop Trauma. 2001; 15(1):18-27
72. Indrekvam K, Lekven J Engesaeter L, Langeland N. Effects of intramedullary reaming and nailing on blood flow in rat femora. Acta Orthop Scand 1992; 63 (1): 61-65
73. Indrekvam K, Gjerdet N, Engesaeter L, Langeland N. Effects of intramedullary reaming and nailing of rat femur. A mechanical and chemical study. Acta orthop Scand 1991; 62 (6): 582-586
74. Ishizaka M, Tanizawa T, Sofue M, Dohmae Y, Endo N, Takahashi H. Bone particles disturb new bone formation on the interface of the titanium implant after reaming of the marrow cavity. Bone 1996; 19 (6): 589-594
75. Jassen D, Aquarius R, Stolk J, Verdonschot N. 2005. The contradictory effects of pores on fatigue cracking of bone cement. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2005; 74(2):757-53
76. Jensen T, Madsen J. Tc-99m-MDP scintigraphy not informative in painful total hip arthroplasty. J Arthroplasty. 1990;5 Suppl:S11-3.
77. Jones L, Hungerford D. Cement disease. Clin Orthop Relat Res. 1987 Dec;(225):192-206
78. Judet J, Judet R, Crépin G, Rigault A. Paris (1947). Essais de prothèses ostéo-articulaires (prothèses en acrylique). Presse Med., 1947, 26. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). Hist Sci Med. 2000;34(1):57-70

79. Kallos T, Enis J, Gollan F, Davis J. Intramedullary pressure and pulmonary embolism of femoral medullary contents in dog during insertion of bone cement and a prótesis. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(7):1363-7
80. Kessler SB, Hallfeldt K, Perren S, Schweiberer L. The effects of reaming and intramedullary nailing on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; (212):18-25
81. Khan RJ, MacDowell A, Crossman P, Datta A, Jallalin N, Arch BN, Keene GS. Cemented or uncemented hemiarthroplasty for displaced intracapsular fractures of the hip – a systematic review. *Injury* 2002;33:13-7
82. Kim K, Rubash H. Large amounts of polyethylene debris in the interface tissue surrounding bipolar endoprostheses. Comparison to total hip prostheses. *J Arthroplasty.* 1997;12(1):32-9
83. Kim N, Alam R, Jeong I, Lee J, Choi I. Total hip replacement in a dog. *J Vet Sci.* 2005;6 (2): 169-71).
84. Kramhoft M, Bodtker S, Nimb L, Jesen J. Variation of cortical hypertrophy depending on the medullary filling material. An experimental study of canine tibial diaphysis. *J Arthroplasty.* 1993; 8(5): 555-560
85. Küntscher G. Intramedullary surgical technique and its place in orthopaedic surgery. My present concept. *J Bone Joint Surg Am.* 1964; 47:809-818
86. Küntscher GB. The Kuntscher method of intramedullary fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 1958;40- A(1):17-26
87. Kwong FN, Power RA. A comparison of the shrinkage of commercial bone cements when mixed under vacuum. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(1):120-2.
88. Lammertsma A. PET/SPECT: functional imaging beyond flow. *Vision Res.* 2001; 41(10-11): 1277-1281
89. Laupacis A, Bourne R, Rorabeck C, Feeny D, Tugwell P, Wong C. Comparison of total hip arthroplasty performed with and without cement. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(10):1823-8
90. Leibman NF, Kuntz CA, Steyn PF, Fettman MJ, Powers BE, Withrow SJ, Dernel WS. Accuracy of radiography, nuclear scintigraphy, and histopathology for determining the proximal extent of distal radius osteosarcoma in dogs. *Vet Surg.* 2001; 30 (3): 240-245.
91. Leighton RL: The Richards II canine total hip prosthesis. *J Am Anim Hosp Assoc* 15:73, 1979. Citado por: Nunamaker DM. Total joint replacement. En: *Textbook of the Small Animal Orthopaedics.* Capítulo 44. Lippincott Company. 1985
92. Leunig M, Hertel R. Thermal necrosis after tibial reaming for intramedullary nail fixation. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78(4): 584-587
93. Lindwer J, Van Den Hooff AV, The influence of acrylic cement on the femur of the dog. A histological study. *Acta Orthop Scand.* 1975; 57:113
94. Liska WD. Femur fractures associated with canine total hip replacement. *Vet Surg.* 2004;(33):164-172
95. Liska WD, Poteet BA. Pulmonary embolism associated with canine total hip replacement. *Vet Surg.* 2003;32(2):178-86.

96. Lohmann C, Schwartz Z, Köster G, Jahn U, Buchhorn G, MacDougall M, Casasola D, Liu Y, Sylvia V, Dean D, Boyan B. Phagocytosis of wear debris by osteoblasts affects differentiation and local factor production in a manner dependent on particle composition. *Biomaterials*. 2000;21(6):551-61.
97. Love C, Din A, Tomas M, Kalapparambath T, Palestra C. Radionuclide Bone Imaging: An illustrative review. *Radiographics* 2003;23:341-58)
98. Love C, Tomas M, Marwin S, Pugliese P, Palestro C. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. *Radiographics*. 2001;21(5):129-38
99. Lu J, Huang Z, Tropiano P, Clouet D´Orval B, Remusat M, Dejou J, Proust P, Poitout D. Human biological reactions at the interface between bone tissue and polymethylmethacrylate cement. *J Mater Sci Mater*. 2002;13(8):803-9).
100. Malefijt JD, Slooff TJ, Huiskes R. Vascular changes following hip arthroplasty: the femur in goats studied with and without cementation. *Acta Orthop Scand*. 1988;59:643-8
101. Manzanares M, Loret-Nicaise M, Dhem A. Metopic sutural closure in the human skull. *J Anat*. 1988; 161:203-25
102. Marcellin-Little DJ, DeYoung BA, Doyens D, DeYoung DJ. Canine uncemented porous-coated anatomic total hip arthroplasty: Results of a long-term prospective evaluation of 50 consecutive cases. *Vet Surg*. 1999;28:10-20
103. Marks K, Nelson C, Lautenschlager E. Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(3):358-64
104. Martins Vale F, Castro M, Monteiro J, Couto FS, Pinto R, Rico JMGT. Acrylic bone cement induces the production of free radicals by cultured human fibroblasts. *Biomaterials* 1997;18:1133-35
105. Matthews LS, Hirsch C. Temperatures measured in human cortical bone when drilling. *J Bone Joint Surg Am*. 1972; 54A: 297-308
106. Maurer A, Chen D, Camargo E, Wong D, Wagner H, Alderson P. Utility of three-phase skeletal scintigraphy in suspected osteomyelitis: concise communication. *J Nucl Med* 1981;22(11):941-949
107. Mennen U, Dormehl IC, Goosen DJ. Evaluation of the healing process of bone fractures in the non-human primate using sequential ^{99m}Tc-methylene diphosphonate scintigraphy. *S Afr J Surg*. 1985;23(3):98-101
108. Montavon PM. Concepts of Zurich cementless prosthesis. 12th ESVOT Congress, Munich, 10th - 12th September 2004
109. Monticelli F, Meyer HJ, Tutsch-Bauer E. Fatal pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty (PVP). *Forensic Sci Int*. 2005;149(1):35-8.
110. Moore AT. Columbia, South-Carolina (1952). Metal hip joint. A new self-locking vitallium prosthesis. *Southern Med. J.*, 1952, 45; 1015-19. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med*. 2000;34(1):57-70
111. Moore Austin T. Columbia, South-Carolina – Bohlman HR. Baltimore, Maryland (1943). Metal hip joint. A case report. (C'est le rapport de la première prothèse fémorale en métal posée en 1940, prothèse spéciale isolée pour tumeur). *J Bone Jt. Surg.*, 1943; 25: 688-92. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F.

- Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000; 34(1):57-70.
112. Müller C, McIff T, Rahn BA, Pfister U, Weller S. Intramedullary pressure, strain on the diaphysis and increase in cortical temperature when reaming the femoral medullary cavity: a comparison of blunt and sharp reamers. *Injury* 1993; 24(suppl 3): 22-30
 113. Müller C, Baumgart F, Wahl D, Perren S, Pfister U. Technical innovations in medullary reaming: reamer design and intramedullary pressure increase. *J trauma.* 2000; 49 (3): 440-445
 114. Murphy BP, Prendergast PJ. 2002. The relationship between stress, porosity, and nonlinear damage accumulation in acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res.* 59:646-54
 115. Murray W. Use of antibiotic-containing bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 ;(190):89-95
 116. Ni G, Lu W, Chiu K, Li Z, Fong T, Luk D. Strontium-containing hydroxyapatite (Sr-HA) bioactive cement for primary hip replacement: An *in vivo* study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005 (epub ahead of print).
 117. Ochsner P, Baumgart F, Kohler G. Heat-induced segmental necrosis after reaming of one humeral and two tibial fractures with a narrow medullary canal. *Injury* 1998; 29 (2) Suppl: 1-10
 118. Older J. A tribute to Sir John Charnley. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Oct;(211):23-9.
 119. Ollier M, Maurizis J C, Nicolas C, Bonafous J, Latour M, Veyre A, Madelmon J C. Joint scintigraphy in rabbits with 99m-Tc-N-[3(triethylammonio) propyl]-15ane-N5, a new radiodiagnostic agent for articular cartilage imaging. *J Nucl Med.* 2001; 42 (1): 141-145
 120. Olmstead ML. The canine cemented modular total hip prosthesis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995;31(2): 109-24
 121. Olmstead ML, Hohn RB, Turner, TM: A five year study of 221 total hip replacements in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;183(2):191-4
 122. Otani T, Whiteside L, White S, McCarthy D. Reaming technique of the femoral diaphysis in cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 feb; (311): 210-221.
 123. Palestro C, Torres M. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med.* 1997; 27(4):334-45.
 124. Pazzaglia UE, Andrini L, Di Nucci A. The reaction to nailing or cementing of the femur in rats. A microangiographic and fluorescence study. *International Orthopaedics* 1997; 21: 267-273
 124. Pazzaglia UE. Periosteal and endosteal reaction to reaming and nailing: the possible role of revascularization on the endosteal anchorage of cementless stems. *Biomaterials* 1996; 17 (10): 1009-1014
 126. Pazzaglia UE, Zatti G, Cherubino P, Frick W, Koch R. Bone reaction to the implant of intramedullary pins of three different metals in the rats femur. *Mater Med.* 1991;2:77-81
 127. Pazzaglia UE. Pathology of the bone-cement interface in loosening of total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1990; 109:83-88

128. Péan J. Paris (1894). Prothèse de l'articulation scapulo-humérale. Seance du 13/03/1894 de l'Académie de Médecine. Le Progrès Medical, 1894. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
129. Percy, DH and Barthold, SW: Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits, Iowa State University Press, Ames, 1993
130. Peremans K, De Winter F, Janssens L, Dumont F, Van Bree H, Dierckx R. An infected hip prosthesis in a dog with a 99TC-Ciprofloxacin (Infecton) scan. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002; 43(2): 178-182
131. Perren S. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84-B (8): 1093-1110
132. Piermattei D, Flo G. Handbook of small animal orthopedics and fracture repair. Third Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, p 470-475
133. Plenk H. Prótesis-bone interface. *J Biomed Mater Res.* 1998;43(4):350-5.
134. Portigliatti Barbos M, Bacchini B, Balbo C, Viglino C. Reaction of bone to methacrylate: interface remodeling. *Acta Orthop Belg.* 1991;57(3):247-53.
135. Qingnuan L, Yan X, Xiaodong Z, Ruili L, Quieqie D, Xiaoguang S, Shaoliang C, Wenxin L. Preparatio of 99m-Tc-C60 (OH)x and its biodistribution studies. *Nucl Med Biol.* 2002; 29 (6): 707-710
136. Radin E, Rubin C, Thrasher E, Lanyon L, Cruggnola A, Schiller A, Paul I, Rose R. Changes in the bone-cement interface after total hip replacement. An *in vivo* animal study. *J Bone Joint Surg Am.* 1982; 64(8):1188-200.
137. Rand JA, An K, Chao E, Kelly P. A comparison of the effect of open intramedullary nailing and compression plate fixation on fracture site blood flow and fracture union. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63(3): 427-442
138. Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz D, Shaefer W, Niethard f, Buell U. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty. Positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(4): 465-70
139. Reindl S, Matis U. Detection of embolic events by capnography and transoesophageal echocardiography during total hip replacement. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 1998; 11: 68-75
140. Reske S. Recent advances in bone marrow scanning. *Europ J Nucl Med.* 1991; 18(3): 203-221
141. Rhinelander F, Wilson J. Blood supply to developing, mature, and healing bone. In: Summer-Smith G. Bone in clinical Orthopaedics. A study in comparative osteology. 1982 Philadelphia p. 81-158
142. Rhinelander FW, Nelson CL, Stewart RD, Stewart CL.; Experimental reaming of the proximal femur and acrylic cement implantation: vascular and histologic effects. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;(141):74-89)
143. Rhinlander F. The normal microcirculation of diaphyseal cortex and its response to fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 1968; 50A:784-800

144. Richany SF, Sprinz H, Kraner K. The role of the diaphyseal medulla in the repair and regeneration of the femoral shaft in the adult cat. 1965. *J Bone Joint Sur.* 47A:1565-8. Citado por: Kramhoft M, Bodtker S, Nimb L, Jesen J. Variation of cortical hypertrophy depending on the medullary filling material. An experimental study of canine tibial diaphysis. *J Arthroplasty.* 1993; 8(5): 555-560.
145. Rijk P, Van Eck-Smit B, Van Noorden C. Scintigraphy assessment of rabbit knee joints after meniscal allograft transplantation. *Arthroscopic.* 2003; 19 (5): 506-510
146. Riquelme Garcia O, Lopez F, Jimenez C. The Influence of size and condition of the reamers on bone temperature during intramedullary reaming. *J Bone Joint Surg.* 2004; 86(5): 994-999
147. Rothman R, Cohn J. Cemented versus cementless total hip arthroplasty. A critical review. *Clin Orthop.* 1990;(254):153-69
148. Rubello D, Borsato N, Chierichetti F, Zanco P, Ferlin G. Three-phase bone scintigraphy pattern of loosening in uncemented hip prostheses. *Eur J Nucl Med.* 1995; 22(4):299-301
149. Ruland L, Wang G, Teates C, Gay S, Rijke A. A comparison of magnetic resonance imaging to bone scintigraphy in early traumatic ischemia of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(285):30-4
150. Santin M, Motta A, Borzachiello A, Nicolais L, Ambrosio L. Effect of PMMA cement radical polymerisation on the inflammatory response. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15:1175-1180
151. Sarda L, Salen-Mghir A, Peker C, Meulemans A, Cremieux A, Le Guludec D. Evaluation of 99m Tc-Ciprofloxacin scintigraphy in rabbit model of staphylococcus aureus prosthetic joint infection. *J Nucl Med.* 2002; 43 (2): 239-245
152. Schemitsch, E, Turchin D, Kowalski M, Swiontkowski M. Quantitative Assessment of Bone. Injury and Repair after reamed and unreamed locked intramedullary nailing. *J Trauma.* 1998; 45(2): 250-255. Citado por: DiMaio F. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics.* 2002; 25 (12):1399-1407
153. Schoenfeld C, Conard G, Lautenschlager E. Monomer release from methacrylate bone cement during in vivo polymerization. *J Biomed Mater Res.* 1979; 13(1):135-47.
154. Setoain J, Piera C, Pavia J. Bases de la medicina nuclear. Radiofármacos e instrumentación. En: Doménech-Tome F, Setoain J. Imágenes en medicina nuclear. Diagnóstico morfológico y funcional. Madrid. Ediciones y Publicaciones S A. 1990, p 1-15
155. Shafer R, Edeburn G. Can the three-phase bone scan differentiate osteomyelitis from metabolic or metastatic bone disease? *Clin Nucl Med.* 1984;9(7):373-7
156. Shibata Y, Fujita S, Takahashi H, Yamaguchi A, Koji T. Assessment of decalcifying protocols for detection of specific RNA by non-radioactive in situ hybridization in calcified tissues. *Histochem Cell Biol.* 2000;113: 153-59
157. Skyrme AD, Jeer PJ, Berry J, Lewis SG, Compson JP. Intravenous polymethyl methacrylate after cemented hemiarthroplasty of the hip. *J Arthroplasty.* 2001;16(4):521-3.
158. Smith-Petersen M.N. Harvard, Boston (1939). Arthroplasty of the hip. A new method. *J. Bone Jt. Surg.*, 1939;21:269-88 et aussi *J. Bone* 1958, 63 A. Citado por: Fischer L,

- Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
159. Southwood L, Kawcak C, Wayne Mc, Frisbie D, Steyn P. Use of scintigraphy for assessment of fracture healing and early diagnosis of osteomyelitis following fracture repair in rabbits. *Am J Vet Res.* 2003;64 (6):736-45.
160. Spangehl M, Younger A, Masri B, Duncan C. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect* 1998; 47:285-95
161. Spitz J, Lauer I, Tittel K, Weigand H. Scintimetric evaluation of remodelling after bone fractures in man. *J Nucl Med.* 1993;34:1403-09
162. Stamatakis M, Korovessis P, Mastorakou A, Profanti M, Soukagos P. Clinical, radiographic, and scintigraphy comparison of the mechanical stability of Mueller and Zweymueller total hip prosthesis. *Orthopedics* 1999;22(11):1037-43
163. Stigen O. Supracondylar femoral fractures in 159 dogs and cats treated using a normograde intramedullary pinning technique. *J Small Anim Pract* 1999;40(11):519-523.
164. Stokes D. Recent advances in electron imaging, image interpretation and applications: environmental scanning electron microscopy. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2003;361(1813):2771-87
165. Sturup J, Nimb L, Jensen J. Blood perfusion and remodelling activity in canine tibial diaphysis after filling with a new bone cement compared to bone wax and poly(methyl methacrylate) cement. *Biomaterials.* 1995;16(11):845-8.
166. Sturup J, Nimb L, Kramhoft M, Jensen JS. Effects of polymerization heat and monomers from acrylic cement on canine bone. *Acta Orthop Scand.* 1994;65(1):20-3.
167. Sturup J, Nimb L, Jensen J. The effect on cortical bone of reaming and filling of canine tibial diaphysis with inert bone wax. *Acta Orthop Belg.* 1992;58(4):388-94
168. Sturup J, Madsen J, Tondevold E, Jensen J. Decreased blood perfusion in canine tibial diaphysis after filling with acrylic bone cement compared with inert bone wax. *Acta Orthop Scand.* 1990;61(2):143-7.
169. Swenson L, Schurman D, Piziali R. Finite element analysis of total hip replacement and measurement of PMMA curing temperatures. *J Biomed Mater Res.* 1981;15(1):83-96.
170. Temple JD, Ludwing SC, Ross WK, Marshall WK, Larsen L, Gelb DE. Catastrophic fat embolism following augmentation of pedicle screws with bone cement: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(4):639-42.
171. Thoman KH, Dul MW. Bone Scintigraphy: a review of the procedure and its applications. *Optom Vision Sci.* 1994; 71(8):502-7
172. Tower SS, Beals RK. Fractures of the femur after hip replacement. *Orthop Clin North Am.* 1999;30:235-47
173. Trueta J, Cavadias A. A study of the blood supply of the long bones. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1964;118:485.

174. Uri G, Wellman H, Capello W, Robb J, Greenman G. Scintigraphic and X-ray arthrographic diagnosis of femoral prosthesis loosening: concise communication. *J Nucl Med.* 1984;25(6):661-3.
175. Utväg SE, Grundnes O, Reikeräs O. Graded exchange reaming and nailing of non-unions. Strength and mineralisation in rat femoral bone. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 1998; 118(1-2):1-6.
176. Uusitalo H, Rantakokko J, Ahonen M, Jamsa T, Tuukkanen J, KaHari V, Vuorio E, Aro HT. A metaphyseal defect model of the femur for studies of murine bone healing. *Bone.* 2001;28(4):423-9.
177. Vénable CS., Stuck WG. 1937. The effects on bone of the presence of metal based upon electrolysis. An experimental study. *Ann. Surg.*, 1937, CV, 917. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
178. Wagner HN Jr. *Nuclear Medicine. Journal of the American Medical Association* 1989; 261 (19): 2860-2862
179. Wiles P. England (1958). The surgery of osteoarthritic hip. *Brit. J. Surg.*, 1958; 45: 488-97. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
180. Willart. University of Pennsylvania (1891). Gluck's ivory joints for replacing excised articulations. *Tr. Coll. Phys. Phila.*, 1891; 3 S XIII: 58-60. Citado por: Fischer L, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). *Hist Sci Med.* 2000;34(1):57-70
181. Wiltse L, Hall R, Stenehjem P. Experimental studies regarding the possible use of self-curing acrylic in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1957;39-A(4):961-72. Citado por: DiMaio F. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics.*2002; 25 (12):1399-1407
182. Wimhurst J, Brooks R, Rushton N. The effects of particulate bone cement at the bone-implant interface. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(4):588-92. En: DiMaio F. The science of bone cement: A historical review. *Orthopedics.*2002; 25 (12): 1399-1407
183. Wroblewski B. Profesor Sir John Charnley (1911-1982). *Rheumatology (Oxford).* 2002;41 (7):824-5
184. Wroblewski BM, Siney BA. Charnley low-friction arthroplasty of the hip. Long-term results. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1993; 292: 191-201
185. Zeng X, Lu W, Zhao J, Guo T, Li B. Effect of femoral nutrient artery ligation on radionuclide uptake in rabbits. *Ann Clin Lab Sci.* 2005;35(4):449-452.
186. Zucman J, Maurer P, Berbesson C. Etude expérimentale de l'action ostéogénique des greffes de périoste, des greffes de moelle osseuse et de l'aesage centromédullaire. *Rev Clin Orthop.* 1968;54:221. Citado por: Kramhoft M, Bodtker S, Nimb L, Jesen J. Variation of cortical hypertrophy depending on the medullary filling material. An experimental study of canine tibial diaphysis. *J Arthroplasty.* 1993; 8(5): 555-560