

# ARTROPLASTIA Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

## Arthroplasty and hypersensitivity reactions

Valeria Yesica Stangalino

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2019;50(1):8-15

### ÍNDICE

Introducción	3
Objetivo	3
Material y métodos	3
Desarrollo	3
Clasificación de los biomateriales	3
Materiales incluidos en las prótesis	4
Epidemiología	5
Causas y factores de riesgo	6
Hipersensibilidad a metales y principales formas de exposición	6
Fisiopatogenia	7
Manifestaciones clínicas de hipersensibilidad a material protésico.	8
Diagnóstico	9
Estudios complementarios	10
Indicaciones de estudios complementarios	13
La visión europea	13
La visión norteamericana	17
Prótesis alternativas	18
Discusión	18
Bibliografía	19

### INTRODUCCIÓN

El reemplazo de articulaciones dañadas por patología degenerativa o traumática aumenta de manera exponencial en el campo de la Traumatología. Esto implica una mejora importante en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, con el creciente uso de la artroplastia, aparecen también diversas complicaciones que pueden llevar a fallo del implante y necesidad de cirugías de revisión o incluso pérdida de las prótesis. Además de las infecciones y las razones mecánicas, pue-

den estar implicadas reacciones de hipersensibilidad a los componentes del implante.

### OBJETIVO

Señalar y unificar datos existentes en la bibliografía sobre las principales características de los materiales utilizados en prótesis articulares y existencia de fenómenos de hipersensibilidad asociados a ellos mismos, en particular metales. Se pondrá énfasis en la posible implicancia de fenómenos alérgicos asociados a prótesis ortopédicas, su relación con eventual falla articular, métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Index Medicus y LILACS para búsqueda bibliográfica. Las palabras clave fueron *orthopedic, allergy, prosthesis, joint failure*. Se priorizaron artículos publicados en el período comprendido entre 2010 a 2017.

### DESARROLLO

Las prótesis articulares están constituidas por material biomédico, definido este como cualquier sustancia o combinación de sustancias, de origen natural o sintético, que pueden ser usados por algún período, como todo o como parte de un sistema que trata, aumenta, o reemplaza algún tejido, órgano o función del cuerpo<sup>1</sup>.

### CLASIFICACIÓN DE LOS MATERIALES

- Según tiempo de permanencia:
  - *Material de osteosíntesis*: tornillo, clavo, roscados, clavos intramedulares, placas, clavos-placas, etc. La función de estos implantes es el sostén o soporte interno, intramedular, transóseo, adosado o fijado al hueso. En general pueden ser extraídos cuando el proceso biológico reparativo ha terminado, puesto que el hueso es capaz de soportar las exigencias habituales sin su auxilio.
  - *Prótesis*: se las emplea para reemplazar total o parcialmente un hueso o una articulación irreparable-

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC).  
Curso Superior de Especialista en Alergia e Inmunología  
Correspondencia: Dra. Valeria Yesica Stangalino. secretaria@aaa-  
aeic.org.ar  
La autora declara no tener conflictos de intereses.

mente dañados en su morfología, estructura o función. Una prótesis debe reemplazar un miembro del cuerpo dando casi la misma función que un miembro natural sea una pierna o un brazo.

- Según la naturaleza química de los biomateriales, se describe la siguiente clasificación:
  1. Polímeros
  2. Cerámicas
  3. Materiales derivados de procesos biológicos
  4. Metales
  5. Compuestos (combinación de polímeros, cerámicos y metales)

## MATERIALES INCLUIDOS EN LAS PRÓTESIS

### • Metales

Los metales pueden utilizarse en estado puro o formando parte de mezclas o aleaciones. Los metales puros no tienen la resistencia, elasticidad, ductilidad y durezas que requieren los distintos tipos de implantes actualmente utilizados en traumatología y ortopedia. Por esa razón se recurre a la adición de uno o más metales al elemento base para modificar su estructura cristalina y por lo tanto sus propiedades físicas.

Las familias de aleaciones más utilizadas son:

- Aleaciones de cobalto-cromo-molibdeno (Co-Cr-Mo).
- Titanio-aluminio-vanadio (Ti-Al-V) y Ti casi puro (95%).
- Aceros inoxidable basados en hierro-níquel-molibdeno.

La sigla Co-Cr-Mo indica los tres componentes principales de la mayoría de los implantes ortopédicos: una aleación compuesta por cobalto (~65%), cromo (~28%) y molibdeno (~6%). Todas las aleaciones Co-Cr-Mo también contienen hasta 1% de níquel<sup>3,6</sup>.

### • Materiales no metálicos implicados

El polietileno, los metacrilatos, la toluidina, la hidroxiapatita y los cerámicos, como la circonita, son algunos de los materiales no metálicos utilizados en los implantes y sus efectos biológicos aún no se han estudiado suficientemente. Sin embargo, algunos autores han demostrado sensibilización a materiales como la dimetilparatoluidina o metacrilatos, particularmente en casos de aflojamiento aséptico precoz<sup>7</sup>.

- *Cemento*. El cemento óseo está constituido en su mayor proporción por metacrilato de polimetilo (PMMA) y resulta de la mezcla de un líquido y un componente en polvo. El líquido contiene monómeros de acrilato, activadores (p. ej., N,N-dimetil-p-toluidina), inhibidores (p. ej., la hidroquinona) y colo-

rantes (p. ej., el complejo cúprico de clorofila). El polvo está hecho de polímero de acrilato y peróxido de benzoilo. Se utiliza en una serie de procedimientos ortopédicos en los que se inyecta bajo presión para llenar el espacio entre el implante y el hueso. Principalmente utilizado en reemplazos de rodilla, con menor frecuencia en artroplastia de cadera y algunas de hombro o cifoplastias. Tiene otras aplicaciones en cosmética: las primeras uñas de porcelana eran de este material, hasta que la *Food and Drug Administration* limitó su uso a principios de los años setenta debido a múltiples reportes de daño local, dermatitis de contacto y asma en usuarios frecuentes. La alergenicidad del PMMA está bien documentada con los informes de casos tanto de la dermatitis de contacto como del asma causada por la exposición al cemento óseo en cirujanos ortopédicos, enfermeras, odontólogos y asistentes dentales<sup>3,8</sup>.

- *Antibióticos*. Los antibióticos se utilizan comúnmente en ortopedia. La bacitracina añadida a solución salina estéril se usa para lavado del campo quirúrgico al final del procedimiento. Por otro lado, gentamicina y tobramicina también se suelen añadir al cemento aunque su uso no está recomendado<sup>4,5,8,9</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

En Alemania, 232.320 pacientes recibieron reemplazo de rodilla y 168.000, artroplastia de cadera en 2011. En ambos grupos, la necesidad de cirugías de revisión por fallas en el implante fue del 10%<sup>6</sup>. En Estados Unidos, el número de reemplazos totales de cadera fue de 620.000 en 2009, pero se estima que van a duplicarse en diez años<sup>10</sup>. No hay estadísticas en Argentina que permitan conocer puntualmente nuestra realidad, pero la tendencia a realizar de manera más regular estas cirugías en nuestro medio es también ascendente, por una mayor expectativa de vida de la población y también su acceso a obras sociales que provean los materiales protésicos necesarios. Debido a esto, a medida que aumenta el número de procedimientos aparecen también más complicaciones.

La falla articular se define en términos ortopédicos como una articulación reemplazada que no funciona correctamente. Ocurre en un 10-20% de las prótesis colocadas<sup>9,10</sup>.

## CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

Al momento de considerar factores de riesgo de falla protésica, se reconocen la obesidad, osteopenia, osteoporosis, tabaquismo y traumatismos previos. No se hace mención en general a reacciones previas de hipersensibilidad a metales utilizados<sup>3</sup>.

Existen múltiples revisiones sobre cuáles son las principales causas de falla en prótesis de diversas localizaciones. En el caso de prótesis de rodilla, los mecanismos más comunes descritos incluyen aflojamiento (40%), infección (27,5%), inestabilidad (7,5%), fractura periprotésica

(4,5%) y artrofibrosis (4,5%). En cuanto a artroplastia de cadera, suelen dividirse en causas de falla temprana o tardía. La falla temprana se define como aquella que aparece en los primeros dos años del posoperatorio y la principal causa es infecciosa. Luego de los dos años es considerada tardía y se vincula con alojamiento aséptico (51%), inestabilidad (15%), desgaste (14%), infección (8%), fractura (5%) y miscelánea (7%)<sup>3,9,11</sup>.

La hipersensibilidad fue reportada como la quinta causa de falla de la artroplastia de cadera en Estados Unidos en 2012, constituyendo el 5,9% del total de las mismas. También puede ser reportada como "patología relacionada al metal" generando diferentes registros que podrían llevar a subestimar el problema<sup>3,11,12</sup>. La terminología es confusa y muestra la existencia de opiniones divididas sobre la implicancia de este fenómeno en la evolución de las prótesis.

## HIPERSENSIBILIDAD A METALES Y PRINCIPALES FORMAS DE EXPOSICIÓN

Las manifestaciones de hipersensibilidad a los metales son relativamente comunes, afectando aproximadamente el 10 al 15% de la población general. Específicamente, la sensibilización al níquel se estima en aproximadamente el 10% de la población. Otros metales que se sabe que provocan reacción son berilio, cobalto y cromo. El 1-2% de la población tiene alergia probada a estos últimos<sup>3,4,12,13</sup>.

Como fuentes de exposición frecuentes a metales podemos citar las alhajas o accesorios en las prendas de vestir de uso común. Otra fuente frecuente es la laboral, manifestándose principalmente como dermatitis de contacto. El área más afectada suelen ser las manos. Esta forma de exposición está bien estudiada y se cuenta con herramientas para su diagnóstico y manejo. Sin embargo, se sabe mucho menos sobre hipersensibilidad a metales y su potencial relación con complicaciones posteriores a colocación de prótesis de dicho material en el organismo<sup>11,12</sup>.

## FISIOPATOGENIA

Pueden describirse cuatro tipos de hipersensibilidad según la clasificación de Gell y Coombs:

- Hipersensibilidad inmediata o Tipo I, mediada por IgE, cuyo mecanismo efector en la activación de mastocitos y la quimioatracción de células proinflamatorias.
- Hipersensibilidad Tipo II. Citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Mediada por IgM e IgG y desencadenada por antígenos tisulares o celulares de superficie. Su mecanismo efector lo constituyen la lisis mediada por complemento y la citotoxicidad de las células K.
- Hipersensibilidad Tipo III. Citotoxicidad mediada por inmunocomplejos. Intervienen complemento, IgM e IgG y es desencadenada por antígenos solubles (polisacáridos bacterianos y proteínas). Actúan

como efectores complemento, células proinflamatorias y polimorfonucleares.

- Hipersensibilidad Tipo IV. Retardada, mediada por linfocitos Th1 y Th2 y células T citotóxicas. Generada por antígenos solubles y efectuada por activación de macrófagos, eosinófilos y citotoxicidad.

El mecanismo tipo IV es el implicado en los fenómenos de hipersensibilidad a prótesis. No hay reacciones mediadas por IgE en respuesta a los metales, ni reporte de anafilaxia después de la implantación de material protésico. En las prótesis se utiliza acero inoxidable, que contiene hierro (60%), cromo (16%), níquel (10 a 14%), molibdeno (3%), carbón (0,03%), manganeso (2%), silicio (1%), azufre (0,03%) y fósforo (0,04%). Estos dispositivos pueden experimentar corrosión crateriforme. La oxigenación y el frotamiento, como en los dispositivos tornillo-placa o una prótesis común total, son algunos mecanismos causantes de corrosión. Los implantes de metal-en-metal generan y liberan muchas partículas metálicas, mientras que las prótesis de metal-en-plástico generalmente liberan partículas de plástico<sup>12,14,15</sup>.

La cantidad total de metales liberada por la corrosión es relativamente baja, entre 0,15 y 0,30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{día}$  y alrededor de 11 mg/año para una prótesis total de cadera, pero contribuye a la acumulación de detritos. Sin embargo, la cantidad total de iones metálicos liberados es solamente la mitad de la calculada para sensibilizar la piel con níquel por vía cutánea, por lo que su importancia patogénica es motivo de controversia<sup>3</sup>. Una parte de los detritos metálicos originados por el desgaste y la corrosión es fagocitada por células mononucleares y posteriormente distribuida por los fluidos corporales. Desde hace varias décadas se ha logrado cuantificar estos residuos metálicos mediante espectrometría de absorción atómica. En varios estudios se ha confirmado la presencia de iones de níquel, cobalto y cromo en líquido sinovial, sangre y orina<sup>7</sup>.

Por otro lado, debería considerarse que fragmentos del metal o partículas relacionadas con los instrumentos de sierra o perforación que se utilizan en el acto quirúrgico podrían tener también participación en las complicaciones locales tempranas<sup>12</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERSENSIBILIDAD A MATERIAL PROTÉSICO

### Síntomas cutáneos:

- *Eccemas, dermatitis* (40-47%). Se suelen iniciar en la zona adyacente al material implantado, con posterior generalización en ocasiones. Este es el tipo de reacción más común. Se observa especialmente en osteosíntesis con prótesis de níquel, cromo o cobalto.
- *Dermatosis ampollas* (11%). Habitualmente localizada, aunque hay descripciones de eritema multiforme severo.
- *Reacciones inflamatorias* (13%). Miositis que pueden si-

mular sarcomas, seudotumores inflamatorios o hipodermatitis. Esta consiste en una placa eritematosa dolorosa en hipodermis cerca del material implantado, acompañado de fiebre elevada y afectación del estado general<sup>13,16</sup>.

De manera menos específica, las reacciones alérgicas relacionadas con el implante pueden presentarse como edema y trastornos de la cicatrización de heridas. Rara vez se aprecian manifestaciones sistémicas, incluyendo prurito generalizado y disnea<sup>12</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El interrogatorio y el examen físico exhaustivo constituyen la principal fuente de información. Un modelo de *screening* por interrogatorio podría ser el siguiente<sup>3</sup>:

1. ¿Desarrolla erupción o prurito en los aros, collares, relojes o broches de jean?
2. ¿Alguna vez ha usado uñas artificiales? Si es así, ¿desarrolló algún problema en la piel relacionado con ellas?
3. ¿Ha tenido inflamación local, dolor o úlceras en los implantes dentales, coronas, o dentaduras postizas?
4. ¿Alguna vez ha trabajado con metacrilatos o cianoacrilatos? ¿Le han causado alguna reacción?
5. ¿Alguna vez ha utilizado antibióticos tópicos como bacitracina o neosporina? ¿Ha desarrollado erupciones cutáneas asociadas?

Por otro lado, existen criterios que pueden ayudar a establecer relación entre los síntomas observados y la hipersensibilidad a material utilizado. Se aplican en los casos de dermatitis y también en aflojamiento de implantes.

### Diagnóstico de dermatitis asociadas:

- Criterios de Rostoker

#### Mayores:

- Dermatitis aparecida después de un período variable de la colocación de implante.
- Ausencia de otra etiología.
- Cronicidad de la dermatitis.
- Desaparición de la dermatitis en menos de dos meses tras la retirada del material.
- Corrosión del material retirado.

#### Menores:

- Signos clínico evocadores (prurito).
- Modificaciones óseas en contacto con el implante.
- Anomalías biológicas inexplicables (síndrome inflamatorio o hipereosinofílico)<sup>17</sup>.

- Criterios de Merrit para rechazo de implantes que se manifiestan como aflojamiento

- Probar la presencia de respuesta inmune.
- Retirar el material y observar la desaparición de los síntomas.

Metal Implant Groupings (gel chips)		SmartPractice ALLERGEN BANK	
<b>Orthopedic Metal Implant Grouping</b>		<b>Dental Metal Implant Grouping</b>	
aluminum chloride	0.72mg / cm <sup>2</sup>	aluminum chloride	0.72mg / cm <sup>2</sup>
aluminum lactate	0.84mg / cm <sup>2</sup>	aluminum lactate	0.84mg / cm <sup>2</sup>
ammonium titanium oxide oxalate	0.227mg / cm <sup>2</sup>	ammonium titanium oxide oxalate	0.227mg / cm <sup>2</sup>
chromium (potassium dichromate)	0.054mg / cm <sup>2</sup>	chromium (potassium dichromate)	0.054mg / cm <sup>2</sup>
cobalt dichloride	0.102mg / cm <sup>2</sup>	cobalt dichloride	0.102mg / cm <sup>2</sup>
copper sulfate	0.12mg / cm <sup>2</sup>	copper sulfate	0.12mg / cm <sup>2</sup>
manganese chloride	0.04mg / cm <sup>2</sup>	manganese chloride	0.04mg / cm <sup>2</sup>
manganese chloride	0.08mg / cm <sup>2</sup>	manganese chloride	0.08mg / cm <sup>2</sup>
manganese chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>	manganese chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>
molybdenum (ammonium molybdate)	0.12mg / cm <sup>2</sup>	molybdenum (ammonium molybdate)	0.12mg / cm <sup>2</sup>
nickel sulfate hexahydrate	0.2mg / cm <sup>2</sup>	nickel sulfate hexahydrate	0.2mg / cm <sup>2</sup>
oxalic acid	negative control	oxalic acid	negative control
potassium titanium oxide oxalate	0.247mg / cm <sup>2</sup>	potassium titanium oxide oxalate	0.247mg / cm <sup>2</sup>
titanium citrate	0.227mg / cm <sup>2</sup>	titanium citrate	0.227mg / cm <sup>2</sup>
titanium lactate	0.287mg / cm <sup>2</sup>	titanium lactate	0.287mg / cm <sup>2</sup>
vanadium chloride	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>	vanadium chloride	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>
vanadium chloride	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>	vanadium chloride	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>
vanadium sulfate	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>	vanadium sulfate	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>
vanadium sulfate	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>	vanadium sulfate	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>
zinc chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>	zinc chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>
<b>Cardiac Metal Implant Grouping</b>		<b>Dental Restoration Implant Grouping</b>	
aluminum chloride	0.72mg / cm <sup>2</sup>	aluminum chloride	0.72mg / cm <sup>2</sup>
aluminum lactate	0.84mg / cm <sup>2</sup>	aluminum lactate	0.84mg / cm <sup>2</sup>
ammonium titanium oxide oxalate	0.227mg / cm <sup>2</sup>	ammoniated mercury	0.36mg / cm <sup>2</sup>
chromium (potassium dichromate)	0.054mg / cm <sup>2</sup>	ammonium titanium oxide oxalate	0.227mg / cm <sup>2</sup>
cobalt dichloride	0.102mg / cm <sup>2</sup>	chromium (potassium dichromate)	0.054mg / cm <sup>2</sup>
copper sulfate	0.12mg / cm <sup>2</sup>	cobalt dichloride	0.102mg / cm <sup>2</sup>
manganese chloride	0.04mg / cm <sup>2</sup>	copper sulfate	0.12mg / cm <sup>2</sup>
manganese chloride	0.08mg / cm <sup>2</sup>	gold sodium thiosulfate	0.075mg / cm <sup>2</sup>
manganese chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>	manganese chloride	0.04mg / cm <sup>2</sup>
molybdenum (ammonium molybdate)	0.12mg / cm <sup>2</sup>	manganese chloride	0.08mg / cm <sup>2</sup>
nickel sulfate hexahydrate	0.2mg / cm <sup>2</sup>	manganese chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>
oxalic acid	negative control	molybdenum (ammonium molybdate)	0.12mg / cm <sup>2</sup>
potassium titanium oxide oxalate	0.247mg / cm <sup>2</sup>	nickel sulfate hexahydrate	0.2mg / cm <sup>2</sup>
titanium citrate	0.227mg / cm <sup>2</sup>	oxalic acid	negative control
titanium lactate	0.287mg / cm <sup>2</sup>	palladium (sodium palladate)	0.6mg / cm <sup>2</sup>
vanadium chloride	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>	potassium titanium oxide oxalate	0.247mg / cm <sup>2</sup>
vanadium chloride	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>	tin chloride	0.33mg / cm <sup>2</sup>
vanadium sulfate	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>	titanium citrate	0.227mg / cm <sup>2</sup>
vanadium sulfate	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>	titanium lactate	0.287mg / cm <sup>2</sup>
zinc chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>	vanadium chloride	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>
		vanadium chloride	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>
		vanadium sulfate	0.025Vmg / cm <sup>2</sup>
		vanadium sulfate	0.05Vmg / cm <sup>2</sup>
		zinc chloride	0.24mg / cm <sup>2</sup>

Figura 1.

- Reinsertar el material y observar la reaparición de los síntomas.
- Demostrar la naturaleza inmunológica de la nueva reacción<sup>18</sup>.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

### Test de parche

El test de parche en el *gold standard* para establecer un diagnóstico de alergia al metal, cemento óseo o sensibilización a antibióticos. En Europa y Estados Unidos hay *kits* disponibles comercialmente que ofrecen diferentes combinaciones específicas para las prótesis a evaluar. La controversia con el uso de estos paneles es que puede dar resultados positivos irrelevantes, por lo que debe seleccionarse correctamente el material a testear.

En caso de utilizar paneles específicos la literatura resalta la importancia de agregar metacrilatos a los paneles de implante, por la posible reactividad cruzada a un metacrilato de uso dental. Algunos estudios indican que los extractos de metacrilato pierden rápidamente su potencia después de unas semanas, por lo tanto, son incapaces de detectar sensibilización relevante. Por esto se recomienda incluir el cemento óseo real, colocando 3 a 4 gotas del cemento óseo líquido en un parche y el polvo de cemento óseo con 3 a 4 gotas de líquido del mismo en otro<sup>6</sup>.

PANEL 1.3	PANEL 2.3	PANEL 3.3
sulfato de níquel	resina de p-terc-butilfenol formaldehido	diazolidinil urea (germall ii)
alcoholes de lana (lanolina)	resina epoxi	mezcla de quinoleinas
sulfato de neomicina	mezcla carbas	tixocortol-21-pivalato
dicromato potasico (sales de cromo)	mezcla gomas negras	tiosulfato sodico de oro
mezda cainas	cl+ me-isotiazolinona (kathon cg)	imidazolidinil urea (germall I15)
mezda perfumes	quaternium-15	budesonida
colofonia	metildibromo glutaronitrilo	hidrocortisona-17 butirato
mezcla parabenos	p-fenilendiamina	mercaptobenzotiazol
control: parche vacio	formaldehido	bacitracina
balsamo del peru	mezcla mercapto	partenolida
diclorhidrato de etilendiamina	tiomersal	disperse blue 106
doruro de cobalto (sales de cobalto)	mezda tiamio o tiamam	bronopol (2-bromo-2 nitropropano-1,3-diol)

**Figura 2.**

Un modelo de kits prearmados se ve en la **Figura 1**.

Estos *kits* no se comercializan en Argentina.

En nuestro país, el más utilizado es True Test, cuyos paneles antigénicos se ven en la **Figura 2**.

Podrían ser útiles: panel 1, sulfato de níquel y de neomicina y sales de cobalto; panel 2 donde se encuentra resina epoxi y panel 3, bacitracina.

En caso de sospecha de algún metal en particular que no se halle en los *kits* prearmados, podría realizarse un test de parche con el metal en cuestión y vaselina<sup>19,20</sup>. Sin embargo, las guías recomiendan firmemente el uso de test estandarizados para disminuir el riesgo de errores de interpretación basados en irritación de la piel<sup>6</sup>.

### Test de transformación linfocitaria (TTL)

Detecta proliferación celular o blastogénesis tras la incubación de las células del paciente con la sustancia sospechosa, en este caso metal. Se extrae sangre de los pacientes, con la que se realiza un ensayo de proliferación de células mononucleares en un grupo control y otro incubado con varias concentraciones de níquel, cromo y cobalto. En el grupo control se incuban con diversas concentraciones de anti-CD3. El tiempo de incubación es de cinco a siete días, a 37°C. Luego se marcan con H-timidina y son contadas en un citómetro de flujo. Se cuantifica un Índice de Estimulación (Stimulation Index [SI]) y se comparan ambos grupos. El resultado es negativo si el índice de estimulación del grupo control es menor a dos<sup>21</sup>.

Un estudio publicado en 2014 compara resultados en pacientes que tuvieron prótesis de cadera convencionales, metal-metal (MOM) con otras metal-propileno (MOP) o metal-cerámica (MOC), todos sin complicaciones posteriores a su colocación. Este grupo de investigación comparó concentración de metal en orina, test de parche y TTL. La diferencia de concentración urinaria de cobalto y cromo en orina fue estadísticamente significativa en el grupo MOM, entre un 10 a 20 por ciento mayor que en el grupo que tenía cerámica o polietileno. En cuanto a los resultados de *true test* y TTL no hubo diferencia significativa.

Sí podía decirse que los test positivos a cobalto eran mayores en pacientes con prótesis de cadera que en la población normal. Este estudio tiene como debilidad que el número de pacientes (n) es pequeño. Postula en sus conclusiones que si bien hay diferencias en la concentración de iones en orina, no se observan asimismo resultados significativos en pruebas de hipersensibilidad *in vivo* o *in vitro*<sup>21</sup>.

Por otro lado, en 2016, un artículo de investigación publicado por Carossino et al. en la revista *Musculoskeletal Disorders* compara diferentes pruebas de laboratorio, principalmente test de parche y TTL positivos como predictores precoces de aflojamiento aseptico. Estudiaron pacientes con dolor periprotésico, realizando ambas pruebas y comparando resultados. Postulan el test de parche como insuficiente debido a los falsos positivos que puede generar la sensibilidad de la piel. Proponen el TTL como prueba confirmatoria en caso de tests de parche positivos, para eventual identificación de individuos que puedan desarrollar hipersensibilidad relacionada con implantes<sup>22</sup>.

### Histología

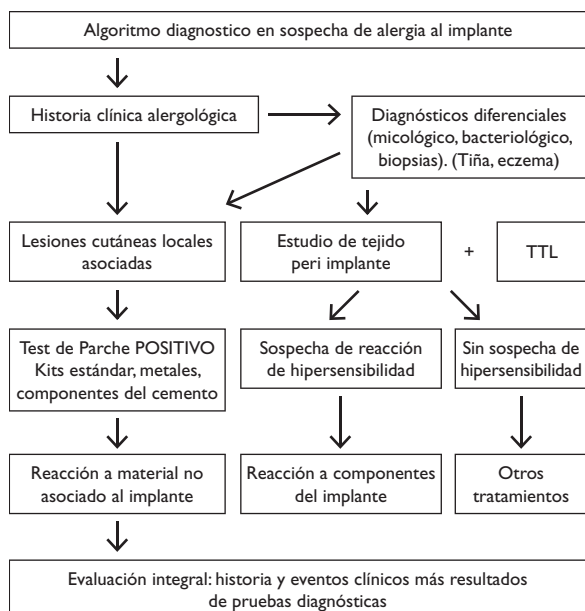
Una clasificación por consenso describe cuatro tipos de reacciones de las membranas periprotésicas:

- Tipo I. Una respuesta tipo cuerpo extraño con predominio de granulocitos.
- Tipo II. Combina áreas con predominio granulocítico y otras de tejido fibroso paucicelular.
- Tipo III. Tejido fibroso paucicelular.
- Tipo IV. Tipo indiferente: células inflamatorias sin un tipo celular predominante.

Los infiltrados linfocíticos periprotésicos pueden indicar hiperreactividad, pero las características histológicas de la alergia al metal inducida no tienen un patrón definido. El análisis del patrón local de citoquinas podría ser de ayuda<sup>4</sup>.

### INDICACIONES DE ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Existen varios grupos que investigan este tema, generan-



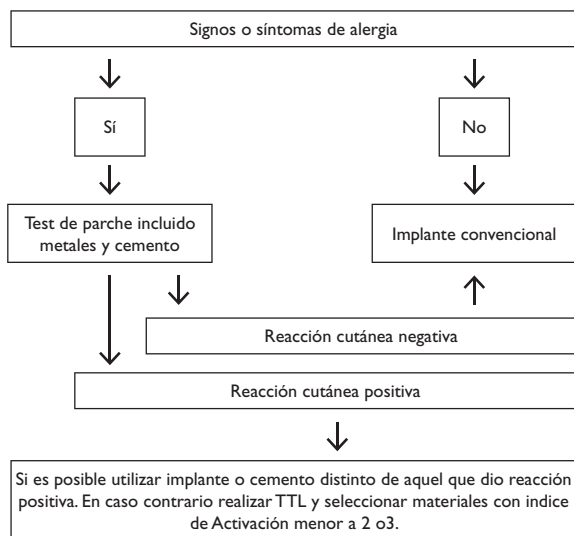
**Figura 3.** Diagnóstico en sospecha de alergia al metal del implante<sup>11</sup>.

do opiniones diversas sobre cuando realizar estudios complementarios y cómo interpretarlos. Entre los grupos Europeos de investigación se destacan uno italiano, liderado por la Dra. Donatella Granchi, uno alemán a cargo del Dr. Peter Thomas y un tercero dinamarqués, por el Dr. J. Thyssen. En Estados Unidos, los principales exponentes son los Dres. Peter Schalock y Teo Wendy.

### LA VISIÓN EUROPEA

Thyssen et al. publican en 2015 una revisión en la cual realizan un estudio retrospectivo entrecruzando datos sobre pacientes que fueron sometidos a artroplastia total de cadera y los resultados positivos de test de parche a metales en dermatitis de contacto en un período de cinco años. En ella concluyen que la alergia al metal (definida aquí por un test de parche positivo) no se asocia con un mayor número de cirugías de revisión en falla de artroplastia y que los casos con alergia a los metales antes de la implantación no parecen tener una mayor prevalencia de complicaciones. Sí postulan una mayor incidencia de alergia al metal en los pacientes que requirieron una cirugía de revisión debido a dolor inexplicable. También se reportó aumento de la prevalencia de alergia al metal posterior a la cirugía, que podría explicarse como una sensibilización secundaria principalmente en la MOM donde la liberación de partículas parece ser mayor. Es importante destacar en este artículo que los autores consideran alergia al metal a los pacientes que tienen test de parche positivo a níquel, cromo o cobalto, siendo negativos aquellos con resultados dudosos. Esto podría generar controversia para la interpretación de datos obtenidos<sup>14</sup>.

En diversas publicaciones, Peter Thomas et al. propo-



**Figura 4.** Evaluación del estado de hipersensibilidad en pacientes candidatos a artroplastia<sup>24</sup>.

nen un algoritmo de estudio que divide a los pacientes en aquellos que van a ser sometidos de manera primaria a una artroplastia, y los que sufrieron complicaciones en las mismas. En el caso de pacientes que necesitan una artroplastia pero no tiene historia previa de alergia a metales, la prueba tipo predictiva no debe realizarse en el preoperatorio. Sin embargo, en el caso de aquellos pacientes que muestren historia de hipersensibilidad cutánea al metal, estaría recomendado un test de parche para metales (solo níquel, cobalto y cromo). Por otro lado, en caso de que la historia de hipersensibilidad sea con implantes dentales, es conveniente agregar a las pruebas componentes del cemento óseo. Para aquellos pacientes que presentan falla de implante, recomienda en primer lugar descartar infección como causa.

Destaca la importancia de una evaluación por Infectología y Dermatología y recomienda, ahora sí, realizar test de parche con *kits* estandarizados para metales y componentes del cemento óseo, evaluación histológica del tejido periimplante y realizar en paralelo TTL. Recomienda firmemente una evaluación interdisciplinaria y la cuidadosa interpretación de resultados<sup>4,11,23</sup> (**Figura 3**).

En cuanto al grupo italiano, en 2012 publicó una revisión en la que se analizaba sensibilización al metal pre- y posoperatoria y se buscaba evaluar el riesgo de desarrollar una alergia al metal en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla así como su relación con el resultado y las ventajas de realizar pruebas de hipersensibilidad. Se plantearon numerosas limitaciones al estudio, tales como la diferencia en la selección de los pacientes y métodos diagnósticos que se utilizaron en cada caso.

El objetivo principal de la revisión sistemática fue definir las ventajas derivadas de las pruebas de hipersensibilidad. La recomendación final fue similar a la postura danesa: no realizar exámenes previos a la cirugía porque no se puede atribuir valor predictivo a la presencia de un resultado positivo o negativo. Sí recomienda realizarlas en pacientes con antecedentes de alergia a metales. En pacientes con reemplazo fallido en quien se sospecha hipersensibilidad deben realizarse pruebas después de excluir la infección y falla mecánica. La elección del método de diagnóstico es controversial, ya que los métodos *in vitro* como *in vivo* tienen ventajas y desventajas.

Hay algunas limitaciones a la aplicación a gran escala de los ensayos *in vitro*, incluido el costo y la necesidad de laboratorios de cierta complejidad. La prueba de parche se considera la referencia para diagnosticar la alergia de contacto, pero su uso en la detección de hipersensibilidad a materiales de implante es controvertida. Su utilidad puede mejorarse si los pacientes son testeados con sustancias químicas asociadas a la prótesis que se utilizó<sup>24,25</sup> (Figura 4)

#### LA VISIÓN NORTEAMERICANA

En una revisión publicada en 2017, los autores concluyen que el rastreo preimplante de rutina o la prueba previa a la cirugía no están indicados. No existen acuerdos científicos o de expertos sobre la implicancia de las reacciones de hipersensibilidad al metal en cuanto a morbilidad o fracaso después del implante. Por lo tanto, tampoco existe un acuerdo sobre qué pacientes requieren la evaluación prequirúrgica. Recomienda test preimplantación en aquellos pacientes con historia previa de alergia a metales, pero considera al test de parche de un bajo poder predictivo de complicaciones posoperatorias. Plantea la posibilidad de falsos negativos o pruebas discordantes, debido a que en la piel la célula de Langerhans es la principal presentadora de antígenos, pero este no es su rol en la interfaz tejido subcutáneo-implante. Debido a que en este ambiente predominan los linfocitos, plantea la TTL como una prueba más confiable. Igualmente destaca sus debilidades, tales como el alto costo y la baja disponibilidad, además de posibles falsos negativos por mala manipulación o procesamiento de la muestra. El uso sugerido para TTL es la evaluación de los pacientes con parches negativos y una sospecha clínica fuerte residual para alergia al metal.

En cuanto a los estudios posimplante, los pacientes que no presentan complicaciones no deben ser evaluados. En el caso del dolor posimplante residual el manejo no es bien definido. Destaca la dificultad de determinar si un parche positivo demuestra realmente hipersensibilidad a los metales y mucho menos si puede predecir si el mismo se beneficiaría de la eliminación del implante.

Un enfoque alternativo utiliza hallazgos clínicos para iden-

tificar aquellos con sospecha de alergia a los metales que puedan beneficiarse de una evaluación de alergia al metal.

#### Criterios diagnósticos principales para hipersensibilidad de metal posimplante

- Erupción sobre el implante de metal.
- Test de parche positivo a un metal usado en el implante.
- Recuperación completa después de retirar el implante.
- Dermatitis crónica comenzando semanas o meses después de la implantación metálica.
- Dermatitis resistente a la terapia.
- Lesiones consistentes con dermatitis (eritema, induración, pápulas, vesículas).
- Histología consistente con el contacto alérgico dermatitis.
- Prueba *in vitro* positiva a metales.

Paradójicamente, para llegar a un diagnóstico de alergia a los metales, es necesario que el paciente sea sometido a una cirugía con sustitución del dispositivo<sup>9,10</sup>.

#### PRÓTESIS ALTERNATIVAS

Un trabajo presentado en 2016 recomienda que los implantes convencionales sean usados en pacientes que han presentado lesiones cutáneas leves de hipersensibilidad previa al metal. En aquellos que han presentado previamente reacciones locales severas o manifestaciones sistémicas, debe realizarse test de parche e intentar el uso de “prótesis amigables”. De estas, existen dos categorías: implantes metálicos recubiertos o totalmente constituidos de material diferente, en general circonio (Zr) o titanio (Ti). La desventaja potencial de estos es que disminuye la resistencia a largo plazo de los mismos. Por otro lado, son más seguras que las prótesis recubiertas porque estas se desgastan con el tiempo y puede exponer al paciente al metal de manera más tardía, no eliminando completamente el problema<sup>26</sup>. También existe una opción hecha totalmente de cerámica, con ventajas sobre la no utilización de metal en su composición, pero probablemente inferior en cuanto a resistencia y eficacia en la función articular. Se recomienda como opción en aquellos pacientes que han presentado síntomas sistémicos de alergia al metal y requieren una artroplastia, o en quienes rechazaron prótesis con componente metálico, y tienen test de parche y/o TTL positivas<sup>4</sup>.

#### DISCUSIÓN

La falla articular en las artroplastias es un fenómeno relativamente frecuente. Su principal causa es de origen infeccioso, seguido de causas mecánicas. Las reacciones de hipersensibilidad a los materiales utilizados pueden estar implicadas generando derrame articular aséptico, tejido inflamatorio periprotésico y reacciones en la piel cercana al implante o sistémicas. Diversas guías coinciden en que el estudio preoperatorio de hipersensibilidad a metales no

está indicado en todos los pacientes candidatos a cirugía, puesto que un test de parche positivo o una TTL no preciden reacciones posteriores al implante. Sí deben realizarse en caso de hipersensibilidad a metales previa, principalmente reacciones sistémicas. Si la historia incluye metacrilatos o prótesis dentarias debe agregarse a las pruebas materiales incluidos en el cemento óseo a utilizar. Esta afirmación también se aplica a aquellos pacientes con historia de alergia a neomicina o bacitracina, porque se utilizan en el acto quirúrgico.

En cuanto al estudio de hipersensibilidad posterior al rechazo del implante o en caso de dolor inexplicado, se recomienda siempre un análisis interdisciplinario que descarte causas infecciosas y mecánicas. Para descartar o comprobar hipersensibilidad, test de parche y TTL sumado al estudio histológico del tejido periimplante. El resultado de estas pruebas debe ser interpretado cuidadosamente. El diagnóstico completo de hipersensibilidad como causa solo puede lograrse comprobando mejoría luego de la remoción y eventual reemplazo de la prótesis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Duffo G. Instituto Nacional de Educación Tecnológica. <http://www.inet.edu.ar/wp-content/uploads/2012/11/bio-metales.pdf>. [online] 2012.
- Alavez F. franciscoalavez.wordpress.com. <https://franciscoalavez.wordpress.com/2007/12/19/biomateriales-caracteristicas-y-aplicaciones/>. [online] 2007.
- Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:683-95.
- Thomas P, Summer B. Diagnosis and management of patients with allergy to metal implants. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:501-9.
- Thomas B, Kulichova D, Wolf R, Summer B, Mahler V, Thomas P. High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading. *Contact Dermatitis* 2015;73(6):343-9.
- Thomas P, et al. DKG statement on the use of metal alloy discs for patch testing in suspected intolerance to metal implants. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* 2015. 31:1001-5.
- Sanchez Olivas MA, et al. Hipersensibilidad a metales en pacientes con implantes ortopédicos. *Revista Alergia México* 2010;57:127-30.
- Vega F, et al. Aseptic loosening of a total knee prosthesis caused by delayed hypersensitivity to bone cement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:89-91.
- Wendy T, Schalock P. Metal Hypersensitivity Reactions to Orthopedic. *Dermatol Ther* 2017;7:53-64.
- Schalock PC, Teo Z. Hypersensitivity Reactions to Implanted Metal Devices: Facts and Fictions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;6:279-94.
- Thomas P, et al. Clinical and diagnostic challenges of metal implant allergy using the example of orthopaedic surgical implants. *Allergo J Int* 2014;23:179-85.
- Morwood M, Garrigues G. Shoulder arthroplasty in the patient with metal hypersensitivity. *J Shoulder Elbow Surg* 2015;24:1156-64.
- Toms A, Middleton S. Allergy in total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2016;98-B:437-41.
- Munch J, et al. The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision. *Acta Orthopaedica* 2015;86:378-83.
- Shang X, et al. Metal hypersensitivity in patient with posterior lumbar spine fusion: a case report and this literature review. *Musculoskeletal Disorders* 2015;15:314-17.
- Schmidt I. Metal allergy after first metatarsophalangeal total joint replacement. *Foot and Ankle Surgery* 2015; 21: 211-213.
- Alonso P et al. Dermatitis a material de osteosíntesis. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1999;8:121-3.
- Ambujeta Garcia J, et al. Reacciones alérgicas/inmunológicas a materiales empleados en Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Patología del aparato locomotor* 2004;2:114-25.
- Mezza B. Dermatitis profesionales. *Dermatol Perú* 2006;16:64-9.
- Russo JP. postgradofcm. [online] <http://www.postgradofcm.edu.ar/ProduccionCientifica/TrabajosCientificos/35.pdf>. Marzo 2017.
- Gustafson K, et al. Metal release and metal allergy after total hip replacement with resurfacing versus conventional hybrid prosthesis. *Acta Orthopaedica* 2014;85:348-54.
- Carossino AM, et al. Hypersensitivity reaction to metal implants: laboratory options. *Musculoskeletal Disorders* 2016;17:486-93.
- Guenther D, et al. Allergic reactions in arthroplasty: myth or serious problem? *International Orthopaedics* 2016;40:239-44.
- Granchi D, et al. Metal hypersensitivity testing in patients. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:1126-34.
- Granchi D, et al. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. *Biomaterials* 2008;29:1494-500.
- Ajvanji S, et al. Availability of total knee arthroplasty implants for metal hypersensitivity patients. *Knee Surg Relat Res* 2016;28:312-20.