

Reacciones alérgicas/inmunológicas a materiales empleados en Cirugía Ortopédica y Traumatología.

I. Materiales internos

Immunoallergic reactions to materials used in Orthopedic Surgery and Traumatology.

I. Internal materials

¹ Unidad de Alergia

Hospital Marina Baixa
La Vila Joiosa, Alicante

² Servicio de Alergología

Hospital Santiago Apóstol
Vitoria-Gasteiz, Álava

García Abujeta J. L. ¹

Hernando de Larramendi Martínez C. ¹

Muñoz Lejarazu D. ²

Gastaminza Lasarte G. ²

RESUMEN

En el presente artículo, primero de una serie de dos dedicados a la relación entre las reacciones alérgicas y el aparato locomotor, se revisan los datos existentes referidos a las manifestaciones alérgicas externas o internas, demostradas o sospechadas, producidas por materiales introducidos en el organismo, en el ámbito del aparato locomotor. Cuarenta años después de la primera publicación al respecto, su importancia no ha sido definitivamente aclarada.

Se han relacionado los materiales introducidos, tanto para osteosíntesis como para sustitución articular en la aparición de lesiones cutáneas generalizadas y/o en zonas próximas a los implantes y en el alojamiento aséptico de prótesis.

Las reacciones pueden depender de los materiales empleados. Los metales (níquel, cromo y cobalto) y los metacrilatos, importantes agentes sensibilizantes en la piel, han sido los más estudiados.

Aunque faltan muchos datos por conocer al respecto, en el momento actual la posible alergia a un material no parece contraindicar su uso en el implante; tampoco la sospecha de alergia a un material implantado debe condicionar por sí sola su retirada, si no está indicada desde el punto de vista ortopédico.

Palabras clave: Alergia, eczema, hipersensibilidad retardada, alojamiento aséptico, prótesis, implantes, metales, metacrilatos, pruebas epicutáneas.

García Abujeta J L, Hernando de Larramendi Martínez C, Muñoz Lejarazu D, Gastaminza Lasarte G
Reacciones alérgicas/inmunológicas a materiales empleados en Cirugía Ortopédica y Traumatología. I. Materiales internos
Patología del Aparato Locomotor, 2004; 2 (2): 114-125

ABSTRACT

This paper is the first of two dedicated to the relationship between allergy and the locomotor system. Current data regarding known or suspected allergic processes related to biomaterials in the orthopedic context is analyzed. Forty years after the first published paper on the topic, the true meaning of this relationship is not fully understood yet.

Osteosynthesis and prostheses materials have been implicated in surrounding or generalized skin reactions and in aseptic loosening of prostheses. These reactions are thought to depend on the materials used. As metals (nickel, chrome and cobalt) and methacrylates are important skin sensitizers, they have also been blamed for these reactions.

Even if there is much work to do, the suspicion of an allergic sensitization to a material is not reason enough to avoid its use. Removal of an implant on the basis of an allergic reaction to the material should not be considered in the absence of orthopedic indications for revision.

Key words: Allergy, eczema, delayed hypersensitivity, aseptic loosening, prostheses, implants, metals, methacrylates, patch testing.

García Abujeta J L, Hernando de Larramendi Martínez C, Muñoz Lejarazu D, Gastaminza Lasarte G
Immunoallergic reactions to materials used in Orthopedic Surgery and Traumatology. I. Internal materials
Patología del Aparato Locomotor, 2004; 2 (2): 114-125

Correspondencia:

J. L. García Abujeta
Unidad de Alergia
Centro de Especialidades de Foietes
Avenida de Venezuela, s/n
03501 Benidorm (Alicante)

INTRODUCCIÓN

La utilización de implantes y prótesis para la reparación de huesos y articulaciones, conocida ya en la antigüedad, empezó a generalizarse a mediados del siglo pasado, siendo hoy una práctica habitual. No es sorprendente pues que las primeras referencias a posibles reacciones alérgicas vengan de esa época (1-3).

Más adelante se empezó a especular con la posibilidad de que algún tipo de rechazo a los materiales utilizados fuera causa de aflojamiento de las prótesis (4, 5). Es controvertida la importancia que puedan desempeñar las reacciones alérgicas en la mala evolución de los implantes.

Para su correcta valoración es conveniente situar el problema en perspectiva:

- Al referirse a manifestaciones cutáneas, relacionadas sobre todo con materiales situados cerca de la piel, habrá que valorar su frecuencia, gravedad, necesidad de tratamiento y necesidad de retirar el implante.
- Al referirse a rechazos o aflojamiento de prótesis habrá que situar las posibles reacciones alérgicas dentro de las posibles causas de fracaso o rechazo; y dentro de estas, entre los casos de aflojamiento no infeccioso, en los que no se encuentre una causa mecánica o estructural. Los registros escandinavos de prótesis de cadera (6-8) demuestran que aproximadamente un 60-70% de las reintervenciones están relacionadas con aflojamiento aséptico de la prótesis. La mayor parte de ellas pueden explicarse por factores mecánicos o estructurales, pero no existen estudios que aclaren la verdadera prevalencia de las reacciones alérgicas.

La dermatitis de contacto por metales, especialmente cromo, níquel y cobalto, es, por otra parte, una patología frecuente. En el caso del níquel la sensibilización detectada por prueba cutánea en la población general se acerca al 5% (9), aumentado hasta más de un 25% en los sujetos a los que se realizan pruebas epicutáneas por cualquier motivo (10). Estos datos sugieren que probablemente la alergia a metales no debe ser un factor patogénico muy importante en el aflojamiento de prótesis, pues dada su alta prevalencia, es poco probable que este problema hubiera pasado desapercibido. No existe una respuesta definitiva al problema y sus repercusiones pue-

den ser amplias, por lo que merece la pena revisar los conocimientos actuales sobre el tema.

RECUERDO HISTÓRICO

La utilización de materiales metálicos para tratar fracturas se generalizó a partir de los años cincuenta del siglo xx. La primera prótesis articular fue de cadera por Charnley en 1962. Las prótesis iniciales tenían pares de fricción metal-metal produciendo un gran rozamiento y, por tanto, el depósito de partículas metálicas en los tejidos de la articulación. Primero, se emplearon prótesis de *Vitallium* (cromo, cobalto, molibdeno y trazas de níquel), después de acero inoxidable. La fricción por el uso ocasionaba el aflojamiento de la articulación en una cuarta parte de los pacientes. Se producía la liberación de iones de níquel, cromo y cobalto en la articulación y los tejidos (11).

Posteriormente se introdujeron pares de fricción metal-plástico que inducían menos sensibilizaciones, pero que al generar más material de desecho en la articulación podían producir una reacción de cuerpo extraño y ocasionar un aflojamiento aséptico de la prótesis.

La utilización de prótesis en una población cada vez más joven ha incrementado de nuevo el uso de superficies de fricción metal-metal y cerámica-cerámica.

Aunque las primeras referencias a una posible reacción alérgica al material de las prótesis (12), no hacen referencia al aparato locomotor, nos indican cuan pronto se sospecharon estas reacciones. En los años sesenta varias publicaciones se hacen eco del papel de las prótesis e implantes en la aparición de eczemas (3) y urticaria (13). Pasaron todavía algunos años hasta que se sospechó la posibilidad de que el rechazo o aflojamiento aséptico de las prótesis pudiera estar relacionado con una reacción a sus componentes (4). En los años setenta se empezó a estudiar la distribución de los metales liberados por las articulaciones totales (14).

PATOGENIA

El interés sobre los efectos que los materiales producen al ser introducidos en el organismo es paralelo al uso de los mismos. Un efecto bien

conocido es la liberación de materiales de los implantes, especialmente metales por efecto de la corrosión. Al ser los fluidos corporales de carácter salino, atacan la superficie de los metales con los que contactan, produciendo una disolución paulatina y uniforme del metal. En el caso de los metales también es posible la corrosión por efecto de las corrientes electrogalvánicas generadas por la coexistencia, en un mismo sujeto y en proximidad, de implantes con distintas clases de metales. La importancia de estas corrientes es probablemente escasa en la mayoría de sujetos.

La cantidad total de metales liberada por efecto de la corrosión es relativamente baja (se estima que entre 0,15-0,30 microg/cm²/día y alrededor de 11 mg/año para una prótesis total de cadera), pero es un factor que contribuye a la acumulación de metal. Sin embargo, la cifra total de iones metálicos liberados por la corrosión es solamente la mitad de la calculada como necesaria para sensibilizar a níquel por vía cutánea, por lo que su importancia patogénica es controvertida (15).

Las partículas metálicas liberadas por el desgaste y la corrosión no pasan al organismo tal cual, sino que son fagocitadas por las células. Su digestión intracelular origina la disolución de las partículas metálicas y su distribución posterior por los fluidos corporales.

En la década de los setenta del siglo pasado se cuantificaron las sustancias liberadas mediante espectrometría de absorción atómica (14). En varios estudios posteriores se ha confirmado la presencia en diversos fluidos (líquido sinovial, sangre humana total, suero, orina) de iones metálicos de níquel, cobalto y cromo (16, 17).

La presencia de iones metálicos en el organismo, no inertes, produce una serie de efectos; desde respuestas fisiológicas a respuestas patológicas:

- Unión a proteínas, especialmente albúmina. Habitualmente de forma reversible.
- Quimiotaxis: se ha demostrado que el níquel puede ser quimioatrayente, aumentando la respuesta inflamatoria aguda (18, 19).
- Efectos enzimáticos: posibles interacciones con procesos enzimáticos por exceso de iones.
- Toxicidad: por el efecto acumulativo de los metales.

- Carcinogénesis: especialmente neoplasias del sistema linforreticular (más frecuentes si el par de fricción es metal-metal).
- Respuesta inmune (20) (tema central de este artículo).

Respuesta inmune

En los años sesenta del siglo pasado Gell y Coombs (21) establecieron una clasificación ya clásica de la respuesta inmune, que todavía hoy sigue siendo de gran utilidad (Tabla I). Aunque se ha pensado en una reacción de hipersensibilidad retardada (22) como causante de este tipo de patología, también se ha podido demostrar en algunos casos la existencia de sensibilización inmediata (23, 24) encontrándose la existencia de anticuerpos IgE específicos frente a metales. Parece rara la coexistencia en un mismo paciente de reacciones inmediatas y tardías.

Toda reacción inmune requiere una fase de sensibilización, en la que se produce una respuesta inmunológica sin traducción clínica y una fase de respuesta en la que un contacto posterior desencadena una respuesta clínica, al existir ya una respuesta inmune. Es, por tanto, interesante saber si la existencia de sensibilización es previa a la implantación de los materiales o ha sobrevenido posteriormente por el contacto y depósito en el medio interno. En este sentido se han realizado varios estudios prospectivos en pacientes con implantes protésicos, pero los datos obtenidos han sido contradictorios.

Algunos autores no han observado una mayor frecuencia de problemas articulares en pacientes con sensibilización previa a metales (25). Otros incluso encuentran que algunos pacientes con sensibilización inicial a metales, a los que se realizan nuevas pruebas años después de la colocación de la prótesis han perdido dicha sensibilización (26). No está claro que la colocación de

TABLA I. Clasificación de Gell y Coombs

1. Tipo I o hipersensibilidad inmediata (anafilaxia y atopia).
2. Tipo II o mediada por anticuerpos (citotoxicidad).
3. Tipo III o mediada por inmunocomplejos.
4. Tipo IV o inmunidad mediada por células (retardada).

prótesis o implantes aumente la incidencia de sensibilización a metales.

La duda que se plantea es si la sensibilización a los materiales empleados, preexistente o sobrevenida, es la causa del rechazo. Se han utilizado varios enfoques para resolver esta cuestión:

- Enfoque teórico: Merritt propuso unos criterios diagnósticos para demostrar la relación entre la sensibilización a metales y el rechazo a los materiales implantados (15) (Tabla II).

Sin embargo, estos criterios, que pueden ser útiles en el caso de clavos o placas, son poco prácticos y recomendables en el caso de prótesis totales.

- Enfoque práctico: utilizar un material diferente. Su justificación no está del todo clara por que el uso de los mismos materiales no implica la reproducción del cuadro, pues no siempre se dan las mismas condiciones de corrosión y desgaste, e incluso la sensibilización a metales puede perderse con el tiempo.

MATERIALES EMPLEADOS

Los metales más ampliamente utilizados han sido el níquel, cobalto y cromo, que además son los que con más frecuencia producen dermatitis alérgica de contacto (10), por lo que no es raro

que se sospeche la posibilidad de que una reacción de hipersensibilidad a uno de estos metales pueda ser causa de aflojamiento aséptico. Se han buscado otros metales con mayor biocompatibilidad como el titanio o el tantalio, y aunque la posibilidad de sensibilizarse a estos metales es muy baja, ha sido descrita en la literatura médica.

No debe olvidarse que, además de los metales, se emplean otros materiales como metacrilatos, cerámicas o polietilenos que también pueden ocasionar sensibilización.

El **níquel** es uno de los metales más utilizados en Traumatología por su gran dureza, habitualmente en aleación con otros metales, especialmente con cobalto. Tras su colocación, pequeñas cantidades de níquel van liberándose de manera paulatina, aunque no se acumulan en el organismo al ser rápidamente eliminadas por orina (15). Los niveles en sangre humana, plasma y orina son superiores a los de personas sin prótesis metálicas. Es además el metal que con mayor frecuencia produce sensibilización de contacto, especialmente en mujeres (la clásica dermatitis por bisutería).

El **cobalto**, muy utilizado por su gran dureza y resistencia a la corrosión, también se libera y se excreta fácilmente por la orina. Sin embargo, podría acumularse en pacientes con insuficiencia renal crónica (28), por lo que no es aconsejado por algunos autores. La sensibilización a éste metal en la población general es frecuente y en

TABLA II. Criterios diagnósticos

Dermatitis	Aflojamiento implantes
<p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> — Dermatitis aparecida después de un período variable tras la colocación del implante metálico. — 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 y/o test de dimetigloxima positivo en el material retirado. <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> — Signos clínicos evocadores (prurito...). — Modificaciones óseas en contacto con el implante. — Anomalías biológicas inexplicadas (síndrome inflamatorio o hipereosinófilico). 	<ul style="list-style-type: none"> — Probar la presencia de una respuesta inmune. — Retirar el material y observar la desaparición de los síntomas. — Reinsertar el material y observar la reaparición de los síntomas. — Demostrar la naturaleza inmunológica de la nueva reacción.

Criterios de Rostoker (27) para dermatitis relacionadas con implantes y de Merritt (15) para rechazos de implantes.

muchos casos es coincidente con la sensibilización a níquel (cosensibilización).

El **Cromo**, al contrario que los anteriores, no se elimina con tanta facilidad del organismo, especialmente en su forma trivalente. Se acumula intracelularmente en los tejidos y en los hematíes (29). Es una causa frecuente de sensibilización/dermatitis de contacto en varones, especialmente de carácter profesional (cemento húmedo) o por piel y calzado (cuero curtido con cromo).

El **titanio** es un material más biocompatible (30), pero menos duro que los anteriores. Se ha considerado como alternativa segura en pacientes con antecedentes de reacciones a metales que precisan fijación de fracturas. A diferencia de los metales anteriores el titanio es una causa infrecuente de sensibilización/dermatitis de contacto. A pesar de ello ha sido involucrado en algunos casos de rechazo de prótesis metálicas. En la mayoría de los casos no se ha podido demostrar una hipersensibilidad retardada (31), lo que sí ha sido bien documentado con otros implantes de titanio como marcapasos (32).

El **tantalio**, similar en muchos aspectos al titanio, ofrece interesantes perspectivas para el futuro (33). Es una causa infrecuente de sensibilización/dermatitis de contacto. Son muy pocas las reacciones alérgicas publicadas a este metal: un cuadro de urticaria (24) y otro de sensibilización retardada demostrada con pruebas epicutáneas (34), sin que se hayan publicado casos de rechazo de prótesis (lo que no significa que no puedan existir).

El **vanadio** es un metal que entra a formar parte de algunas aleaciones. Se han encontrado sensibilizaciones a este metal en algunos casos de aflojamiento protésico (35).

El **molibdeno y wolframio (tungsteno)** se utilizan en pequeñas proporciones en algunas aleaciones.

El molibdeno se elimina rápidamente por la orina. Existe la posibilidad de que se produzca una reacción de hipersensibilidad con relación a estos materiales ortopédicos, habiéndose publicado una reacción compleja atribuida a molibdeno (36).

Aleaciones metálicas. Habitualmente los metales se combinan en proporciones variables para formar aleaciones que refuercen sus propiedades. Se asocian en altos porcentajes dos o tres metales, pero pueden existir pequeñas cantidades de otros metales (Tabla III), que a veces son debidas a contaminación del material empleado. Estas trazas deben ser tenidas en cuenta por que mantienen su potencial sensibilizante.

Es importante observar que las aleaciones pueden contener cantidades significativas de metales con poder sensibilizante, no siempre evidente por el nombre de la aleación (11)

Otros materiales no metálicos. Aunque son muchos los materiales no metálicos utilizados (polietileno; metacrilatos; toluidina; hidroxipatita; cerámicas como circonita, aluminio o cerámicas de tercera generación; antibióticos, sulfato de bario, hormonas de crecimiento, proteínas óseas morfogenéticas...) han sido, en general, menos estudiados. Sin embargo, algunos autores han encontrado porcentajes significativos de sensibilización a varios de estos materiales como dimetilparatoluidina (37) o metacrilatos (38, 39), especialmente en casos de aflojamiento aséptico precoz.

CLÍNICA

Existen dos grandes grupos de patología relacionados con sensibilización a los materiales de los implantes:

TABLA III. Composición de algunas aleaciones frecuentes

	Co	Cr	Ni	Mo	Wo	Ti	Va	Al	Mn	Otros
Vitallium	70%	25-30%	Trazas	5-7%						
Co-Cr (Co-Cr-Wo-Ni)	Co	Cr	9-11%		Wo					
Co-Cr (Co-Cr-Mo)	Co	Cr	2%							
Acero inoxidable austenítico (no magnético): Titanio	17-20%	8,5-14%	2-3%						Mn	Sí
						Ti	4%*	6%*		

Cr: cromo, Co: cobalto, Ni: níquel, Mo: molibdeno, Wo: wolframio, Ti: titanio, Va: vanadio, Al: aluminio, Mn: manganeso, otros: carbono, nitrógeno, silicona, azufre, fósforo, niobium.

* Pueden añadirse para mejorar las propiedades tensiles.

Modificado de Gawkrödger (11).

Patología cutánea

Las más frecuentemente encontradas en estos pacientes (40) son:

- Eczemas (40-47%) (27, 40, 41). Con frecuencia se inician en la zona adyacente al material implantado, con posterior generalización (42, 43). Es menos frecuente encontrar únicamente un eczema localizado.
- Dermatitis ampollosas (11%): habitualmente localizadas, aunque se ha descrito algún caso de eritema multiforme severo y de dermatitis herpetiforme. La implicación de los materiales protésicos en estas reacciones no queda clara, ya que no siempre existe una afectación localizada próxima a estos.
- Reacciones inflamatorias relacionadas con los implantes (13%): pueden ser muy variadas. Merece la pena destacar un caso de miositis simulando un sarcoma, un caso de pseudotumor inflamatorio y varios casos de hipodermatitis consistentes en una placa eritematosa dolorosa en hipodermis cerca del material implantado, acompañados de fiebre elevada y afectación del estado general. En estos casos, afortunadamente infrecuentes, es importante realizar un diagnóstico diferencial con un proceso séptico.
- También se han descrito otras formas clínicas: urticarias (generalizadas o localizadas y secundariamente generalizadas), eritrodemias, vasculitis, dermatitis eczematiformes con elementos de vasculitis, prúrigo, exantemas fijos pigmentados...

El período de aparición de las lesiones es variable, oscilando entre el primer día y los 15 años, estando la media entre el segundo y el tercer año.

Los implantes que se han relacionado con la aparición de lesiones cutáneas son los de osteosíntesis: tornillos (25%), placas y tornillo-placas (29%), cerclajes (2%), clavos (10%)..., pero también los de sustitución articular (35%).

Estos pacientes pueden presentar antecedentes de atopia (10%) o dermatitis de contacto (20%) a los metales.

En la Tabla II se incluyen los criterios diagnósticos de Rostoker para las dermatosis relacionadas con implantes (27).

Aflojamiento articular

Desde el artículo de Evans de 1974 (4) se ha indagado (22) en la posibilidad de que una reacción del organismo, de tipo alérgico o no, frente a los componentes de los implantes (especialmente de las prótesis) pueda ser una causa de fracaso (44).

El aflojamiento aséptico de la prótesis es la principal complicación de la cirugía protésica. Aunque el porcentaje es bajo, va aumentando año tras año. A falta de estudios definitivos, muy improbables por las dificultades técnicas (complicaciones de diseño, períodos de observación muy largos...), los datos de los registros de prótesis (6-8) son la principal fuente disponible de información sobre revisiones y complicaciones de las mismas.

En la mayor parte de los casos, las causas pueden explicarse por factores mecánicos y/o estructurales, relacionados con el diseño y materiales de la prótesis, explicando el progresivo aumento de revisiones con el paso de los años. Se ha investigado la posibilidad de que los aflojamientos precoces de las prótesis puedan ser debidos a una reacción de hipersensibilidad a alguno de los materiales (37, 38). Pero hay teorías que justifican estos aflojamientos precoces sin recurrir a reacciones inmunológicas (45). Además, las reacciones cutáneas con sospecha de causa alérgica pueden producirse hasta quince años después del implante. No se debe descartar la posibilidad de que una reacción inmunológica sea responsable o favorezca el aflojamiento de una prótesis, incluso años después de su colocación.

Se ha comprobado que los pacientes que experimentan un aflojamiento de la prótesis tienen un porcentaje de sensibilización a metales por pruebas cutánea mayor que los que tienen implantes metálicos sucesivos sin experimentar problemas (46).

La mayor parte de la información disponible se ha obtenido de estudios retrospectivos, en los que se han estudiado sujetos a los que se han retirado prótesis por dolor o aflojamiento. Esta información es contradictoria, como también lo es la obtenida de estudios prospectivos, en los que se valora la sensibilización previa a los materiales del implante. En general, las diferencias de diseño y de metodología empleadas y el número limitado de pacientes hace que sea difícil extraer conclusiones.

Aunque tienen importantes limitaciones en la práctica, los criterios propuestos por Merritt para demostrar la relación entre la sensibilización a metales y el rechazo a los materiales implantados (15) (Tabla II) pueden ser de gran utilidad.

DIAGNÓSTICO

Estudio de materiales

Debe realizarse a partir del estudio de las prótesis e implantes retirados, así como del material biológico circundante:

- **Estudios microbiológicos:** aunque obviamente deben realizarse, su importancia radica únicamente en el diagnóstico diferencial con problemas infecciosos, fuera del ámbito de esta revisión.
- **Estudios anatomopatológico y citológicos:** suponen un importante arma para estudiar la reacción del organismo a los materiales implantados, y su importancia es indudable en el caso de existir lesiones cutáneas. En el momento actual aportan poco al estudio de las posibles causas inmunológicas del aflojamiento articular. Puede encontrarse desde una reacción de cuerpo extraño, con o sin presencia de células gigantes (42, 47), osteolisis relacionada con partículas de polietileno (48), reacción inflamatoria con producción de citoquinas (49) o infiltrados celulares periprotésicos (47) y fragmentación del cemento con el tiempo (50).

Estudios de inmunidad:

In vivo. Pruebas epicutáneas

Es la prueba más utilizada en el diagnóstico de las reacciones alérgicas retardadas, también conocida como prueba de «parche». Es una técnica de larga tradición, que realizada por personal especializado (alergólogos/dermatólogos) detecta si existen sensibilizaciones a los materiales probados. Conviene precisar que un resultado positivo es un marcador de sensibilización, pero no de relevancia clínica, lo que significa que no necesariamente se va a desarrollar una reac-

ción clínica tras el contacto con el material que ha producido una respuesta.

La prueba consiste en la colocación, normalmente en la espalda, de concentraciones bajas de las sustancias a estudiar, diluidas habitualmente en vaselina. Se colocan mediante un apósito, que se mantiene durante 48 horas. Después se procede a su levantamiento y lectura inicial, debiendo realizarse una segunda lectura a las 96 horas. El tipo de reacciones que se observa es variable, oscilando desde un eritema leve hasta una lesión ampollosa. Para su interpretación se utilizan los criterios del grupo Internacional de Investigación en Dermatitis de Contacto (ICDRG) (51) (Tabla IV). Existe una batería estándar con las sustancias responsables de la mayoría de las dermatitis de contacto, entre las que se encuentran níquel, cobalto y cromo. Existen otras baterías más específicas, que amplían el número de sustancias a probar (baterías profesionales, de cosméticos...). Para el estudio de reacciones a implantes y prótesis son especialmente útiles la batería de metales (Tabla V), puesto que las prótesis que más sensibilizaciones producen son las que enfrentan metal con metal (5, 46) y la de metacrilatos (38). No es aconsejable la utilización de materiales no estandarizados, como podría ser el uso directo de placas metálicas sobre la piel, pues pueden originar irritación y no se produciría una liberación de iones en tan corto tiempo de exposición (48 horas). Algunos autores postulan, sin embargo, la utilización del propio material retirado sobre la piel, para valorar su posible implicación en el rechazo (52).

Las pruebas epicutáneas no son completamente inocuas. Existe una pequeña posibilidad de sensibilizar a los pacientes con la misma prue-

TABLA IV. Lectura de pruebas epicutáneas (ICDRG)

+?	Reacción dudosa, ligero eritema.
+	Reacción positiva débil (no vesicular): eritema, infiltración, posible pápulas.
++	Reacción positiva fuerte (vesicular): eritema, infiltración, pápulas, vesículas.
+++	Reacción positiva intensa: reacción ampollar.
-	No reacción.
IR	Reacción irritativa de cualquier tipo.

Referencia: Fregert (51).

TABLA V. Batería de metales

Metal	Compuesto químico	Concentración	Vehículo
Aluminio	Aluminio polvo	—	—
	Aluminio cloruro	2%	Vaselina
Cobalto	Cobalto cloruro	1%	Vaselina
Cobre	Óxido de cobre	5%	Vaselina
	Cobre sulfato	0,25%, 1%	Vaselina
Cromo	Potasio dicromato	0,5%	Vaselina
	Cromo trióxido	0,5%	Vaselina
Fósforo	Fósforo sesquisulfuro	1%	Vaselina
Hierro	Hierro (III) cloruro	2%	Vaselina
Manganeso	Manganeso cloruro	5%	Vaselina
Molibdeno	Amonio heptamolibdato	1%	Vaselina
Niobio	Niobio cloruro	0,5%, 5%	Vaselina
Níquel	Níquel sulfato	2,5%	Vaselina
Paladio	Paladio cloruro	1,5%, 1%	Vaselina
Sílice	Sílice tetracloruro	2%	Vaselina
Tantalio	Tantalio cloruro	1%	Vaselina
Titanio	Titanio óxido	1%, 5%	Vaselina
	Titanio óxido	1%	Agua
Tungsteno	Tungsteno metal (wolframio metal)	5%	Vaselina
Vanadio	Vanadio cloruro	0,1%, 1%, 2,5%, 5%	Vaselina
Zinc	Zinc cloruro	2,5%, 2%	Vaselina

Lista de los metales más utilizados en implantes ortopédicos frente a los que se pueden realizar pruebas epicutáneas..

ba (53). Esta posibilidad depende del poder sensibilizante de los materiales (alto, por ejemplo, en el caso de los metacrilatos).

Pruebas *in vitro*

Las pruebas de laboratorio para el estudio de pacientes con sensibilización a los materiales implantados (54) se han utilizado de forma experimental, no habiéndose extendido su uso por su alto coste, falta de estandarización, resultados no siempre coincidentes y la dificultad de interpretación.

Se han empleado técnicas para el estudio de inmunidad celular como el test de transformación linfocitaria (TTL) y los tests de inhibición de la migración de leucocitos que precisan de células vivas. En estos ensayos se cultivan leucocitos humanos con las sustancias (metales...) a estudio, valorándose según el test diversos parámetros (transformación linfoblástica, inhibición de la migración...) expresándose los resultados generalmente como índices.

El **test de transformación linfocitaria (TTL)** (55) es el más clásico y utilizado de estos métodos. Mide la proliferación de linfocitos del paciente cultivados con diversas concentraciones de los metales a testar. Existen diversas modificaciones como el test **MELISA®** (*memory lymphocyte immunostimulation assay*) (56) que intentan estandarizar la técnica.

Los **test de inhibición de la migración de leucocitos** (57) miden la disminución en la capacidad de migración selectiva de los leucocitos inducida por quimioatrayentes en presencia de sustancias frente a las que el sujeto está sensibilizado. Parecen correlacionarse bien con lo que ocurre con los implantes. Pueden ser útiles para predecir y utilizarse como cribado antes de su colocación. Pueden ser diagnósticos para pacientes portadores de implantes y podrían sugerir medidas terapéuticas agresivas en el caso de presentar algún tipo de reacción o rechazo.

Diversos autores han medido diversas **citoquinas** (38, 39, 49, 58). Sin embargo, su determinación en el momento actual sólo tiene utilidad experimental. Aunque una elevación de una

citoquina específica pueda indicar una relación con el proceso, no necesariamente implica una relación patogénica, y los resultados, tanto positivos como negativos, pueden ser debido a múltiples causas y difíciles de interpretar.

Para el estudio de la **inmunidad humoral** se han utilizado en algunos trabajos técnicas de RAST (radioalergosorbent tests) para determinar anticuerpos IgE específicos contra metales como níquel o cobalto (59). También se han medido otros anticuerpos contra los metales utilizados en las prótesis (23) pero su significado es incierto.

Técnicas de cuantificación de materiales

Permiten valorar los materiales liberados de los implantes en fluidos orgánicos (líquido sinovial, sangre total, plasma, orina...) (16, 60). Pueden ser útiles para monitorizar el desgaste de las prótesis y prever complicaciones. Son métodos normalmente de alto coste y también de uso experimental y que no se han desarrollado con carácter comercial.

PREVENCIÓN

En la actualidad con los datos disponibles no parece ser necesaria la realización, en la población candidata a implantes metálicos, de pruebas epicutáneas ni otras pruebas de cribado.

En los pacientes con sospecha de sensibilización previa a metales (dermatitis de contacto) el valor de estas pruebas es controvertido. En pacientes con pruebas positivas a metales empleados en las prótesis, con o sin clínica relacionada, se encuentra un porcentaje parecido de aflojamiento que en los no sensibilizados (26, 61). Además entre 242 pacientes con implantes metálicos de acero inoxidable a los que se repiten las pruebas epicutáneas tras el implante los porcentajes de sensibilización a los metales de la aleación son pequeños (26).

En la Tabla VI se detallan los resultados obtenidos comparándolos con un estudio del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto (GEIDC) del año 2000 (10) sobre prevalencia de sensibilización a metales en pacientes con dermatitis de contacto.

TABLA VI. Sensibilizaciones en pacientes con implantes metálicos (GEIDC/Swiontkowski)

	Níquel	Cobalto	Cromo
% sensibilización GEIDC	26,9	9,4	8,3
% sensibilización previa	1,3	1,8	0,2
% conversión a positividad	3,8	3,8	2,7
% conversión a negatividad	3,8	2,1	0

Porcentaje de sensibilización a metales encontrados en una serie de pacientes que consultan por dermatitis de contacto (GEIDC) (10), comparado con los porcentajes encontrados por Swiontkowski (26) en pacientes sometidos a implantes metálicos de acero inoxidable.

TRATAMIENTO

En las lesiones cutáneas relacionadas con materiales implantados la actitud debe ser conservadora, tratando las lesiones de la forma habitual (corticoides tópicos o sistémicos según intensidad del cuadro, antihistamínicos sistémicos si presentan prurito...). La conveniencia de la retirada de los materiales si persisten las lesiones debe ser estudiada en cada caso.

Cuando se produce un aflojamiento articular con sospecha de sensibilización a metales y se necesita un recambio de la prótesis se recomienda el uso (tras la realización de pruebas epicutáneas) de materiales alternativos. Sin embargo, algunos autores han comprobado la tolerancia de nuevos implantes con los mismos materiales con los que habían presentado problemas (44).

DISCUSIÓN

Es difícil saber si el aflojamiento de los materiales protésicos es el causante de la sensibilización por un mayor contacto con los materiales expuestos o por el contrario, es la reacción inmunitaria contra estos la desencadenante de una respuesta de rechazo de la prótesis y su posterior fallo (62), pudiendo incluso ser ambos consecuencia de otros mecanismos (causas genéticas, mala técnica quirúrgica o mal diseño protésico con aumento de desgaste y liberación de partículas sensibilizantes...).

Los conocimientos actuales sobre el tema son desgraciadamente parciales y en muchos casos incluso contradictorios. Los distintos abordajes

(traumatológico/dermatológico), diseños (estudios prospectivos, retrospectivos, cohortes, casos...), patología (dermatitis/aflojamiento), hipótesis de partida (sensibilización previa, sobrevenida...) hacen difícil la comparación e interpretación de los resultados obtenidos por diversos autores.

Futuros estudios deberían tener en cuenta estos factores: ser prospectivos y controlados. Se deberían valorar los factores basales del paciente como la patología de base (artritis reumatoide, fracturas, artrosis...), edad, existencia previa de sensibilizaciones, factores relacionados con las técnicas quirúrgicas y con los materiales implantados. Por otro lado, se deberán valorar la aparición de nuevas sensibilizaciones a los materiales empleados mediante pruebas complementarias, la clínica presentada por el paciente (cutánea, aflojamiento articular precoz o tardío...) y si es posible correlacionar los hallazgos con los estudios anatómo-patológicos.

Mientras tanto, resumiendo los datos actuales, conviene recordar que:

- Hay un mayor porcentaje de sensibilización a metales que de rechazo de los implantes.
- No hay diferencias entre los pacientes con respuesta inmunológica a los implantes, demostrada por prueba epicutánea o por otras técnicas y los que no la tienen, en cuanto a causas y frecuencia de revisión de los implantes.
- La sensibilización a metales sería un factor relativamente poco importante como causa fundamental de rechazo de los implantes, pero podría ser un factor contribuyente en un mayor número de casos.
- Es más fácil demostrar que la hipersensibilidad no es la causa de la reacción adversa que probar que lo es (63).
- Existen otras causas de fallo protésico como las infecciosas, de más fácil identificación.
- La evidencia de osteolisis no se correlaciona con una respuesta inmune, pero sí con una respuesta anatómo-patológicamente diferenciada.
- Los síntomas clínicos, en muchas ocasiones, pueden ser indistinguibles de la respuesta inflamatoria no inmune a otros materiales como las partículas de polietileno (25).

- Los materiales metálicos alternativos (titanio, tantalio...) no están exentos de capacidad sensibilizante.
- No existe en la actualidad un método diagnóstico fiable y sencillo que sirva por sí sólo para predecir y diagnosticar los problemas con los implantes.
- El retraso entre la introducción en el mercado de un tipo nuevo de implante y la valoración de las complicaciones es un obstáculo para el estudio de esta patología.
- En el desarrollo de nuevos materiales habrá que tener en cuenta su biodisponibilidad, pero valorar también su potencial sensibilizante.

Ante el fracaso de una prótesis articular, o ante la presencia de lesiones cutáneas asociadas, se deberá siempre sospechar y descartar un rechazo a los materiales empleados (metales, cemento óseo...). Ante la falta de técnicas de laboratorio fiables y sistematizadas, las pruebas epicutáneas pueden ser de gran utilidad en el estudio de estos pacientes.

Agradecimientos

Al doctor Juan Serralta por su revisión crítica del contenido y ayuda con el lenguaje específico de la Traumatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. LITTLE K. Reactions of the body to implanted materials. *Jaarb Kankeronderz Kankerbestrijd Ned.* 1964; 14: 75-81.
2. TATE R C. The reaction of body tissue to metallic implants. *Can J Surg.* 1964; 115: 309-318.
3. FOUSSEAU J, LAUGIER P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1966; 52 (2): 220-225.
4. EVANS E M. Metal sensitivity as a cause of bone necrosis and loosening of the prosthesis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1974; 56-B (4): 626-642.
5. MUNRO-ASHMAN D, MILLER A J. Rejection of metal to metal prosthesis and skin sensitivity to cobalt. *Contact Dermatitis.* 1976; 2 (2): 65-67.
6. FURNES O, LIE S A, ESPEHAUG B, VOLLSET S E, ENGESAETER L B, HAVELIN L I. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to

- the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br*. 2001; 83 (4): 579-586.
7. PUOLAKKA T J, PAJAMAKI K J, HALONEN P J, PULKINEN P O, PAAVOLAINEN P, NEVALAINEN J K. The Finnish Arthroplasty Register: report of the hip register. *Acta Orthop Scand*. 2001; 72 (5): 433-441.
 8. MALCHAU H, HERBERTS P, EISLER T, GARELLICK G, SODERMAN P. The Swedish Total Hip Replacement Register. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84-A Suppl 2: 2-20.
 9. PELTONEN L. Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis*. 1979; 5 (1): 27-32.
 10. MIRANDA-ROMERO A, AGUIRRE A, ALOMAR A, CONDE L, DE LA CUADRA J, GUIMARLAUS V, et al. Serie estándar de alergenos del G.E.I.D.C.: Resultados de su aplicación en 4.310 pacientes en el año 2000. Dermatitis de Contacto. *Boletín Informativo del G.E.I.D.C.* 2002; 29: 11-14.
 11. GAWKRODGER D J. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. *Br J Dermatol*. 2003; 148 (6): 1089-1093.
 12. BIENSTOCK J S. A review of research, as regards tissue reaction to metal, plastic, and dental implants. *J Oral Surg (Chic)*. 1955; 8 (4): 430-437.
 13. MCKENZIE A W, AITKEN C V, RIDSDILL-SMITH R. Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail. *Br Med J*. 1967; 4 (570): 36.
 14. COLEMAN R F, HERRINGTON J, SCALES J T. Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement. *Br Med J*. 1973; 1 (5852): 527-529.
 15. MERRITT K, BROWN S A. Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clin Orthop*. 1996; (329) Suppl: S233-243.
 16. SUNDERMAN F W Jr, HOPFER S M, SWIFT T, REZUKE W N, ZIEBKA L, HIGHMAN P, et al. Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses. *J Orthop Res*. 1989; 7 (3): 307-315.
 17. MERRITT K, CROWE T D, BROWN S A. Elimination of nickel, cobalt, and chromium following repeated injections of high dose metal salts. *J Biomed Mater Res*. 1989; 23 (8): 845-862.
 18. HUNT J A, REMES A, WILLIAMS D F. Stimulation of neutrophil movement by metal ions. *J Biomed Mater Res*. 1992; 26 (6): 819-828.
 19. HUJANEN E S, SEPPA S T, VIRTANEN K. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis induced by zinc, copper and nickel in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1245 (2): 145-152.
 20. BUDINGER L, HERTL M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy*. 2000; 55 (2): 108-115.
 21. COOMBS R, GELL P. The classification of allergic reactions underlying disease. En: P G H Gell, R R A Coombs (eds), *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963; pp 317-337.
 22. GOODMAN S B. Does the immune system play a role in loosening and osteolysis of total joint replacements? *J Long Term Eff Med Implants*. 1996; 6 (2): 91-101.
 23. YANG J, MERRITT K. Detection of antibodies against corrosion products in patients after Co-Cr total joint replacements. *J Biomed Mater Res*. 1994; 28 (11): 1249-1258.
 24. WERMAN B S, RIETSCHER R L. Chronic urticaria from tantalum staples. *Arch Dermatol*. 1981; 117 (7): 438-439.
 25. PANIGUTTI M A; MERRITT K; BRUNER R J; KRAAY M J; BROWN SA. Correlation of allergy, metal levels, implant alloy and implant damage in patients undergoing revision total joint arthroplasty. En: *Transactions of the Society for Biomaterials-Implant Retrieval Symposium*. St Charles (Il), USA. Minneapolis, MN: Society for Biomaterials, 1992; p 7.
 26. SWIONTKOWSKI M F, AGEL J, SCHWAPPACH J, MCNAIR P, WELCH M. Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma*. 2001; 15 (2): 86-89.
 27. ROSTOKER G, ROBIN J, BINET O, BLAMOUTIER J, PAUPE J, LESSANA-LEIBOWITCH M, et al. Dermatitis due to orthopaedic implants. A review of the literature and report of three cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69 (9): 1408-1412.
 28. CURTIS J R, GOODE G C, HERRINGTON J, URDANETA L E. Possible cobalt toxicity in maintenance hemodialysis patients after treatment with cobaltous chloride: a study of blood and tissue cobalt concentrations in normal subjects and patients with terminal and renal failure. *Clin Nephrol*. 1976; 5 (2): 61-65.
 29. MERRITT K, BROWN S A, SHARKEY N A. The binding of metal salts and corrosion products to cells and proteins in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1984; 18 (9): 1005-1015.
 30. SCHLIEPHAKE H, LEHMANN H, KUNZ U, SCHMELZEISEN R. Ultrastructural findings in soft tissues adjacent to titanium plates used in jaw fracture treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 22 (1): 20-25.
 31. LALOR P A, REVELL P A, GRAY A B, WRIGHT S, RAILTON G T, FREEMAN M A. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br*. 1991; 73 (1): 25-28.
 32. GARCÍA-ABUJETA, J L, PÉREZ, C, VALDEZ, F, LOMBAN, J C. Cardiac pacemaker contact sensitivity due to titanium. *Allergy*. 1999; 52 (Suppl 54): 209.
 33. JACOFISKY D, HANSEN A, LADERO MORALES F. Metales trabeculares: futuras posibilidades en cirugía reconstructiva. *Patología del Aparato Locomotor*. 2003; 1 (3): 159-163.
 34. ROMAGUERA C, VILAPLANA J. Contact dermatitis from tantalum. *Contact Dermatitis*. 1995; 32 (3): 184.
 35. CANCELLERI F, DE GIORGIS P, VERDOIA C, PARRINI L, LODI A, CROSTI C. Allergy to components of total hip arthroplasty before and after surgery. *Ital J Orthop Traumatol*. 1992; 18 (3): 407-410.
 36. FEDERMANN M, MORELL B, GRAETZ G, WYSS M, ELSNER P, VON THIESSEN R, et al. Hypersensitivity to molybdenum as a possible trigger of ANA-negati-

- ve systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53 (6): 403-405.
37. HADDAD F S, COBB A G, BENTLEY G, LEVELL N J, DOWD P M. Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78 (4): 546-549.
 38. GIL-ALBAROVA J, LACLERIGA A, BARRIOS C, CANADELL J. Lymphocyte response to polymethylmethacrylate in loose total hip prostheses. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74 (6): 825-830.
 39. WOOLEY P H, PETERSEN S, SONG Z, NASSER S. Cellular immune responses to orthopaedic implant materials following cemented total joint replacement. *J Orthop Res*. 1997; 15 (6): 874-880.
 40. DUJARDIN F, FEVRIER V, LECORVAISIER C, JOLY P. Dermatoses d'intolerance aux implants metalliques en chirurgie orthopedique. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1995; 81 (6): 473-484.
 41. CHEVREUIL N. *Les réactions cutanées allergiques au matériel métallique d'osteosynthèse [Thèse pour le doctorat en médecine]*. Nantes: Université de Nantes-Faculté de Médecine, 1988.
 42. KUBBA R, TAYLOR J S, MARKS K E. Cutaneous complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 1981;117(9):554-60.
 43. BARRANCO V P, SOLOMON H. Eczematous dermatitis caused by internal exposure to nickel. *South Med J*. 1973; 66 (4): 447-448.
 44. BROWN G C, LOCKSHIN M D, SALVATI E A, BULLOUGH P G. Sensitivity to metal as a possible cause of sterile loosening after cobalt-chromium total hip-replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59 (2): 164-168.
 45. MJOBERG B. The theory of early loosening of hip prostheses. *Orthopedics*. 1997; 20 (12): 1169-1175.
 46. BENSON M K, GOODWIN P G, BROSTOFF J. Metal sensitivity in patients with joint replacement arthroplasties. *Br Med J*. 1975; 4 (5993): 374-375.
 47. COOK S D, MCCLUSKEY L C, MARTIN P C, HADDAD R J Jr. Inflammatory response in retrieved non-cemented porous-coated implants. *Clin Orthop*. 1991; (264): 209-212.
 48. KADOYA Y, KOBAYASHI A, OHASHI H. Wear and osteolysis in total joint replacements. *Acta Orthop Scand*. 1998; (278) Suppl: 1-16.
 49. CAMPBELL P A, WANG M, AMSTUTZ H C, GOODMAN S B. Positive cytokine production in failed metal-on-metal total hip replacements. *Acta Orthop Scand*. 2002; 73 (5): 506-512.
 50. WILLIAMS R P, MCQUEEN D A. A histopathologic study of late aseptic loosening of cemented total hip prostheses. *Clin Orthop*. 1992; (275): 174-179.
 51. FREGERT S. *Manual of contact dermatitis. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group*. Copenhagen: Munksgaard Publishers, 1981; 2.^a ed.
 52. MILAVEC-PURETIC V, ORLIC D, MARUSIC A. Sensitivity to metals in 40 patients with failed hip endoprosthesis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998; 117 (6-7): 383-386.
 53. AGRUP G. Sensitization induced by patch testing. *Br J Dermatol*. 1968; 80 (10): 631-634.
 54. MERRITT K. Immunological testing of biomaterials. En: D F Williams (ed), *Techniques of biocompatibility testing*. Boca Raton: CRC Press, 1986; pp 33-48.
 55. CARANDO S, CANNAS M, ROSSI P, PORTIGLIATTI-BARBOS M. The lymphocytic transformation test (L.T.T.) in the evaluation of intolerance in prosthetic implants. *Ital J Orthop Traumatol*. 1985; 11 (4):475-481.
 56. VALENTINE-THON E, SCHIWARA H W. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuroendocrinol Lett*. 2003; 24 (1-2): 57-64.
 57. HALLAB N, JACOBS J J, BLACK J. Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leukocyte migration inhibition assays. *Biomaterials*. 2000; 21 (13): 1301-1314.
 58. HALLAB N J, MIKECZ K, JACOBS J J. A triple assay technique for the evaluation of metal-induced, delayed-type hypersensitivity responses in patients with or receiving total joint arthroplasty. *J Biomed Mater Res*. 2000; 53 (5): 480-489.
 59. SHIRAKAWA T, KUSAKA Y, MORIMOTO K. Specific IgE antibodies to nickel in workers with known reactivity to cobalt. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22 (2): 213-218.
 60. CASE C P, ELLIS L, TURNER J C, FAIRMAN B. Development of a routine method for the determination of trace metals in whole blood by magnetic sector inductively coupled plasma mass spectrometry with particular relevance to patients with total hip and knee arthroplasty. *Clin Chem*. 2001; 47 (2): 275-280.
 61. CARLSSON A, MOLLER H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol*. 1989; 69 (1): 62-66.
 62. ROOKER G D, WILKINSON J D. Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br*. 1980; 62-B (4): 502-505.
 63. BROWN S A, FARNSWORTH L J, MERRITT K, CROWET D. In vitro and in vivo metal ion release. *J Biomed Mater Res*. 1988; 22 (4): 321-338.