

Artículo de Revisión

Hipersensibilidad a metales y reacciones adversas en cirugías con implantes metálicos

Dr. Roberto Valdés F.

Servicio de Dermatología
Departamento de Cirugía
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: rvaldes@alemana.cl

Resumen

La utilización de implantes metálicos ha sido cada vez más frecuente y son parte de la práctica diaria en diversas áreas de la medicina y odontología. A su vez los metales representan la primera causa de dermatitis alérgica de contacto. Como consecuencia, se ha establecido la relación entre la hipersensibilidad a metales y reacciones adversas o malos resultados en cirugías de implantes, derivando en algunos casos en implicancias médico legales a las que estamos expuestos en la actualidad. La presente revisión tiene como objetivo el actualizar el conocimiento sobre este tema, así como revisar el Test de parches: la manera de estudiar a pacientes que pudiesen desarrollar o que hayan presentado complicaciones al respecto.

Palabras clave: metales, implantes, dermatitis de contacto, complicaciones quirúrgicas.

Abreviaciones: kDa: kiloDalton

Introducción

Las alergias cutáneas por contacto corresponden a una manifestación de hipersensibilidad retardada o reacción tipo IV, siendo su manifestación clásica la aparición de

reacciones eczematosas o dermatitis en el sitio de exposición, que se pueden extender más allá si el contacto es prolongado o la reactividad del paciente es alta. Además, un paciente sensibilizado puede manifestar una reacción generalizada si la exposición al alérgeno es vía digestiva, intramuscular o endovenosa. Los compuestos químicos responsables de estas reacciones se denominan haptenos, tienen bajo peso molecular (habitualmente menos de 500 kDa) y no son proteicos ⁽¹⁾.

Como grupo, los metales son los haptenos más comúnmente encontrados como agentes causales de alergias de contacto, siendo el níquel el metal más común; le siguen el cobalto y cromo ⁽²⁾. Para actuar como haptenos y ser reconocidos por una célula dendrítica, estos deben encontrarse en forma iónica, una partícula sólida cristalizada no es capaz de actuar como tal. Otros metales que aparecen ocasionalmente mencionados son el mercurio, paladio y manganeso. Respecto del titanio, se considera que la alergia a este metal es extraordinariamente rara, siendo incluso utilizado extensamente en dermatología como sales de titanio en filtros solares y otros productos tópicos como desodorantes y en ellos las dermatitis de contacto no han

sido bien documentadas. En materia de implantes Holgers et al.⁽³⁾ analizaron 445 pacientes receptores de implantes de titanio, de ellos 9 desarrollaron reacciones locales cutáneas de las cuales 6 fueron infecciones estafilocócicas y 3 reacciones alérgicas atribuidas a otros agentes.

En la práctica clínica, la manera que tenemos en dermatología de documentar la causalidad de un hapteno en una reacción de contacto es mediante la realización de un test de parches, en el cual se prueban extractos purificados de diferentes compuestos en concentraciones estándares sobre la piel de un individuo, usualmente en el tercio superior

de la espalda (Figura 1). Las personas previamente sensibilizadas desarrollan entre 24 y 72 horas una respuesta dérmica en el sitio de contacto del parche en cuestión, evaluándose a continuación la relevancia del hallazgo en el contexto clínico del paciente. (Figura 2) Por ejemplo, un trabajador de la construcción con dermatitis crónica de manos se somete a un test de parches y arroja positividad para el cromo y el timerosal. En este caso, la relevancia para el cromo es presente porque es el principal alérgeno del cemento, pero la relevancia del timerosal es del pasado puesto que probablemente se sensibilizó al momento de ser vacunado de niño.

Figura 1.

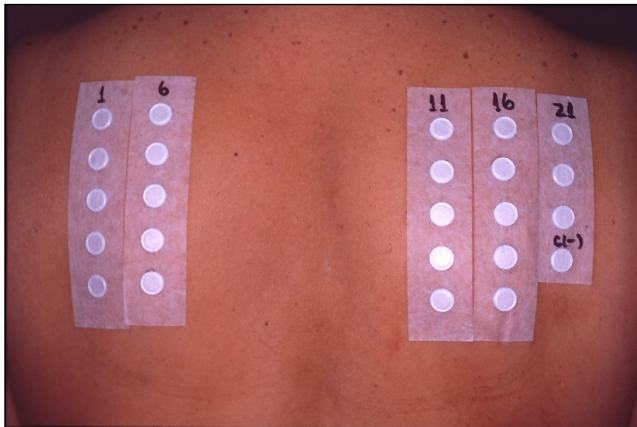
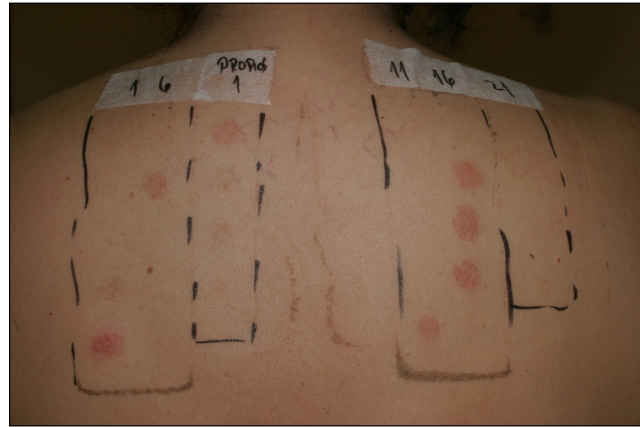


Figura 2.



Metales como agentes alérgicos

Los metales como haptenos son capaces de producir reacciones alérgicas por contacto directo (por vía cutánea, por contacto con mucosas o por exposición aérea a metal particulado), por ingestión (comúnmente por sales metálicas presentes en los alimentos) o por implantación (en caso de implantes ortopédicos, endovasculares, dentales o ginecológicos).

Producto de reacciones a implantes, se describen respuestas adversas de tipo cutáneas y extracutáneas ⁽⁴⁾. De las cutáneas, se presentan casos descritos en la literatura de reacciones locales y sistémicas. Las locales son de tipo dermatitis en la piel cercana al implante que pueden involucrar prurito, eritema, microvesiculación y hasta descamación, así como también casos de retardo de la cicatrización. Las reacciones sistémicas descritas han sido de diversos tipos: eccematosas generalizadas, urticariales, vasculíticas e incluso ampollares.

Respecto de las reacciones extracutáneas se ha estimado que entre el 0.1% y 1% de los resultados no satisfactorios de las cirugías de implantes ortopédicos (pérdida de implante, dolor y edema persistentes) se pueden deber a hipersensibilidad por metales, lo cual considerando el elevado número de cirugías de este tipo resultan en un valor no menor de casos: en Estados Unidos anualmente se realizan más de 600.000 artroplastías totales de rodilla ⁽⁵⁾ y aproximadamente 421.000 artroplastías totales de cadera ⁽⁶⁾. Situaciones similares de reacciones adversas o de malos resultados quirúrgicos también se han presentado con otros tipos de implantes: *stents* endovasculares, implantes dentales y ginecológicos como el Essure ^(7, 8, 9).

Dada la frecuencia de la sensibilidad a metales en la población general, es razonable relacionarla como potencial causal de complicaciones quirúrgicas en un subgrupo de personas que ha perdido el implante o que ha desarrollado dolor o edema persistente en el sitio de operación, fuera de aquellos que han desarrollado un evidente proceso alérgico

local o general. Sin embargo, no existe un mecanismo inmunopatogénico aclarado para estos casos. Está claro que en la práctica no existe un material 100% inerte y que el desgaste de las partes metálicas en interacción con el medio interno, especialmente con los iones cloruros, produce solubilización de metales en sales lo que favorece la sensibilización y el desarrollo de inflamación posterior.

Fuera de las reacciones inflamatorias propiamente tales, se ha relacionado la alergia a metales como potencial causa de dolor persistente post operatorio en cirugía de implantes. En un estudio prospectivo realizado por Zeng et al. ⁽¹⁰⁾, en el que testearon 12 diferentes sales metálicas en parches de manera pre operatoria, encontraron un 51.1% de positividad en 96 pacientes que iban a artroplastia total de cadera y rodilla, los que fueron operados sin importar el resultado del test. En ellos no se encontró una relación entre la alergia a metal y el dolor post operatorio, sin embargo otras variables como inflamación en el sitio de cirugía, reacciones alérgicas locales o pérdida de implante no fueron medidas.

Test de parches como método de evaluación

La relación entre una reacción positiva en un test de parches cutáneo y un proceso alérgico o inflamatorio localizado en un sitio implantado, aún no ha sido evaluada en términos de relevancia absoluta y su positividad no prueba causalidad, aunque existe un consenso en que se trataría de la mejor vía de evaluación de reacciones potenciales a metales tanto antes como después de la implantación. El entorno inmune alrededor de un implante es sin duda complejo, existe estimulación de respuestas inmunológicas tanto innatas como adaptativas, siendo una hipersensibilidad retardada tipo IV uno de los mecanismos descritos, con predominancia TH1 en los infiltrados inflamatorios peri implantes ⁽¹¹⁾. Thomas et al. encontraron justamente que en pacientes positivos a alérgenos metálicos en test de parches, un 84% desarrolló infiltrados linfocíticos compatibles con una reacción tipo IV peri implante ⁽¹²⁾.

Además del test de parches tradicional, que se realiza mediante la aplicación de una serie estándar de alérgenos en medios y concentraciones no irritantes, existe una modalidad alternativa de testear sobre la piel piezas o muestras metálicas (y ocasionalmente no metálicas) proporcionadas por los fabricantes de implantes. Esta práctica está desaconsejada puesto que al no administrarse los alérgenos ionizados no se recrea el ambiente propicio para la demostración y el resultante son reacciones irritativas o falsos negativos.

De manera in vitro, se dispone del test de transformación linfocítica, en el cual una extracción de linfocitos de sangre periférica son expuestos a alérgenos y se mide la capacidad de ellos de proliferar durante 7 días, sin embargo este test no se encuentra estandarizado, es muy costoso y escasamente disponible ¹³.

Test de parches pre y post cirugía

Si un paciente tiene historia de alergias a metales o cree ser alérgico y va a ser sometido a una cirugía de implantes, es indispensable contar con la firma de un consentimiento informado que incluya este punto expresamente, puesto que pueden haber consecuencias tanto médicas como legales al respecto. Un test de parches aparece como la opción a considerar a la hora de evaluar estos casos y tener elementos objetivos de juicio a la hora de escoger un determinado implante.

Una opción es elegir un material hipoalérgico de antemano, donde el titanio y el zirconio aparecen como las mejores opciones. El titanio potencialmente puede contener trazas de níquel (0.002 a 0.034%) ⁽¹⁴⁾ y el zirconio menos de 0.0035% ⁽¹⁵⁾, concentraciones que se consideran debajo del umbral de estimulación en personas sensibilizadas. Aun así, la elección de un material hipoalérgico no es siempre factible en razón a las necesidades del paciente o juicio del cirujano por un tipo especial de componente a implantar.

El test post cirugía no siempre es necesario pero puede resultar útil a la hora de estudiar y esclarecer reacciones inesperadas como inflamación aséptica, pérdida de implante y erupciones cutáneas locales o generalizadas asociadas a la cirugía.

Se han establecido criterios clínicos para relacionar la hipersensibilidad a metales a resultados quirúrgicos no esperados en el contexto de un paciente que ha recibido o que está pronto a recibir un implante ⁽¹⁶⁾:

Criterios mayores

1. Erupción cutánea sobre el sitio implantado.
2. Reacción en test de parches positiva al metal incluido en el implante.
3. Recuperación completa de la reacción luego de remover el implante.
4. Dermatitis crónica iniciada semanas o meses posteriores a la implantación.

Criterios menores

1. Falla o dolor post operatorio post implante.
2. Reacción cutánea eczematosas inexplicada y resistente a la terapia.
3. Morfología de la lesión consistente con dermatitis.
4. Reacción eczematosas sistémica.
5. Histología consistente con dermatitis de contacto alérgica.

Recomendaciones

Pacientes pre implantes: no se recomienda el test de parches preoperatorio de rutina en pacientes que no han tenido historia de reacciones en el pasado a metales o que hayan fallado en una cirugía de implantes. En cambio en el caso de pacientes con claros reportes de alergias en el pasado, se recomienda que sean testeados por intermedio de este examen antes de ir a cirugía. Si bien un test positivo no predice consistentemente el comportamiento in vivo del implante, este ayuda a cirujano y paciente a escoger de manera más orientada el material a utilizar. En caso de no ser factible la realización del test o bien si es rechazado por el paciente, es preferible elegir materiales basados en titanio o zirconio.

Pacientes post implantes: los casos que involucran implantes fijos complicados con retardo de cicatrización por inflamación o reacciones eczematosas en áreas adyacentes al implante, son los más indicativos de potencial hipersensibilidad a metales como causa y es recomendable testear como parte del estudio. En el resto de los casos, la alergia a metales es uno de los tantos elementos participantes y la realización del test debe ser evaluada incluyendo todos los otros factores clínicos presentes.

Discusión

La relación entre hipersensibilidad a metales y complicaciones en cirugía de implantes es una problemática no resuelta. Se reconoce que en un subgrupo específico de pacientes, la alergia a metales puede surgir como una especial preocupación e interrogante a la hora de decidir someterse a una cirugía de implantes o bien puede plantearse como una eventual causa cuando otras razones han sido excluidas en una complicación quirúrgica. El test de parches es actualmente la manera validada de estudio de alergias a metales y si bien no predice el comportamiento y no establece de manera categórica causalidad, es una importante ayuda si se realiza en pacientes seleccionados que pudieran presentar o estar involucrados en potenciales complicaciones médicas o bien en conflictos médico legales.

Referencias

1. Eisen HN, Orris L, Belman S. Elicitation of delayed skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med* 1952; 127: 1558.
2. Warshaw E, Maibach H, Taylor J, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2011-2012. *Contact Dermatitis* 2015; 26: 49.
3. Holgers KM, Roupe G, Tjellström A, et al. Clinical, Immunological and bacteriological evaluation of adverse reaction to skin-penetrating implants in the head and neck region. *Contact Dermatitis* 1992; 27:1.
4. Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, et al. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *BJD* 2011; 164, pp473-478.
5. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 385-392.
6. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 9: 407-416.
7. Almpanis GC, Tsigkas GG, Koutsojannis C, et al. Nickel allergy, Kounis syndrome and intracardiac metal devices. *Int J Cardiol*. 2010; 145: 364-365.
8. Aquino M, Mucci T. Systemic contact dermatitis and allergy to biomedical devices. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 518-527.
9. Lane A, Tyson A, Thurston E. Providing Re-Essurance to the Nickel-Allergic Patient Considering Hysteroscopic Sterilization. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23:126-129.
10. Zeng Y, Feng W, Li J, et al. A prospective study concerning the relationship between metal allergy and post-operative pain following total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop* 2014; 38: 2231-2236.
11. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, et al. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2008; 3:6.
12. Thomas P, von der Helm C, Shopf C, et al. Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology and peri-implant cytokine expression pattern. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 910156.
13. Hallab NJ, Epstein R, McAllister K, et al. In vitro reactivity to implant metals demonstrates a person-dependent association with both T-cell and B-cell activation. *J Biomed Mater Res A* 2010; 92: 667-682.
14. Schuh A, Thomas P, Kachler W, et al. Allergic potential of titanium implants. *Orthopade* 2005; 34: 327-333.
15. Oxinum. Smith & Nephew. Available at: <http://www.smith-nephew.com/key-products/orthopaedic-reconstruction/oxinium-oxidized-zirconium/>. Accessed November 16, 2015.
16. Schalock PC, Crawford G, Nedorost S, et al. Patch Testing for Evaluation of Hypersensitivity to Implanted Metal Devices: A Perspective From the American Contact Dermatitis Society. *Dermatitis*. 2016; 27: 241-247.