

# CAPÍTULO 15 - REACCIONES LOCALES Y GENERALES DEL ORGANISMO A LOS IMPLANTES OSTEOARTICULARES

**Autoras:** Anna Canalías Bages, Daniel Ramirez Zanotty  
**Coordinador:** Joan Ramoneda  
**Hospital de Terrassa (Barcelona)**

## 1.- INTRODUCCIÓN

Al implantar un biomaterial se lesiona un tejido vivo por lo que es importante estudiar la reacción de los tejidos a tal agresión. La primera reacción será la inflamación, seguida de reparación y finalmente cicatrización.

Los biomateriales pueden definirse como productos aptos para ser utilizados en seres vivos con el propósito de tratar una enfermedad o lesión y para la sustitución o modificación de su anatomía o de un proceso fisiológico (1). El término biomaterial incluye cualquier producto natural puro, sintético o natural modificado que pueda ser usado como dispositivo médico o parte de él. Se incluyen materiales de tipo metálico, cerámico, polimérico y las combinaciones de ellos llamadas composites.

Para que un material sea aceptado en su aplicación de biomaterial tiene que superar toda una serie de ensayos clínicos para demostrar el carácter no tóxico, no carcinogénico, biocompatible y no generador de efectos adversos en el organismo. Por ello, cuando se analizan las posibilidades de utilización de un producto como biomaterial hay que tener en cuenta tres conceptos claves: biocompatibilidad, biofuncionalidad y biodegradación. Se entiende por biocompatibilidad la capacidad del biomaterial o dispositivo médico implantable para ser tolerado por el organismo o aceptado por el medio biológico que lo va a rodear una vez implantado; la biofuncionalidad hace referencia a la capacidad del dispositivo de proporcionar la suficiente estabilidad e integridad para mantener unas condiciones óptimas durante el proceso curativo; la biodegradación considera la descomposición del material y su destrucción o modificación en un medio tan agresivo como es el organismo humano.

Para la evaluación de la biocompatibilidad se pueden realizar pruebas *in vitro* o *in vivo*, según las normas internacionales vigentes. Las pruebas convencionales *in vitro* son: cultivos celulares, ensayos de mutagénesis y carcinogénesis. Las pruebas *in vivo* consisten en ensayos de hemólisis, implantes tisulares, pruebas de irritación cutáneo-mucosa, ensayos de sensibilización, tests inmunológicos, de irritación ocular, de toxicidad general, de pirogénesis e histoquímica enzimática. Las más utilizadas son los cultivos celulares y los ensayos de implantes tisulares.

## 2.- FACTORES FÍSICOS Y MECÁNICOS QUE INFLUYEN EN LA BIOCOMPATIBILIDAD

La biocompatibilidad depende de factores:

- **Químicos o toxicológicos:** condicionados por la naturaleza del biomaterial o de sus productos de degradación.
- **Eléctricos:** las corrientes de polarización anódica o catódica que pueden presentar los metales provocan una corrosión electroquímica que conlleva la liberación de iones y productos de corrosión.
- **Geométricos (material en modo masivo) y forma del material:** los poros y conductos aumentan la superficie de contacto y por tanto la degradación.
- **El medio:** un medio ácido favorece la solubilidad de las partículas.
- **Hidrofilia/hidrofobia del biomaterial:** condicionará la capacidad de las proteínas para ser absorbidas y, por tanto, la tolerancia del material.
- **Interacciones mecánicas:** fuerzas de tracción, compresión o cizallamiento entre el tejido y el implante condicionarán también la respuesta celular.

## 3.- INTERACCIÓN DE LOS BIOMATERIALES CON LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS

La interacción del biomaterial con el organismo puede generar una serie de reacciones locales y generales en el mismo.

### 3.1. Reacciones locales

- **Inflamación aguda:** se produce una reacción inmediata con vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, invasión por glóbulos rojos, leucocitos y mediadores de la inflamación.
- **Inflamación crónica:** se trata de una respuesta exudativa con predominio de fibroblastos acompañados de leucocitos, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos. Pueden producirse granulomas formados por estas células.
- **Proceso de cicatrización:** predominan neutrófilos y fibrina. Además de fibroblastos, macrófagos y colágeno.
- **Reacción del tejido conectivo:** el exudado de la inflamación aguda cuando hay implante, es distinto al exudado en ausencia de implante. La presencia de implante prolonga el proceso de inflamación y reparación, predominando la actividad de macrófagos y fibroblastos. El tejido de respuesta se estabilizará en un periodo de 4 a 8 semanas.

La fibrosis mínima esperada por la colocación de un implante puede ser mayor a la analizada *in vitro*. La reacción puede ser mucho más extensa, con una respuesta aguda más severa que progresa a la cronicidad con formación de una cápsula fibrosa, que puede tardar meses en estabilizarse.

Puede ocurrir también que la respuesta sea mínima y el proceso reparador tenga lugar rápidamente, pero que las interacciones a largo plazo (corrosión, degradación, abrasión) den lugar a un estímulo persistente y a la inflamación crónica. El resultado será un granuloma a cuerpo extraño, asociado a dolor y edema. En ocasiones pueden formarse masas pseudotumorales (Figura 1).

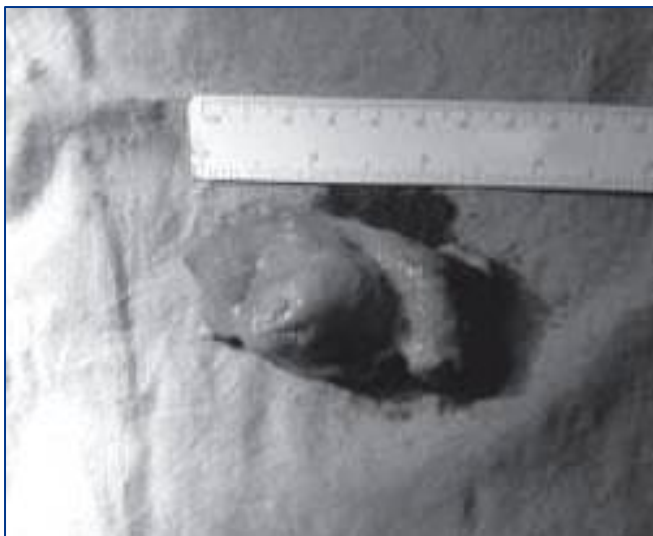


Figura 1. Pseudotumor. Masa pseudotumoral encapsulada adyacente a prótesis total de cadera con aflojamiento aséptico.

- **Reacción del tejido óseo:** el tejido óseo responde frente a los implantes en función de varios factores (del tipo de hueso, de la relación existente entre el hueso y el implante, de las tensiones producidas y del tipo de material implantado). La reacción del hueso será distinta si se produce frente a un defecto óseo, a un implante o frente a las partículas de degradación de un biomaterial. Se puede producir osteolisis focal por activación osteoclastica (a través de mediadores de la inflamación) con el consiguiente aflojamiento, fractura patológica, dolor e incapacidad.
- **Migración de las partículas liberadas a espacios periprotésicos**

### 3.2. Reacciones sistémicas

- **Eliminación:**
  - a) Partículas de desgaste: son fagocitadas por macrófagos, que a su vez proliferan y estimulan la cascada de la inflamación y la osteolisis.
  - b) Partículas nanométricas: a través de la vía linfática.
- **Metabólico:** todos los biomateriales excepto el titanio y el tantalio desempeñan un papel importante en los procesos enzimáticos.
- **Bacteriológico:** la existencia de un cuerpo extraño facilita la presencia de infecciones.
- **Inmunológico:** el cromo, cobalto y níquel, principalmente, pueden actuar como haptenos favoreciendo una respuesta inmunológica.

- **Carcinogénico:** todavía en estudio. Se ha objetivado una mayor incidencia de cáncer en poblaciones con implantes. También se han descrito tumores de vecindad (sarcoma, histiocitoma maligno).

## 4.- TIPOS DE BIOMATERIALES

Los principales tipos de biomateriales son los metales (acero, titanio, aleaciones), las cerámicas (circonio, alúmina, fosfatos cálcicos, hidroxiapatita) y los polímeros (polietileno, polimetilmetacrilato, poliláctidos, poliglicólidos, dacron, teflon, polipropileno, fibra de carbono, silástico).

Se clasifican según la forma de interactuar con los tejidos en:

- **Biotolerables:** como el cemento óseo, acero inoxidable, titanio, aleaciones, polietileno. El hueso nuevo se forma a distancia y una capa de tejido conectivo separa el implante del hueso.
- **Bioinertes:** como la alúmina (cerámica de óxido de Al, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), circonia (ZrO<sub>2</sub>). El hueso establece contacto directo con el material.
- **Bioactivos:** fosfatos cálcicos, hidroxiapatita, ácido poliglicólico y poliláctido. Son osteoconductores; el hueso crece hacia el material y es capaz de establecer un enlace fisicoquímico con éste.

## 5. REACCIONES LOCALES Y GENERALES SEGÚN EL TIPO DE BIOMATERIAL

### 5.1. Metales

Las partículas derivadas de los implantes M-M (metal-metal) son producidas tanto por el desgaste mecánico secundario a las cargas, como por la corrosión, liberando partículas metálicas y sustancias solubles. La corrosión de las superficies metálicas produce la disolución de la aleación metálica con la liberación de partículas nanométricas, de tamaño mucho menor en relación a las liberadas por el desgaste metal-polietileno. La corrosión y desgaste se puede originar en varias zonas alrededor de la artroplastia (superficie articular, interfaz de componentes modulares y superficie de fijación). Las aleaciones de Ti, Cr-Co y tantalio son las más resistentes a la corrosión, mientras que el titanio tiene el inconveniente de su desgaste acelerado (2).

El efecto local de estas partículas incluye la estimulación de citosinas y de la cascada mediadora intracelular que produce osteolisis periprotésica (inducida por IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y aflojamiento aséptico. A nivel local, también se puede observar fibrosis, granuloma, necrosis y metalosis. Esta última está producida por la fagocitosis de las partículas metálicas, de modo que aparece una sinovial macroscópicamente negra por la inclusión de dichas partículas. Sin embargo esta afectación no causa dolor.

Los implantes metálicos producen aproximadamente  $6,7 \times 10^{12}$  a  $2,5 \times 10^{14}$  partículas al año, una cifra muy superior al número de partículas (13500 veces) liberadas por los implantes M-P (metal-polietileno). Sin embargo el volumen total de las nanopartículas metálicas liberadas es muy

inferior al de las de polietileno, con un rango de medida por unidad de 50nm y 0,1µm, respectivamente.

Las partículas de desgaste pueden ser identificadas en tejido y líquido sinovial, en tejido periprotésico y, más a distancia, en nódulos linfáticos, hígado y bazo (3). El reducido tamaño de las nanopartículas metálicas y el hecho de encontrarse en forma ionizada indican que la diseminación a través del sistema vascular puede verse también favorecida, aunque todavía a día de hoy faltan estudios que lo confirmen (4).

A medida que el tamaño de las partículas disminuye, aumenta su área de superficie, mostrando una proporción de átomos en superficie mayor. En consecuencia habrá un aumento de la superficie reactiva, por lo que, a igual volumen, las nanopartículas derivadas de los componentes M-M producirán mayor reacción biológica (5).

### 5.1.1. Respuesta biológica

Estudios experimentales muestran una respuesta biológica diferente en relación al tipo de biomaterial. En el par M-M el proceso osteolítico está producido por una reacción de hipersensibilidad mediada por células. En los implantes M-P el aflojamiento aséptico se relaciona con la estimulación de los macrófagos por parte de las partículas de desgaste liberadas. A diferencia, las partículas metálicas en el par M-M tienen una capacidad limitada para producir la activación de macrófagos, por lo que la osteolisis producida se relaciona con mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad (6).

Hallab et al. demostraron en su estudio una correlación positiva entre la elevación de iones en sangre y la mayor reactividad linfocítica frente a ellos, comparando la reactividad linfocítica a Co, Cr, Ni y Ti en pacientes portadores de implantes M-M y M-P y controles sanos y pacientes con osteoartritis. Esto daría soporte a la hipótesis que la reactividad linfocítica inducida por metales aumenta con el aumento de la exposición a estos metales.

El patrón inflamatorio del tejido periprotésico encontrado en los aflojamientos de los implantes M-M es diferente al encontrado en los implantes M-P, y está caracterizado por una infiltración linfocítica perivascular y acumulación de células plasmáticas. Estos datos dan soporte a la idea que los metales inducen efectos inmunológicos que favorecen la respuesta de hipersensibilidad mediada por células (6,7).

### 5.1.2. Toxicidad local y Pseudotumor

Los tumores de partes blandas periprotésicos en pacientes con prótesis M-M y resurfacing ha sido descrita en la literatura (8). Este tipo de reacción a nivel de partes blandas es rara y, aunque la prevalencia real no es conocida, parece que va en aumento (2,9,10).

La etiología exacta no es del todo conocida todavía, aunque las características histológicas del tejido son similares a las descritas en el tejido inflamatorio reactivo a las partículas de desgaste M-M, que aparece a nivel periprotésico. Este patrón histológico hace pensar que el pseudotumor representaría una reacción de

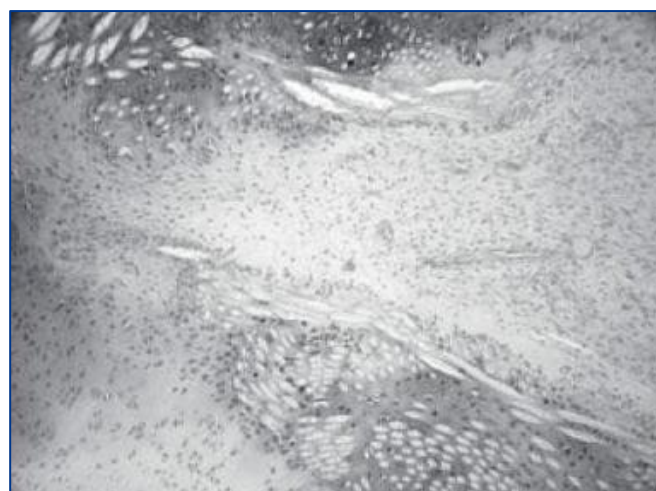
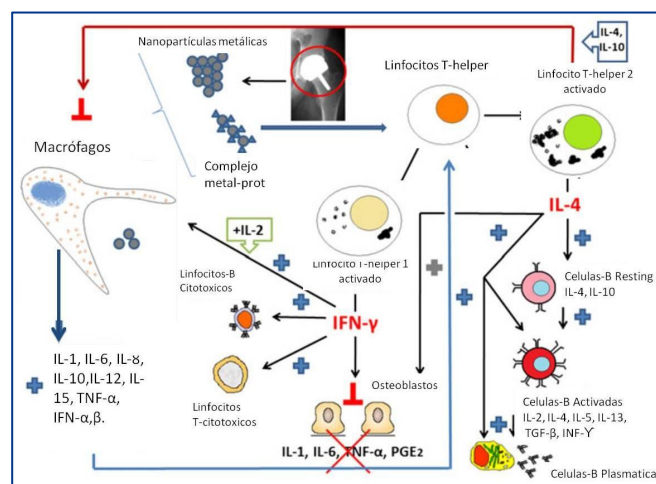


Figura 4. Macrófagos con partículas de implante biodegradable fagocitadas.

hipersensibilidad sistémica mediada por linfocitos T inducida por metal (tipo IV). Así, los linfocitos T activados serían los responsables de mantener la respuesta inflamatoria crónica y mantener los mecanismos de memoria antigénica.

Últimamente ha sido utilizada la concentración sérica de iones metálicos como medida para la estimación del desgaste protésico M-M, en base a la correlación positiva que existe entre el grado de desgaste y los niveles séricos de los iones metálicos. Así, se ha visto, que los pacientes afectados de metalosis presentan unos niveles de iones séricos superiores y un mayor grado de desgaste del componente femoral (1,3). Esto sugiere que el pseudotumor representa la manifestación de la respuesta biológica al exceso de partículas de desgaste producidas en los implantes M-M, así como el grado de desgaste se correlaciona de forma directa con la elevación.

### 5.1.3. Reacciones sistémicas

En cuanto a las reacciones sistémicas la principal preocupación son los potenciales efectos adversos por elevados niveles plasmáticos de iones metálicos y deposición a distancia de partículas metálicas. La diseminación de partículas es mayor en metales que en

cerámicas y polietileno. Se han encontrado depósitos metálicos en orina, sangre, nódulos linfáticos, hígado, bazo y médula ósea.

Las investigaciones respecto a los efectos sobre el sistema inmune han demostrado un espectro amplio de efectos inmunológicos (supresores y estimuladores) en relación a las partículas metálicas.

Los componentes derivados del Cr resultan tóxicos provocando alteración de la función hepática, lesiones hepáticas potencialmente severas, necrosis hepatocelular y riesgo de coagulación intravascular diseminada. La eliminación renal de los mismos se relaciona con la inducción de necrosis tubular y lesión de células intersticiales.

A día de hoy, los datos disponibles sobre los efectos de los metales en el sistema respiratorio son, en su mayoría, en relación a la exposición ocupacional. La vía de contacto es la inhalatoria, y no la vía circulatoria, que sería la implicada en el caso que nos ocupa.

Los efectos a nivel del sistema nervioso se han relacionado, en su mayoría, con los depósitos de Al en el cerebro. Los efectos de este metal, a largo plazo, incluyen esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer (1,4). La degeneración retiniana también ha sido descrita en modelos experimentales como consecuencia a elevadas concentraciones de Al, Co y Ni (2,7).

Se han descrito también los efectos cardiotoxicos del Co. La afectación más habitual es una miocardiopatía y alteración de la función ventricular izquierda.

La exposición crónica al Al se ha relacionado con osteomalacia, fracturas patológicas, disminución del remodelado óseo y miopatía.

Estudios experimentales en animales han demostrado la capacidad de las partículas metálicas de alterar la producción y circulación de las hormonas sexuales y alterar las células reproductivas. La exposición oral a Co a largo plazo se ha relacionado con aparición de bocio y mixedema. El Co inhibe la acción de la enzima tirosina-yodasa, produciendo hipotiroidismo (5).

### 5.1.4 Carcinogénesis

Elevadas concentraciones plasmáticas de partículas metálicas podrían ser carcinogénicas, pero no hay evidencia científica. Cr, Co, Ni, Al y Ti en forma iónica han demostrado tener actividad mutagénica sobre células en cultivos celulares. La *International Agency for Research on Cancer* clasifica Cr(VI) y Ni(II) como carcinogénicos, Ni en su forma inactiva y Co soluble como posibles carcinógenos, y Cr inactivo, Cr(III) como no clasificables.

Los metales pueden llegar al núcleo celular y provocar cambios en la estructura del ADN, lo que no queda tan claro es la cantidad necesaria para producir estos cambios. Parece que las partículas de desgaste de un implante no serían suficientes. Estudios han demostrado una incidencia superior, respecto a la población general, de alteraciones cromosómicas en pacientes sometidos a cirugías de recambio protésico (3,6).

La forma de actuar sobre células y enzimas reparadoras puede ser por acción directa o indirecta (2,4).

Directa: ruptura cadena de ADN. A través de la unión del metal al ADN y alteración de la expresión genética e iniciación del ciclo redox (reducción-oxidación).

Indirecta: inhibición de la reparación del ADN. Mediante reacciones oxidativas (Figura 5). El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede atravesar las membranas y puede dañar el ADN a través de estas vías:

- $H_2O_2 + Cl^- \rightleftharpoons HOCl/OCl^-$  el hipoclorito ( $HOCl/OCl^-$ ) reacciona con los grupos aminos produciendo disrupciones de las membranas celulares.
- $H_2O_2 + M^{(n+1)} \rightleftharpoons OH + OH + M^{(n)}$  (reacción de Fenton) produce OH (radicales de oxígeno) que son los más dañinos para el ADN. Los metales también inhiben la defensa celular antioxidante.

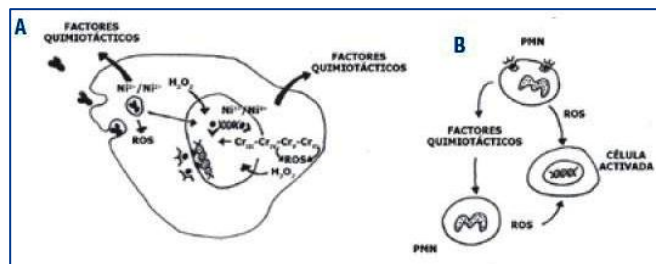


Figura 5. Carcinogénesis: procesos oxidativos inducidos por metales, A) Los metales pueden generar radicales de oxígeno (ROS: reactive oxygen species) durante el proceso de fagocitosis y disolución de partículas metálicas. Algunos radicales libres, en concreto el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pueden llegar hasta el núcleo y reaccionar con el ADN produciendo oxidación de las bases de ADN y rotura de sus cadenas, B) El potencial tumoral deriva de la estimulación de fagocitos por metales (PMN's). Dichos PMN's producirán factores quimiotácticos que provocarán la infiltración por más PMN's que liberarán más ROS (radicales libres) y factores quimiotácticos más potentes. Este efecto "bola de nieve" puede ser importante en la carcinogénesis causada por inhalación de metales que frecuentemente conduce a la acumulación de metal en los pulmones, seguida de inflamación y desarrollo tumoral.

## 5.2. Cerámicas

Son elementos metálicos y no metálicos con uniones iónicas en un estado muy oxidado. Actualmente la cerámica mas usada en aplicaciones biomedicas es la Alumina (19). La combinación cerámica (alúmina)-polietileno ha demostrado reducir los niveles de partículas de desgaste en comparación con la combinación metal-polietileno. El mejor par de fricción conocido es el de alúmina-polietileno, pues provoca muy poco desgaste, con una producción mínima de partículas no tóxicas (10).

En cambio el circonio está actualmente en desuso por su gran desgaste a medio-largo plazo (8). Los fosfatos cálcicos (hidroxiapatita) son bioactivos, osteoconductores (no inductores), no producen toxicidad local, reacción inflamatoria, reacción a cuerpo extraño ni respuesta pirógena.

### 5.2.1. Reacciones locales

La respuesta es dependiente de la concentración y el tamaño de las partículas de desgaste. El rango de tamaño de las partículas cerámicas es de 0,1-7 μm (6). La respuesta inflamatoria es menos intensa alrededor de las partículas de cerámica en comparación con las procedentes

de metales y polietilenos (2,7); sin embargo no hay diferencias entre la circona y la alúmina del mismo tamaño. Las cerámicas producen una activación de la cascada de la osteolisis similar a la que provocan los metales y polietilenos.

### 5.2.2. Reacciones sistémicas

Los efectos sistémicos de las partículas de alúmina son raros, dado que poseen un fuerte enlace iónico y rico en oxígeno, que estequiometricamente lo hace bioinerte y excepcionalmente estable en el cuerpo humano, dejando la estructura de la partícula inafectada de los procesos corrosivos del cuerpo humano (9,10).

## 5.3. Polímeros

### 5.3.1. Polimetilmetacrilato

(PMMA, cemento óseo) bien en líquido o en polvo.

- **Reacciones locales:**

- a) Aumento de la temperatura que puede producir necrosis ósea sin repercusión clínica.
- b) Citotoxicidad del líquido por ser disolvente de grasas, sin repercusión clínica.
- c) Disminución de la capacidad fagocítica de los leucocitos, lo que supone mayor susceptibilidad a la infección.

- **Reacciones sistémicas:**

- a) Hipotensión arterial por citotoxicidad sobre el miocardio y sobre el músculo liso produciendo vasodilatación.
- b) Microembolia pulmonar por émbolos grasos o de monómeros.

### 5.3.2. Polietileno

El polietileno convencional (UHPMWPE) tiene el inconveniente de liberar una gran cantidad de partículas. Por ello se han desarrollado métodos para intentar disminuir su desgaste. Uno de ellos consiste en someterlo a radiaciones gamma y beta al vacío (en ausencia de O). Se ha descrito que la liberación de partículas de desgaste disminuye con el aumento de las dosis de radiación. Un nuevo tipo de polietileno es el reticulado o entrecruzado ( **cross-linking**, XLPE, HXLPE) que se consigue con mayores dosis de radiación pero esto engendra radicales libres que favorecen la oxidación. Este polietileno reticulado posee una mayor resistencia al desgaste pero, en cambio, tiene una menor elasticidad, ductibilidad y resistencia a la fractura. Las superficies de polietileno tienen baja capacidad de adsorción de proteínas y trombogenicidad pero son potentes activadores del complemento (6,10). En estudios de los granulomas de los tejidos periprotésicos se han encontrado macrófagos y células gigantes con partículas de polietileno, metal y PMMA. Se comprobó que las partículas de polietileno eran la mayor causa de reacción inflamatoria y resorción ósea. El rango de tamaño de las partículas de polietileno es de 0,1-0,5  $\mu\text{m}$  (6). Las partículas de polietileno pueden dispersarse por la zona periprotésica y formar una pseudomembrana sinovial o bien una membrana fibrosa en la interfaz cemento-hueso. Éstas

contienen infiltrados de macrófagos, células gigantes multinucleadas, linfocitos, macrófagos y monocitos que liberan mediadores inflamatorios que a su vez activan osteoclastos (IL 1, IL 6, TNF-alfa, IL3, GM-CSF, M-CSF, PDGF, SCF, PG E2). En un estudio se evidenció que sólo neutralizando el TNF se conseguía una reducción de la resorción ósea. Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión que favorecen la migración de células sanguíneas a los tejidos que se relacionan con la resorción ósea (vía citocinas). Las partículas de polietileno pueden causar una reacción granulomatosa en los ganglios linfáticos al igual que los metales.

### 5.3.3. Otros polímeros

Polímeros biodegradables son el ácido poliláctido y el ácido poliglicólico. Hay estudios que no encuentran diferencias entre reacciones locales y sistémicas entre ácido poliláctido y polietileno. Se han encontrado cambios sarcomatosos en implantes de ácido poliláctido. Ha sido objetivada una menor osteolisis en los implantes de ácido poliláctido que en los de ácido poliglicólico (2,4).

## 6.- CONCLUSIONES

Los efectos biológicos de diferentes materiales pueden diferir según la composición y tamaño de las partículas de desgaste.

La toxicidad no es extrapolable a las situaciones clínicas de los estudios animales ya que los datos obtenidos son limitados.

Nuevas generaciones de prótesis pueden proporcionar la solución al aflojamiento aséptico pero por el contrario pueden presentar problemas biológicos adicionales si sus materiales no se mantienen inertes dentro del cuerpo humano.

Es importante continuar la investigación para conocer en mayor profundidad las reacciones biológicas a los implantes osteoarticulares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keegan GM, Learmonth ID, Case CP. Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient: a review of current knowledge and future strategies. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2007;89:567-573.
2. Billi F, Campbell P. 2010. Nanotoxicology of metal wear particles in total joint arthroplasty: a review of current concepts. *J. Appl. Biomater. Biomech.* 2010; 8:1-6
3. Hallab NJ, Anderson S, Caicedo M, Skipor A, Campbell P, Jacobs JJ. Immune responses correlate with serum-metal in metal-on-metal hip arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2004; 19(suppl.3):88-93
4. Caicedo MS, Pennekamp PH, McAllister K, Jacobs JJ, Hallab NJ. Soluble ions more than particulate cobalt-alloy implant debris induce monocyte costimulatory molecule expression and release of proinflammatory cytokines critical to metal-induced lymphocyte

- reactivity. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2010;93:1312-1321.
5. Li Q, Ke Q, Costa M. Alterations of histone modifications by cobalt compounds. *Carcinogenesis* 2009;30:1243-1251
  6. Pezzotti G, Yamamoto K. Artificial Hip Joints: The biomaterials Challenge. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials.* 2013.4
  7. Jacobs J, Campbell P. How has the biologic reaction to wear particles changed with newer bearing surfaces? *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16:49-55.
  8. Tuan R, Young-In Lee F. What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16:42-8.
  9. Nilsson B, Nilsson K, Eirik T. The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Molecular immunology.* 2007;44:82-94.
  10. Tuan R, Young-In Lee F. What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16:42-8.