

Concentración de metales séricos (titanio, cromo y cobalto) en el seguimiento de las artroplastias totales de cadera

Serum metal (titanium, chromium and cobalt) concentrations in the follow-up of total hip arthroplasty

Seijas Martínez-Echevarría V ¹, Jáñez Carrera R ¹, López Colón JL ², Sanz Gómez TA ³, Vergara A ³, Cornet Flores BA ³, Hernando de Larramendi Martínez C ⁴

¹ Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. España. ² Instituto de Toxicología de Defensa, Madrid. ³ Servicio de COT del Hospital Universitario Severo Ochoa. ⁴ Laboratorio del Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Analizar la degradación de los productos metálicos que constituyen las aleaciones de las prótesis de cadera.

Pacientes y método: Se midió, mediante absorción atómica, el titanio, el cromo y el cobalto en la sangre de 58 pacientes con prótesis totales de cadera, compuestas por aleaciones de cromo y cobalto y de titanio, con o sin cementar. Se analizó la evolución de las concentraciones séricas preoperatorias, a los seis y a los 12 meses.

Resultados: Encontramos una elevación significativa tras el inicio de la movilización de la articulación, pero sin afectación clínica. Los percentiles 95 de la distribución de concentraciones fueron para el Ti 27 µg/L, Cr 1 µg/L y Co 1,7 µg/L.

Conclusión: La elevación de estas concentraciones podría ser indicativa de mal funcionamiento del implante o de desgaste excesivo que podría conducir a toxicidades locales o remotas.

Palabras clave:

Artroplastia total de cadera, absorción atómica, titanio, cromo, cobalto.

Abstract

Objective: To analyze the degradation of the metal products contained in hip prosthesis alloys.

Patients and method: Atomic absorption measurements were made of the titanium, chromium and cobalt concentrations in the blood of 58 patients with total hip replacement implants made of titanium, chromium and cobalt alloys with or without cementing. The evolution of the serum metal concentrations was assessed based on measurements obtained preoperatively and 6 and 12 months after surgery.

Results: A significant increase in serum levels was noted after the start of joint mobilization, though without clinical repercussions. The percentile 95 values of the metal concentration distributions were 27 µg/l for titanium, 1 µg/l in the case of chromium, and 1.7 µg/l for cobalt.

Conclusion: The rise in serum metal concentrations could be indicative of poor implant function or excessive wear that in turn could lead to local or disseminated toxicity.

Key words:

Total hip arthroplasty, atomic absorption, titanium, chromium, cobalt.

Correspondencia

V Seijas Martínez-Echevarría
Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario Severo Ochoa.
Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés. Madrid. España.
e-mail: vseijas.hsvo@salud.madrid.org

Introducción

Las artroplastias totales de cadera presentan, en ocasiones, distintas complicaciones intraoperatorias como fracturas, lesión de los nervios periféricos, daño vascular o hipotensión causada por la introducción del cemento, y otras complicaciones después de la cirugía, como enfermedad tromboembólica, infección, luxaciones, osteolisis y desgaste, movilidad aséptica, fracturas periprotésicas o disimetrías [1][2].

La aparición de metales en suero puede ser un indicador del inicio del desgaste de una prótesis, aunque no siempre la aparición de una elevación de metales protésicos en suero significa que el implante no funcione correctamente. La presencia de desechos metálicos puede ser debida a diversos factores [3], pues en las artroplastias totales de cadera la existencia de varios componentes implica superficies de fricción que generan desechos metálicos, cerámicos o de polietileno; la mayoría de los desechos proceden de la superficie de fricción. También se generan en la interfaz del vástago femoral con el hueso o con el cemento, particularmente cuando se afloja la prótesis, y los metales pueden proceder del componente metálico acetabular y de su superficie de fijación con tornillos, de los alambres de cerclajes, placas y tornillos o de implantes dentales o válvulas cardíacas. Los metales pueden producirse por delaminación de la superficie metálica, y tampoco podemos olvidar que cuando la función renal del paciente se ve alterada disminuye la eliminación por la orina de los metales.

En algunas cirugías de revisión protésica se han visto depósitos de partículas metálicas, cerca de la prótesis o en tejidos lejanos, que suponen una interacción electroquímica con los fluidos tisulares [4-6] que los rodean y, aunque han disminuido en los últimos años, se pueden encontrar corrosiones metálicas [7-10] en los componentes reemplazados, así como productos de degradación que estimulan la osteolisis por la activación de los macrófagos y la aceleración del desgaste del polietileno. En este estudio hemos medido las concentraciones de metales (cromo, cobalto y titanio) en suero de los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera como un paso inicial para determinar las concentraciones de los productos liberados en estos procesos.

Pacientes y metodología

Los criterios de inclusión de pacientes fueron mayores de edad sometidos a artroplastia total de cadera primaria, con etiología de coxartrosis, que no tuvieran una prótesis contralateral ni tampoco implantes dentales, y que firmasen el consentimiento informado de la investigación, previamente autorizado por el Comité de Ética en Investigación Clínica

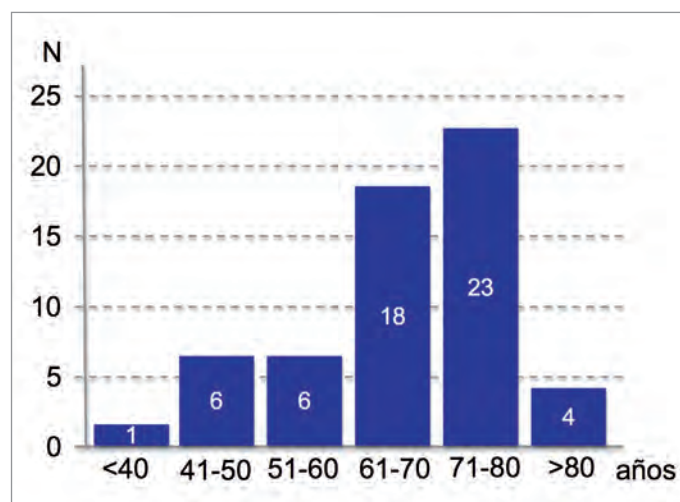


Fig. 1. Distribución por grupos de edad de la muestra.

del Hospital Universitario Severo Ochoa. En el periodo seleccionado para el desarrollo del trabajo (año 2010) se efectuaron 58 cirugías que cumplían los criterios de inclusión. El seguimiento se hizo en intervalos de seis y 12 meses.

Se recogieron muestras de 28 mujeres y 30 hombres, con edades comprendidas entre 39 y 86 años (Figura 1).

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron preoperatoriamente en tubos al vacío exentos de elementos traza (Terumo® Medical Corp., Somerset, NJ, EE UU) y a los seis y 12 meses tras el implante de la articulación. Las muestras se centrifugaron a 10.000 rpm, durante 10 minutos, y se separaron y congelaron a -80°C hasta su procesado.

Los elementos traza se analizaron de distinta forma. El titanio y el cromo, mediante espectrofotometría de absorción atómica en horno de grafito (ETAAS) en un espectrofotómetro (Perkin-Elmer® 4100ZL, Perkin-Elmer®, Ma, EE UU), con lámparas de cátodo hueco y plataforma de L'vov incorporada, con corrección de fondo por efecto Zeeman. El cobalto se determinó con un equipo de Plasma acoplado inductivamente con detector de espectrometría de masas (Elan 6100 DRC ICP-MS).

El método de determinación del titanio se desarrolló y validó en nuestro laboratorio como objetivo secundario del trabajo. Este método consistió en la lectura de la energía absorbida por los átomos de titanio a una longitud de onda ($\lambda = 364,3\text{ nm}$), con una intensidad de lámpara de 40 mA y ancho de rendija del monocromador de 0,2 nm. La masa característica obtenida por este espectrofotómetro es de 70 pg/0,0044 A-s. Como modificador de matriz se utilizó Tritón X100 puro suministrado por Panreac (Panreac Química®, Barcelona, España). El estándar utilizado se preparó a partir de una solución comercial Absorption Standard So-

Tabla 1. Programa de temperaturas del horno de grafito

Paso n°	Temperatura (°C)	Tiempo de rampa (s)	Tiempo (s)	Flujo gas (L/min)	Tipo gas	Lectura
1	110	1	20	250	Normal	No
2	140	5	30	250	Normal	No
3	1.500	10	20	250	Normal	No
4	2.600	0	7	0	Normal	Sí
5	2.400	1	2	250	Normal	No

Tabla 2. Programa del muestreador automático

	Concentración (µg/L)	Estándar (µL)	Modificador (µL)	Diluyente (µL)
Blanco	-----	-----	10	20
Adición 1	16,5	5	10	15
Adición 2	33	10	10	10

Estándar de titanio de 100 µg/L, modificador de matriz Tritón X100 (0,5 % v/v), diluyente agua ultrapura, muestra suero.

lution 1000 µg/ml de Ti en agua, (Sigma Aldrich Corp., St. Louis, EE UU). El agua utilizada fue de calidad ultrapura (resistividad de 18,2 MΩ), proporcionada por el sistema Milli-Q (Millipore Merck Corp. Billerica, Ma, EE UU). Tras la optimización [11] de las temperaturas y tiempos de secado, calcinación y atomización, el programa final de análisis fue el expuesto en la tabla 1.

El método de calibración optimizado resultó ser el acuoso frente a la adición de estándares, con la programación expuesta en la tabla 2 para el muestreador automático. El método fue validado [12] siguiendo los criterios de calidad propuestos por la norma UNE-EN ISO 15189:2007 para la acreditación de laboratorios clínicos. La linealidad analizada cubrió hasta los 500 µg/L: se hizo un ajuste al modelo lineal para describir la relación entre absorbancia y concentración. La ecuación del modelo ajustado fue:

$$\text{Absorbancia} = -0,00334091 + 0,000255 \cdot \text{Concentración}$$

Dado que el p-valor en la ANOVA fue inferior a 0,01, existió relación estadísticamente significativa entre absorbancia y concentración para un nivel de confianza del 99%. El estadístico R- cuadrado indicó que el modelo explicaba un 99,7107% de la variabilidad en absorbancia. El coeficiente de correlación fue igual a 0,998621, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El estadístico Durbin-Watson examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se han introducido los datos en el fichero. Dado que el p-valor fue superior a 0,05, no hay indicio de autocorrelación serial en los residuos.

Respecto al límite de detección (LD) y cuantificación (LQ) determinados, se realizó la calibración teniendo en

cuenta la dilución de las muestras (1:3). La media de la absorbancia fue 0,017, la desviación estándar es 0,00972 y la pendiente de la recta de calibrada fue 0,0012 L/µg.

$$\text{LD} = 3,3 \text{ SD} / \text{pendiente} = 3,3 \times 0,000972 / 0,0012 = 2,673 \text{ µg/L}$$

$$\text{Límite de detección} = 2,7 \text{ µg/L}$$

$$\text{LQ} = 10 \text{ SD} / \text{pendiente} = 10 \times 0,000972 / 0,0012 = 8,1 \text{ µg/L}$$

$$\text{Límite de cuantificación} = 8,1 \text{ µg/L}$$

Para la evaluación de la exactitud y la precisión se analizó un nivel de control Seronorm Trace Elements Serum (Seronorm®, Billingard, Noruega), una muestra de una mezcla de sueros de niños, una muestra de una mezcla de sueros añadiendo 25 µg/L de titanio y una muestra de la mezcla de sueros añadiendo 50 µg/L de titanio, por triplicado y con calibraciones diferentes, durante 15 días. Así, la ecuación de la recta de regresión de las D.S. se convierte en:

$$0,1 x = 0,9951 + 0,0458 x.$$

El valor de x obtenido indicaría la concentración a partir de la cual se cumpliría que $y = 0,1x$, es decir, que la imprecisión es menor del 10%. $X = 18,4 \text{ µg/L}$.

El 90% de las prótesis estudiadas fueron no cementadas Bicontac® (Aesculap, B Braun, Melsungen, Alemania). Las características del vástago estándar femoral eran de titanio puro (Isotan p (Ti/ISO5832-12), la cabeza era aleación de Co-Cr (CoCr 29Mo/ISO5832-12) y el acetábulo (Plasmacup® SC, Aesculap, Melsungen, Alemania) con un par de fricción cerámica-metal compuesto de cerámica (Al₂O₃) en un cotilo de Ti. También se analizaron las prótesis cementadas con vástago cementado de aleación Cr/Co.

Las comparaciones entre las concentraciones de metales basales, a los seis meses y al año, se analizaron mediante

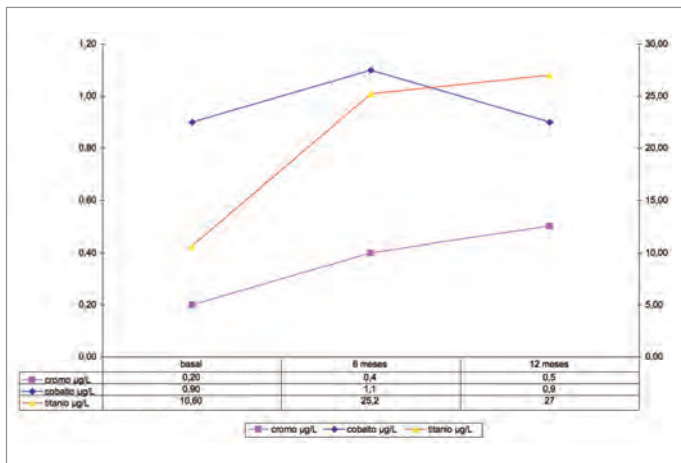


Fig. 2. Evolución de las medianas de las concentraciones de cromo, cobalto y titanio en los 12 meses.

pruebas estadísticas de grupos apareados para seguir la evolución de cada paciente en el tiempo, con el programa estadístico SPSS 18.0

Resultados

En las muestras obtenidas preoperatoriamente se observó que los pacientes no tenían concentraciones de titanio detectables por el método usado, siendo detectadas concentraciones de cromo y cobalto ya que la técnica empleada (ICP) era mucho más sensible (límite de detección del cromo 0,1 y cobalto 0,6 µg/L). En las muestras obtenidas a los seis meses no encontramos diferencias clínicamente relevantes, pero observamos que dejaban de ser inferiores al límite de detección (Figura 2).

Las comparaciones intragrupos revelaron diferencias significativas entre las concentraciones de cobalto basal y a los seis meses ($p < 0,000$) y el basal y a los 12 meses ($p = 0,123$), y también entre el cromo basal y a los seis meses ($p = 0,002$) y entre el cromo basal y a los 12 meses ($p = 0,013$), existiendo diferencias entre el titanio basal a seis ($p < 0,000$) y 12 meses ($p < 0,000$).

Discusión

Las diferencias estadísticas halladas no parecen tener relevancia clínica, pues dejaban de ser detectadas con las técnicas empleadas y pasaban a detectarse con valores muy bajos. Además, se debe considerar que el Cr y el Co son elementos esenciales para la vida humana y están presentes en las personas sanas, pudiendo considerarse el percentil 95 de la distribución (0,76 µg/L para el Cr y 1,26 µg/L para el Co) como posible valor de referencia en personas sanas. En ninguno de los pacientes seguidos se describió sospecha clí-

nica de mala evolución de la prótesis o desgaste a los 12 meses, ni tampoco rotura de la cerámica.

El cobalto es un cofactor de la vitamina B12 y el cromo es un cofactor esencial en la interacción entre la insulina y su receptor, pero ambos son tóxicos en concentraciones suficientemente altas en el organismo. El cromo hexavalente es un posible producto de degradación del implante; en 1990 se clasificó como carcinógeno clase I para humanos por la Agencia Americana para la Investigación del Cáncer. El titanio y el cobalto han demostrado actividad carcinogénica en animales, pero no han sido investigados en humanos [13]. Las concentraciones elevadas de cobalto pueden inducir policitemia, toxicidad testicular e interferir en los mecanismos de reparación del ADN, pero no se ha establecido definitivamente ninguna relación causal en personas con sustitución total de la cadera.

Las prótesis más usadas han sido las de titanio [14] y no se han observado presentaciones clínicas compatibles con toxicidad metálica. Aunque en España existen estudios de la composición metálica de la interfaz periprotésica [15], son pocos los datos publicados en nuestro país sobre las concentraciones séricas esperadas en sangre de los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera. En particular, existen pocos datos sobre el titanio, un elemento muy refractario, y su determinación por la técnica habitualmente disponible en el medio clínico, la espectrofotometría de absorción atómica [16], lo hace difícil de cuantificar si no se cuenta con experiencia en la técnica. Nuestros datos basales de cromo y cobalto son significativamente superiores a los publicados en Estados Unidos (cobalto suero 0.0394 - 0.271 µg/L y cromo suero 0.04–0.39 µg/L) [17].

Las diferencias detectadas entre los distintos tiempos de muestreo presentaron significación estadística, pero carecen de relevancia clínica ya que los valores hallados no se correlacionan con la aparición de problemas clínicos. Probablemente, las discretas concentraciones detectables se refieran más al inicio de la movilización de la articulación y a la posible interacción entre la prótesis y el hueso. El rango de valores hallado será considerado en nuestro laboratorio como de referencia para personas portadoras de implantes metálicos sin sintomatología por la presencia del implante. Algunas concentraciones de titanio halladas fueron particularmente altas si se ven individualmente: el percentil 95 de la distribución alcanzó hasta los 27 µg/L, pero el paciente no presentaba signos de mal funcionamiento de la prótesis.

Concentraciones de titanio en suero por encima de 50 µg/L pueden estar relacionadas con pérdidas sépticas del implante, presencia de múltiples implantes, degradación acelerada de la superficie de polietileno o de cerámica. Se ha publicado

un caso [18] en el que la concentración elevada de titanio en suero fue el primer dato que indicó el desgaste excesivo de la prótesis. Se trataba de valores superiores a 500 µg/L los que indujeron a la revisión quirúrgica del implante.

La descripción de los percentiles 95 de esta población como posibles valores de corte para la población sana pueden ser de enorme utilidad para la definición de bases de datos epidemiológicas, para continuar desarrollando la línea de investigación propuesta y dar una rápida respuesta a problemas como las prótesis defectuosas colocadas últimamente. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thien TM, Karrholm J. Design-related risk factors for revision of primary cemented stems. *Acta Orthop* 2010; 81:407-12.
2. Erens GA, Thornhill TS. Complications of total hip arthroplasty. Review Feb. 2012. http://www.uptodate.com/contents/complications-of-total-hip-arthroplasty?source=search_result&search=total+hip+arthroplasty&selectedTitle=2~84.
3. Rasquinha V, Chitranjan R, Weiskopf J, Rodríguez J, Skipor A, Jacobs JJ. Serum metal levels and bearing surfaces in total hip arthroplasty. *Arthroplasty* 2006; 2:47-52.
4. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, Hallab NJ, Paprosky P, Black J, Galante JO. Metal release in patients who have a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1998; 80-A:1447-58.
5. Dorr LD, Bloebaum R, Emanuel J, Meldrum R. Histological, biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 1990; 261:82-95.
6. Laing PG, Ferguson AB, Hodge ES. Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implant. *J Biomed Mat Res* 1967; 1:135-49.
7. Jacobs J, Skipor A, Black J. Metal release and excretion in patients with titanium-base alloy total hip replacement components. *J Bone Joint Surg (Am)* 1991; 73-A: 1475-9.
8. Attenburg A, Callaghan J, Yehyawi TM, Pedersen DR, Liu SS, Leinen JA, *et al.* Cemented total hip replacement cable debris and acetabular construct durability. *J Bone Joint Surg (Am)* 2009; 91-A:1664 -70.
9. Leopold S, Berger R, Patterson L, Skipor A, Urban R, Jacobs J. Serum titanium level for diagnosis of a failed, metal-backed patellar component. *J. Arthroplasty* 2000; 15:938-43.
10. Jacobs J, Skipor A, Campbell P, Hallab N, Urban R, Amstutz H. Can metal levels be used to monitor metal-on metal hip arthroplasties? *J Arthroplasty* 2004; 19:59-65.
11. Skipor A, Jacobs J, Shavocky J, Black J, Galante C. Determination of titanium in human serum by Zeeman electrothermal atomic absorption spectroscopy. *J Atomic Spectroscopy* 1994; 15:131-4.
12. Validación, metodología y cálculo de incertidumbres: aplicación práctica en el caso de elementos traza. Dirigido por José Luis López Colón. Sociedad Española de Bioquímica y Patología molecular (SEQC). Enero 2009.
13. Khan R, Wimhursts J, Foroughi S, Toms A. The natural history of metalosis from catastrophic failure of a polyethylene liner in total Hip. *J Arthroplasty* 2009; 24:1144.
14. Hallan G, Espehaug B, Furnes O, Wangen H, Hol PJ, Ellison P, Havelin LI. Is there still a place for the cements titanium femoral stem? 10,108 cases from the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2012; 83:1-6.
15. Domínguez Ríos AB, Ripalda P, Álvarez E, Forriol F. Estudio de la morfología y contenido metálico de la interfaz periprotésica en vástagos cementados y no cementados de prótesis totales de cadera revisadas. *Rev Ortop Traumatol* 2000; 44:92-104.
16. Techniques in graphite furnace atomic absorption spectrometry. Perkin-Elmer Corp., Ridgefield, CT (April 2005).
17. NCCLS. Control of Preanalytical Variation in Trace Element Determinations; Approved Guideline. NCCLS document C38-A (ISBN 1-56238-332-9). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 1997.].
18. Keel S, Jaffe K, Nielsen P, Rosenberg A. Orthopaedic implant related sarcoma: A study of twelve cases. *Mod Pathol* 2001; 14:969-77.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.