

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

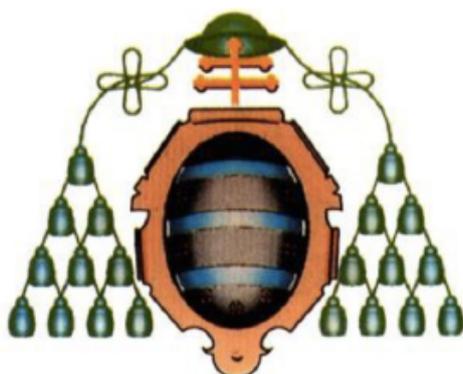
Programa de Doctorado

“Ciencias de la Salud”

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LOS NIVELES DE TITANIO EN
SANGRE EN PACIENTES SOMETIDOS A
INSTRUMENTACIÓN VERTEBRAL.
COMPARATIVA EN RELACIÓN A LA
FUSIÓN POSTEROLATERAL Y
CIRCUNFERENCIAL**

Ignacio Fernández Bances



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de Doctorado

“Ciencias de la Salud”

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LOS NIVELES DE TITANIO EN
SANGRE EN PACIENTES SOMETIDOS A
INSTRUMENTACIÓN VERTEBRAL.
COMPARATIVA EN RELACIÓN A LA
FUSIÓN POSTEROLATERAL Y
CIRCUNFERENCIAL**

Ignacio Fernández Bances



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTUDIO DE LOS NIVELES DE TITANIO EN SANGRE EN PACIENTES SOMETIDOS A INSTRUMENTACIÓN VERTEBRAL. COMPARATIVA EN RELACIÓN A LA FUSIÓN POSTEROLATERAL Y CIRCUNFERENCIAL	Inglés: EVALUATION OF TITANIUM SERUM LEVELS IN PATIENTS AFTER SPINE INSTRUMENTATION. COMPARATIVE BETWEEN THE POSTEROLATERAL AND CIRCUMFERENTIAL SPINAL FUSION SURGERY
2.- Autor	
Nombre: IGNACIO FERNÁNDEZ BANCES	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN

El uso de implantes ortopédicos y la posibilidad de liberación de sus metales integrantes y sus posibles consecuencias sistémicas es un motivo de preocupación. La artrodesis instrumentada vertebral es uno de los tratamientos recomendados para muchas de las patologías de columna. Para ello se utilizan diferentes dispositivos de fijación segmentaria, generalmente fabricados en titanio y sus aleaciones. El uso de estos metales para la fusión espinal ha provocado la posibilidad de generar partículas metálicas microscópicas que están presentes en los tejidos alrededor de los implantes. Además, parte de estos metales también se van a poder disolver (tanto desde las partículas liberadas como directamente de la superficie del implante) y circular por los fluidos corporales, acumulándose en órganos lejanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo con pacientes que fueran a operarse por patología de la columna lumbar para realizarles una artrodesis vertebral compuesta por una aleación de titanio (n=32).

Se diferenciaron dos subgrupos en función del tipo de cirugía realizada:

- Artrodesis posterolateral (n=5).
- Artrodesis circunferencial con un implante de polyester-etercetona (PEEK) (N=8) o de titanio (n=19).

Las muestras sanguíneas se tomaron antes de la cirugía y al año de la misma. Fueron analizadas mediante análisis de dilución isotópica utilizando un espectrómetro de masas de alta resolución de doble enfoque (HR-ICP-MS).

RESULTADOS

Los niveles de titanio en sangre son similares a los publicados en otros trabajos ($0,745 \mu\text{gL}^{-1}$, DE 0,56). La concentración media de titanio al año de la cirugía es de $2.541 \mu\text{gL}^{-1}$ (DE 3,69), cerca de 3,5 veces de incremento. Después de la cirugía se produce un incremento medio en los niveles de titanio en suero de $1,796 \mu\text{gL}^{-1}$ (DE 3,58; Rango $-0,57 \mu\text{gL}^{-1}$; $14,60 \mu\text{gL}^{-1}$). Se produce un incremento estadísticamente significativo de la concentración de titanio en suero de los pacientes al año de la cirugía ($p=0,000012$).

Si analizamos los pacientes en tres grupos en función del tipo de cirugía realizada (artrodesis posterolateral, circunferencial con PEEK o circunferencial con titanio), no se encuentran diferencias en los niveles de titanio entre no utilizar dispositivo intersomático o usarlo de PEEK, pero sí cuando es de titanio ($p=0,006$ y $p=0,018$, respectivamente).

CONCLUSIONES

Los pacientes que se someten a una instrumentación vertebral experimentan un incremento significativo en la concentración de titanio en suero comparado con los niveles previos a la cirugía.

No se observan diferencias en la concentración de titanio en suero cuando se utiliza un dispositivo intersomático de PEEK con respecto a no usarlo.

Se observan diferencias significativas en la concentración de titanio en suero de los pacientes en los que se implanta un dispositivo intersomático de titanio con respecto a los que no se les implanta o es de PEEK.

No se observa una correlación entre los niveles de titanio en suero al año de la cirugía y la probabilidad de reintervención a medio-largo plazo.

RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION

The use of orthopaedic implants is a cause for concern about the release of its integrating metals and the systemic complications that may occur. Instrumented spine arthrodesis is the recommended treatment for many spine diseases. Different segmental fixation devices, commonly made of titanium and its alloys, are used in this surgeries. The use of this metal for spinal fusion has introduced the possibility of generating microscopic metal particles that are present in the tissues of the surrounding implants. In addition, part of the metals might also dissolve (either from the released particles or directly from the implant surface) and circulate in the body fluids, accumulating in remote organs.

MATERIAL AND METHODS

A prospective study was designed with patients who were to be operated by pathology of the lumbar spine to perform a vertebral arthrodesis composed of a titanium alloy ($n=32$).

Two subgroups were differentiated according to the type of surgery performed:
a. Posterolateral arthrodesis ($N=5$).

b. Circumferential arthrodesis intervertebral implant of polyester-etherketone (PEEK) (N=8) or titanium (N=19).

The blood sample was taken before surgery and at one year later. The samples were analyzed by isotopic dilution and mass spectrophotometry with an inductive coupling plasma source (HR-ICP-MS).

RESULTS

Blood titanium levels prior to surgery were similar to those in other publications ($0,745 \mu\text{gL}^{-1}$, SD 0,56). The average titanium concentration levels found after surgery was $2.541 \mu\text{gL}^{-1}$ (SD 3,69), near 3.5-fold increase. After surgery there was a significant mean increase in serum titanium levels of $1,796 \mu\text{gL}^{-1}$ (SD 3,58; Range $-0,57 \mu\text{gL}^{-1}$; $14,60 \mu\text{gL}^{-1}$). There is a statistically significant increment ($p=0,000012$) of the titanium concentration in the serum of the patients after surgery.

If we analyze the patients in three groups according to the type of implants used (posterolateral, circumferential with PEEK and circumferential with titanium), there are no differences between those who did not have and intersomatic device implanted and those in which peek implants were implanted, but with those in which it was titanium ($p=0,006$ and $p=0,018$ respectively).

CONCLUSIONS

Patients undergoing vertebral instrumentation experience a significant increase in serum titanium levels compared to before surgery levels.

The use of an intersomatic device did not show differences in titanium release with not using it when it was PEEK.

There are significant differences between patients without intersomatic implants or those who had a PEEK implant with those in whom it was titanium, with a significant increase in blood titanium levels.

There is no correlation between serum titanium levels one year after surgery and the likelihood of reintervention in the medium to long term.

*A Raquel.
A mis padres.
A mi hermana Cristina.
A quien está a punto de llegar.*

Agradecimientos

Probablemente este apartado de la tesis doctoral sea uno de los más complicados de escribir y no sólo por ser el último al que te enfrentas. No es fácil acordarse de todo el mundo que te ha ayudado a llegar hasta aquí y no dejarse a alguien en el tintero, por lo que no está de más comenzar pidiendo disculpas a aquellos que la mala memoria no haya podido recordar.

En primer lugar darle las gracias a Raquel, mi mujer, por su Santa paciencia al aguantarme todo este tiempo mientras he estado enclaustrado completando la tesis, por las horas robadas a su compañía, pero sobre todo, por haber sabido estar siempre ahí, con una sonrisa, ayudándome, animándome a proseguir y a no desfallecer. Porque le da sentido a mi vida.

A mis padres por habérmelo dado todo (y más) sin pedir nunca nada a cambio, por soportar mi mal genio y haber aguantado sin mandarme a paseo en todos estos años. Por todo lo que me han enseñado en esta vida, por haberme inculcado unos valores de trabajo, sacrificio y superación fundamentales para llegar hasta aquí. Por ser uno de los pilares de mi vida, por estar ahí, porque no los cambiaría por nada del mundo. Porque sin vosotros no estaría escribiendo estas líneas.

A mi hermana Cristina, por ser más que una hermana, porque sé que siempre podré contar con ella. Por ser tal como es. Porque sobran las palabras. Por ser tú.

A Jose y a Inma, a Judit, porque sin ellos tampoco habría llegado al final de esta aventura, por darme el empujoncito final este verano para poder acabar el camino.

A los doctores José Paz Aparicio y Marco Antonio Álvarez Vega, que me han llevado de la mano para completar el trabajo. Por sus indicaciones, por su paciencia ante mi insistencia con algunos temas, por haber respondido en todo

momento a mis necesidades, por echarme un cable siempre que lo he necesitado. Porque sin ellos dos hoy no estaría acabada esta tesis.

A mi tutor, el profesor D. José Antonio Vega Álvarez, por sus sabios consejos para adecuar la tesis a un modelo menos anticuado, por su atención y el trato recibido.

No puedo olvidarme de la persona que me lo ha enseñado todo en el campo de la cirugía de columna, el doctor José Carlos López-Fanjul. Sin él no me estaría dedicando ahora mismo a lo que hago. Por ser un espejo en el que mirarse, porque alguna vez espero llegar a ser la mitad de buen cirujano y buena persona que es él.

A los 17 años pasados en el Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Central de Asturias y a todos los jefes, adjuntos y residentes con los que los he compartido ese tiempo, porque me han convertido en lo que soy y me han ayudado a crecer como persona.

Por último, pero no menos importante, a toda la Unidad de Columna del Complejo Asistencial Universitario de León, a cada uno de sus miembros, a Julio, a Ana, a Jose, a Jesús, a Marta y sobre todo, a Manolo, el Jefe, por convencerme para cruzar el Huerna y cambiarme la vida. Por haberme acogido como a uno más de la familia y haberme cambiado como cirujano y como persona. Por devolverme la ilusión.

A todos ellos, y a los que me dejo en el tintero, gracias por ayudarme a completar el camino, porque lo importante no es el final del mismo, si no el propio camino en sí, y aquellos que te acompañan y guían por él.

Índice de Abreviaturas

<i>Abreviatura</i>	<i>Significado</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
AL	Aluminio.
AP	Anteroposterior.
C	Carbono.
Co	Cobalto.
COT	Cirugía ortopédica y traumatología.
Cr	Cromo.
DDD	Discopatía degenerativa discal lumbar.
DE	Desviación estándar.
ETAAS	Espectrometría de absorción atómica con horno de grafito.
ECL	Estenosis de canal lumbar.
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica.
ELS	Espondilolistesis.
Fe	Hierro.
FPL	Fijación posterolateral.
g	Unidad de medida de aceleración de la gravedad.
gr	Unidad de medida. Gramo.
H	Hidrógeno.
HPLC-DF-ICP-MS	Espectrómetro de masas inductivo de alta resolución de doble enfoque.
HR-ICP-MS	Espectrómetro de masas de alta resolución.
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias.
ICP	Fuente de ionización acoplada por inducción.
ICP-MS	Espectrómetro de masas con fuente de plasma acoplado por inducción.
IL-1	Interleuquina-1.
IL-6	Interleuquina-6.
Kg	Unidad de medida. Kilogramo.
L4	Cuarta vértebra lumbar. También cuarta raíz lumbar.
L4-L5	Cuarta vértebra lumbar y quinta vértebra lumbar.
L5	Quinta vértebra lumbar. También quinta raíz lumbar.
L5-S1	Quinta vértebra lumbar y primera vértebra sacra.
LDPE	Low density polyethylene (polietileno de baja densidad).
MA	Massachusetts. Estado de los EEUU.

mg	Unidad de medida. Miligramos.
mg L⁻¹	Unidad de medida. Miligramos por litro a la -1.
mL	Unidad de medida. Mililitros.
Mn	Manganeso.
mm²	Unidad de superficie. Milímetros al cuadrado.
mm	Unidad de medida. Milímetros.
Mo	Molibdeno.
MS	Espectrómetro de masas.
N	Nitrógeno.
NHC	Número de historia clínica.
Ni	Níquel.
ng L⁻¹	Unidad de medida. Nanogramos por litro a la -1.
NY	Nueva York. Estado de los EEUU.
O	Oxígeno.
PEEK	Polieteretercetona.
pg L⁻¹	Unidad de medida. Picogramos por litro a la -1.
pg mL⁻¹	Unidad de medida. Picogramos por mililitro a la -1.
PLIF	Posterior lumbar interbody fusion (fusión lumbar intersomática posterior).
ppb	Unidad de medida. Partes por billón.
RM	Resonancia magnética.
RX	Radiografía.
S1	Primera vértebra sacra. También primera raíz sacra.
⁴⁷Ti	Isótopo Titanio 47.
T12-L1	Decimosegunda vértebra torácica y primera vértebra lumbar.
TAC	Tomografía axial computarizada.
Ti	Titanio.
Ti6Al4V	Aleación Ti6, Aluminio4 y Vanadio.
TLIF	Transforaminal lumbar interbody fusion (fusión lumbar intersomática transforaminal).
TN	Tennessee. Estado de los EEUU.
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α .
μL	Unidad de medida. Microlitro.
V	Vanadio.
Vs	Versus.
W	Wolframio.
WA	Washington. Estado de los EEUU.

1. Introducción. 25.
 - 1.1. Implantes metálicos en cirugía ortopédica. Comportamiento y efectos biológicos. 25.
 - 1.2. Instrumentación de la columna vertebral. 32.
 - 1.3. Métodos de determinación de los elementos ultratraza en fluidos biológicos. 35.
 - 1.3.1. Espectrometría de masas con fuente de plasma acoplado por inducción (ICP-MS). 36.
 - 1.3.2. Espectrometría de masas de alta resolución de doble enfoque con fuente de plasma acoplado por inducción (HR-ICP-MS). 38.
 - 1.3.3. Análisis por dilución isotópica. 40.
2. Estado actual del problema a estudio. 41.
3. Justificación del tema, hipótesis de trabajo y objetivos. 47.
 - 3.1. Justificación del tema. 47.
 - 3.2. Hipótesis de trabajo. 49.
 - 3.3. Objetivos. 50.
4. Material y métodos. 51.
 - 4.1. Tipo de estudio. 51.
 - 4.2. Selección de pacientes. 51.
 - 4.2.1. Grupo de casos. 51.
 - 4.2.2. Grupo de controles. 53.
 - 4.2.3. Criterios de inclusión. 53.
 - 4.2.4. Criterios de exclusión. 53.
 - 4.3. Selección de los implantes. 54.
 - 4.3.1. Composición de los tornillos CD-Horizon® Legacy™ de Medtronic. 55.
 - 4.3.2. Composición de los tornillos S4® de Braun-Aesculap. 55.
 - 4.3.3. Composición de los dispositivos intersomáticos Capstone™ de Medtronic. 56.
 - 4.3.4. Composición de los dispositivos intersomáticos Prospace® de Braun-Aesculap. 56.
 - 4.4. Protocolo de toma de muestras de sangre. 57.
 - 4.4.1. Condiciones ambientales. 57.
 - 4.4.2. Material empleado para la extracción. 58.
 - 4.4.3. Indumentaria del extractor. 58.
 - 4.4.4. Extracción de la muestra. 58.
 - 4.4.5. Envases utilizados para la recogida de muestras. 59.

- 4.4.6. Procesado, almacenamiento y transporte de la muestra. 60.
- 4.4.7. Preparación de la muestra de suero para su análisis. 60.
- 4.5. Análisis de la muestra. 61.
- 4.6. Valoración de la probabilidad de reintervención quirúrgica. 63.
- 4.7. Análisis estadístico de los resultados. 64.
- 4.8. Consideraciones éticas y legales. 64.
- 5. Resultados. 67.
 - 5.1. Análisis estadístico descriptivo. 67.
 - 5.1.1. Análisis estadístico descriptivo de los pacientes a estudio. 67.
 - 5.1.1.1. Distribución del grupo de casos a estudio por edad. 67.
 - 5.1.1.2. Distribución del grupo de casos a estudio por sexo. 70.
 - 5.1.1.3. Distribución del grupo de casos a estudio por edad en función del sexo. 71.
 - 5.1.1.4. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio. 72.
 - 5.1.1.5. Distribución del grupo de casos a estudio en función del nivel vertebral intervenido. 74.
 - 5.1.1.6. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio y el nivel vertebral intervenido. 75.
 - 5.1.1.7. Distribución del grupo de casos a estudio en función del tipo de cirugía realizada. 78.
 - 5.1.1.8. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio y del tipo de cirugía. 80.
 - 5.1.1.9. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio, del tipo de cirugía y los niveles instrumentados. 82.
 - 5.1.1.10. Características de las variables por paciente del grupo de casos a estudio. 85.
 - 5.1.2. Análisis estadístico descriptivo del grupo de controles del estudio. 87.
 - 5.1.3. Análisis estadístico descriptivo del nivel de titanio en sangre. 87.
 - 5.1.4. Análisis estadístico descriptivo de las reintervenciones. 90.
 - 5.2. Análisis estadístico inferencial. 92.
 - 5.2.1. Pruebas de normalidad. 93.
 - 5.2.1.1. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas. 93.
 - 5.2.1.2. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el sexo. 94.
 - 5.2.1.3. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con la edad. 94.
 - 5.2.1.4. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el diagnóstico preoperatorio. 95.
 - 5.2.1.5. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el nivel instrumentado. 97.

- 5.2.1.6. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el tipo de cirugía realizado. 97.
- 5.2.1.7. Resumen de las pruebas de normalidad de las variables cuantitativas. 99.
- 5.2.2. Contraste de hipótesis. 99.
 - 5.2.2.1. Pruebas de independencia. 99.
 - 5.2.2.1.a. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable diagnóstico preoperatorio. 100.
 - 5.2.2.1.b. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable nivel instrumentado. 101.
 - 5.2.2.1.c. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable tipo de cirugía. 101.
 - 5.2.2.1.d. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable sexo de los pacientes. 104.
 - 5.2.2.1.e. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable diagnóstico preoperatorio. 105.
 - 5.2.2.1.f. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable nivel instrumentado. 106.
 - 5.2.2.1.g. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable tipo de cirugía. 108.
 - 5.2.2.1.h. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable sexo de los pacientes. 110.
 - 5.2.2.1.i. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable diagnóstico preoperatorio. 112.
 - 5.2.2.1.j. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable nivel instrumentado. 113.
 - 5.2.2.1.k. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable tipo de cirugía. 114.
 - 5.2.2.1.l. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable sexo de los pacientes. 117.
 - 5.2.2.1.m. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable recirugía a los 5 años. 119.
 - 5.2.2.1.n. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable recirugía a los 5 años. 120.
 - 5.2.2.1.ñ. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable recirugía a los 5 años. 122.
 - 5.2.2.2. Pruebas de relación. 123.
 - 5.2.2.2.a. Niveles de titanio postcirugía y precirugía. 123.

- 5.2.2.2.b. Niveles de titanio postcirugía y precirugía según sexo. 124.
- 5.2.2.2.c. Estudio de correlación entre variables. 125.
- 5.3. Análisis de los resultados del estudio. 127.
- 6. Discusión. 131.
 - 6.1. Situación actual en la literatura de la liberación de titanio en pacientes operados de patología ortopédica utilizando implantes metálicos y su relación con los hallazgos de este estudio. 134.
 - 6.2. Limitaciones del estudio. 146.
 - 6.3. Líneas futuras de investigación. 148.
- 7. Conclusiones. 149.
- 8. Bibliografía. 151.
- 9. Anexos. 169.
 - 9.1. Anexo I. Documento de consentimiento informado de inclusión en el estudio. 171.
 - 9.2. Anexo II. Documento de consentimiento informado para instrumentación de columna y artrodesis vertebral. 173.
 - 9.3. Anexo III. Documento de petición de muestra de sangre. 175.

Introducción

1.1. Implantes metálicos en cirugía ortopédica. Comportamiento y efectos biológicos.

La inquietud sobre los efectos de las partículas liberadas desde los implantes ortopédicos ha ido incrementándose en los últimos años, según se ha ido constatando su existencia, y se ha ido profundizando en el conocimiento de los mecanismos de liberación de las partículas metálicas desde los implantes y sus posibles efectos sobre el organismo. Esto, junto con el uso cada vez más extendido de los implantes ortopédicos, ha comenzado a ser un motivo de preocupación por la posible liberación de sus metales integrantes y las consiguientes complicaciones sistémicas que puedan provocar.

Actualmente la mayor parte de los implantes metálicos utilizados en el campo de la cirugía ortopédica y traumatología están fabricadas en aleaciones de cromo-cobalto o en aleaciones de titanio [1-3]. Inicialmente se emplearon estas aleaciones por sus propiedades físico-químicas, resistencia a la corrosión y biocompatibilidad [4]. La aleación más utilizada es la Ti6Al4V, aunque también puede contener hierro (Fe), nitrógeno (N), oxígeno (O), carbono (C) e hidrógeno (H), en diferentes proporciones. Como principales ventajas presenta su elevada elasticidad (evita la lisis por transmisión de cargas adecuada), alta resistencia a la corrosión, menor citotoxicidad que el níquel y el cobalto, menor respuesta inmune y es la aleación metálica con menor riesgo de infección. Uno de sus principales inconvenientes es su escasa resistencia a la fricción, lo que hace que estas aleaciones no sean las adecuadas en aquellas zonas de movilidad de las

artroplastias [5]. En el caso de las aleaciones de titanio, se suponían resistentes a la biocorrosión, pero se ha observado que esto no es así, encontrándose partículas de titanio en los tejidos circundantes y en los fluidos biológicos de los pacientes sometidos a cirugía con implantes fabricados con dicha aleación, secundarios tanto a desgaste como a corrosión *in vivo* [6, 7].

Para evaluar la biocompatibilidad de los materiales implantados (cómo responde un organismo vivo ante él) se utilizan ensayos *in vitro* e *in vivo* [8]:

- Ensayos *in vitro*: Cultivos celulares, ensayos de mutagénesis y carcinogénesis.
- Ensayos *in vivo*: Ensayos de hemólisis, implantes tisulares, pruebas de irritación cutáneo-mucosa, ensayos de sensibilización, test inmunológicos, de irritación ocular, de toxicidad general, de pirogénesis y de histoquímica enzimática.

Los ensayos más utilizados son los cultivos celulares y los ensayos de implantes tisulares [8].

Siempre que se implanta un biomaterial en un organismo se produce una lesión en un tejido vivo y, como consecuencia, se produce una respuesta de éste a la agresión. En primer lugar se producirá una fase de inflamación, que se sigue por una fase de reparación y una fase final de cicatrización.

La presencia de un implante prolonga la fase de inflamación y reparación, con predominio de la actividad de macrófagos y fibroblastos, estabilizándose entre las cuatro y las ocho semanas. La fibrosis producida por el implante del biomaterial puede ser mayor a la esperada por los estudios *in vitro*, con una reacción aguda más extensa y duradera que progresa a la cronicidad, formándose una cápsula fibrosa en torno al implante, que puede tardar meses en estabilizarse. O por el contrario, puede suceder que la respuesta inflamatoria sea menor de la esperada y el proceso de reparación suceda en poco tiempo, pero que por la corrosión, degradación y abrasión a largo plazo, se produzca un estímulo persistente dando como resultado una inflamación crónica. Finalmente generará un granuloma de cuerpo extraño con dolor y edema crónicos.

La interacción entre el biomaterial implantado y el organismo provoca reacciones locales y sistémicas en respuesta a su implantación. En función de la forma en la que interaccionan con los tejidos se pueden clasificar como [5]:

- **Biotolerables:** El hueso nuevo se forma a distancia y una capa de tejido conectivo separa el implante del hueso. Ejemplos de biomateriales biotolerables son el cemento óseo, el acero inoxidable, el titanio, aleaciones de cromo-cobalto, polietileno...
- **Bioinertes:** El hueso establece contacto directamente con ellos, como la alúmina, una cerámica de óxido de aluminio, y el circonio.
- **Bioactivos:** Tienen actividad biológica osteoconductora y osteoinductora, actuando como un andamiaje para el crecimiento del hueso, favoreciéndolo y estimulándolo, que es capaz de establecer enlaces fisicoquímicos con él. Los ejemplos más clásicos son los fosfatos cálcicos, hidroxiapatita, ácido poliglicólico y ácido poliláctico.

A pesar de todas las características de biocompatibilidad y biotolerabilidad que cumplen el titanio metálico y sus aleaciones, estudios recientes han demostrado la presencia de niveles elevados del mismo y de otros iones metálicos (como el cromo, el cobalto y el níquel) en los tejidos periimplante y en los fluidos biológicos de pacientes portadores de prótesis de rodilla y de cadera [1, 9-14]. Aunque todavía existen pocos estudios publicados, también existen evidencias de la presencia de iones metálicos, como el cromo, el níquel y el titanio, en los fluidos y tejidos circundantes de los individuos sometidos a operaciones de artrodesis vertebral [15-18]. En ambos casos, las concentraciones observadas son superiores a las de los individuos control, aunque presentan niveles de ultratrazas (ng L^{-1}). Sin embargo, dado que la tendencia actual es que las prótesis implantadas sean cada vez más duraderas, la liberación en pequeñas cantidades, pero continuada, de iones metálicos a los distintos fluidos biológicos podría tener un efecto relevante sobre la salud.

Sin embargo, poco se sabe de su transporte y de sus reacciones a nivel celular puesto que las concentraciones circulantes son muy bajas y su cuantificación requiere de aparatos de gran precisión.

Paralelamente, hoy en día se encuentra bien establecido el hecho de que el efecto de un metal en los seres vivos depende no sólo de la concentración del mismo, sino también de su forma química, que determina que éste pueda alcanzar el sistema circulatorio, siendo transportado por todo el cuerpo en busca de órganos específicos donde depositarse, con el riesgo de producir una reacción tóxica o, por otro lado, interferir en el metabolismo de otro elemento. En este sentido, la presencia de biomoléculas (por ejemplo proteínas) en los fluidos biológicos que rodean al inserto metálico puede influir de forma decisiva en la corrosión y posterior liberación de metales de la superficie del implante. Dichas proteínas pueden, en algunos casos, enlazar químicamente a los iones metálicos liberados, transportándolos a través del torrente circulatorio hasta un posible órgano receptor donde, si no se excreta, se acumulará biológicamente con los consiguientes efectos adversos para la salud [14, 19-23]. Por lo tanto, es importante conocer a qué biomoléculas se encuentra asociado ya que condicionarán su transporte y metabolismo (“especiación elemental”).

Por otro lado, las partículas que se generan por los diferentes mecanismos de desgaste pueden tener diferentes composiciones, estructura cristalina, tamaño y forma, que condicionarán una actividad biológica diferente [24-30]. Se considera que las nanopartículas son más peligrosas que las partículas de mayor tamaño, ya que penetran más fácilmente en las células y son más reactivas, con una superficie mayor en relación a su volumen [31-33]. Los estudios que se han hecho en los tejidos alrededor de prótesis de cadera y de rodilla fallidas revelan que la mayor parte de las partículas son de tamaño submicrométrico [14, 34-35].

Los estudios y las publicaciones de casos con implantes de titanio aflojados o fallidos revelan un rango amplio de efectos adversos atribuibles a este metal, cuando se pensaba que era biológicamente inerte. Así, se ha asociado con inflamación, dolor, citotoxicidad, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, genotoxicidad, carcinogénesis y fracaso de los implantes [7, 36-43]. El efecto biológico del titanio que más se ha estudiado ha sido sobre las células óseas, tanto sobre los osteoblastos como sobre los osteoclastos [29, 40, 44, 45]. La liberación de partículas de titanio favorecen la producción local de citocinas (interleuquina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)),

desencadenan la activación de la cascada inflamatoria y producen una alteración del equilibrio entre la función de ambas estirpes celulares, favoreciendo un predominio de la actividad osteoclástica que provoca pérdida de hueso, osteolisis y aflojamiento del implante [8, 28, 43, 46-50]. En estudios con diversos biomateriales se ha observado que la actividad osteoclástica de resorción fue significativamente más extensa en presencia de partículas metálicas. También se ha observado que las partículas de titanio suprimen los niveles de procolágeno mRNA en las células osteoblásticas, lo que sugiere que produce una disminución de la formación de hueso, además de incrementar la resorción ósea [46].

La reacción inflamatoria local es diferente según el tipo de metal implicado y la concentración del mismo. *In vitro* se ha observado que las partículas de acero inoxidable, titanio, cromo, cobalto y molibdeno a altas dosis son tóxicas, alterando la actividad fagocítica de los monocitos e induciendo muerte celular, mientras que la aleación de titanio, aluminio y vanadio no afectaba a la viabilidad celular. En dosis más bajas, no tóxicas, las partículas metálicas producen inhibición osteoblástica y estimulación de los macrófagos, que a su vez liberan mediadores celulares, sustancias proinflamatorias y citocinas que favorecen la resorción (IL-1, IL-6, TNF, prostaglandina-E2 (PG-E2) [51].

Una de las principales preocupaciones de la liberación de partículas e iones metálicos a partir de los implantes ortopédicos es su posible repercusión sistémica. Como productos de desecho, estas partículas metálicas producidas por desgaste o corrosión de los implantes, son fagocitadas por los macrófagos y por vía linfática se pueden distribuir a otros órganos y tejidos [14, 52]. Las partículas de desgaste se han podido encontrar en el tejido y líquido sinovial, en tejido periprotésico, y a distancia en orina, ganglios linfáticos, sangre, hígado, bazo y médula ósea [53, 54]. El reducido tamaño de las nanopartículas metálicas y el hecho de encontrarse en forma ionizada hace que se piense que su diseminación por vía hematogena pueda producirse también. Los iones de titanio se unen a la transferrina en el suero, lo que permite que se pueda transportar a diferentes partes del organismo [13, 55-58]. El complejo transferrina-titanio puede penetrar en las células, aunque su destino y cómo realiza su efecto sobre

ellas todavía se desconoce [59, 60]. Por otro lado, los implantes de titanio también son una fuente de iones de titanio que se pueden combinar con moléculas de agua (H₂O), o con un anión para formar un óxido, un hidróxido o una sal inorgánica, y circular por los fluidos corporales hasta tejidos y órganos alejados del implante [43, 61-64].

Se ha relacionado a los iones metálicos y a las partículas metálicas de desecho de los implantes con diferentes patologías sistémicas.

Los derivados del cromo resultan tóxicos provocando alteración de la función hepática, lesiones hepáticas potencialmente severas, necrosis hepatocelular y riesgo de coagulación intravascular diseminada. Su eliminación por el riñón se relaciona con la inducción de necrosis tubular y lesión de células intersticiales [8].

Los depósitos de aluminio en el cerebro se han relacionado, a largo plazo, con la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. La degeneración retiniana también ha sido descrita en modelos experimentales como consecuencia de elevadas concentraciones de aluminio, cobalto y níquel. La exposición crónica al aluminio también se ha relacionado con osteomalacia, fracturas patológicas, disminución del remodelado óseo y miopatía [46, 65-67].

Se han descrito también los efectos cardiotoxicos del cobalto, fundamentalmente miocardiopatía y alteración de la función ventricular izquierda. La exposición prolongada a este metal también se ha relacionado con la aparición de bocio y mixedema, al producir hipotiroidismo por inhibición de la enzima tirosina-yodasa [68].

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. Estos estudios sugieren también un efecto teratogénico del cromo, cobalto, níquel, vanadio y aluminio [8, 67].

La prevalencia de reacciones de hipersensibilidad cutánea en pacientes con un implante metálico es de aproximadamente un 25%, mientras que la prevalencia de las mismas en portadores de un implante protésico metal-metal con aflojamiento aséptico es del 60%. Las reacciones cutáneas más frecuentes son dermatitis, urticaria y vasculitis [69]. La dermatitis de contacto se produce por una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, de tipo tardío mediada por células. Para que un metal produzca hipersensibilización debe estar en estado ionizado (disolución, corrosión o galvanismo), ya que en estado elemental no produce reacción. La ionización se favorece con el contacto del metal con los fluidos biológicos. Los metales, cuando entran en el organismo se ionizan y se vuelven inestables, y para reestablecer su estabilidad se ligan a proteínas. En general, esto no tiene ningún efecto en las personas, salvo en aquellas en las que hay una susceptibilidad, en la que su sistema inmune puede reconocer la unión proteína-metal como una sustancia extraña (antígeno) y reaccionar frente a ella, desencadenando la cascada de activación del sistema inmunológico [71, 72]. El metal que provoca con mayor frecuencia reacciones de hipersensibilidad es el níquel.

Se ha sugerido que las concentraciones elevadas en suero de partículas metálicas podrían tener un efecto carcinogénico, pero no hay evidencia científica sobre ello. En cultivos celulares el cromo, el cobalto, el níquel, el aluminio y el titanio en forma iónica han demostrado tener actividad mutagénica sobre las células [73]. La *International Agency for Research on Cancer* clasifica el cromo (VI) y el níquel (II) como carcinogénicos, el níquel en su forma inactiva y el cobalto soluble como posibles carcinógenos, y el cromo inactivo y el cromo (III) como no clasificables [8]. Lo que está claro es que los metales pueden penetrar en las células y llegar hasta el núcleo celular y desencadenar cambios en la estructura del ADN. Lo que no se conoce es la cantidad necesaria para provocar estos cambios. Hay estudios que han demostrado una incidencia superior, respecto a la población general, de alteraciones cromosómicas en pacientes sometidos a cirugías de recambio protésico [53, 70]. Su forma de actuar sobre las células y enzimas reparadoras puede ser por acción directa o indirecta. Por acción directa producen la ruptura de la cadena de ADN, a través de la unión del metal al ADN y la alteración de la expresión genética e iniciación del ciclo redox

(reducción-oxidación). De forma indirecta lo harían interfiriendo con la reparación del ADN mediante reacciones oxidativas [46, 65, 74, 75].

La exposición a nanopartículas de dióxido de titanio se ha relacionado con cuadros de inflamación cardíaca, daño cerebral, fallos de la memoria de reconocimiento espacial y de las capacidades de aprendizaje en ratones [76-80]. Por otro lado, el titanio es un metal activo redox que puede participar en reacciones químicas que inducen estrés oxidativo celular, el cual se ha relacionado con la aparición de patologías degenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer [74, 75].

1.2. Instrumentación de la columna vertebral.

La instrumentación de columna vertebral es, desde la descripción del implante de Harrington, pasando por el sistema de Luque, el marco de Hartschill o el sistema CD de fijación segmentaria, el tratamiento de elección de la deformidad grave de columna (desequilibrio sagital, escoliosis), de la inestabilidad (fracturas, espondilolistesis, infección, neoplasia) y de la patología degenerativa del raquis (discopatía degenerativa, estenosis de canal) (Fig. 1-8) [15, 81-98].

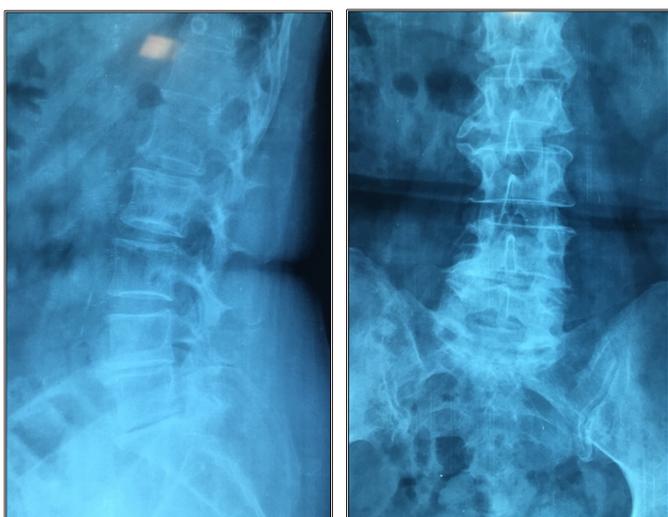


Fig. 1. Radiografía lateral y anteroposterior en un paciente con discopatía degenerativa L4-L5 y L5-S1.



Fig. 2. RM sagital potenciada en T2 de columna lumbar. Discopatía L4-L5.



Fig. 3. RM sagital potenciada en T2 de columna lumbar. Discopatía múltiple.



Fig. 4. Severa hipertrofia de apófisis articulares lumbares provocando severa estenosis de canal lateral y foraminal.

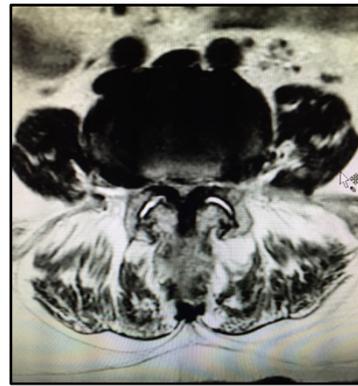


Fig. 5. RM mostrando una estenosis del canal L4-L5 severa.



Fig. 6. Espondilólisis. Perrito degollado de Lachapelle.



Fig. 7. Espondilolistesis L4-L5.



Fig. 8. Espondiloptosis L5.

Existe una gran variedad de implantes en el mercado, pero si bien antiguamente estaban fabricados en acero inoxidable, ahora lo están en aleaciones de titanio o de cromo-cobalto. Aunque estas instrumentaciones sólo son necesarias hasta que se consigue la artrodesis, la mayor parte de ellas no se retiran. De hecho, los análisis de supervivencia revelan que más del 80% se mantienen tras 10 años de la cirugía, lo que provoca una exposición prolongada a los metales [99].

La degradación y la corrosión de los implantes metálicos afecta a todos los tipos de instrumentaciones y de aleaciones utilizadas en los últimos 40 años [100-105]. La corrosión, aunque es un proceso lento, es progresivo, y puede producir el aflojamiento mecánico del implante, así como la liberación y la diseminación de partículas metálicas con efectos adversos en el paciente [106]. En general, la producción de partículas metálicas de desgaste se ha relacionado con la modularidad de los implantes [107]. Además, la propia localización del implante

puede determinar que la corrosión genere otras complicaciones locales, como la aparición de clínica neurológica tardía (radiculopatía, paraparesia) [102, 108, 109].

Existen tres opciones de artrodesis vertebral, sin haber demostrado ninguna que sea mejor que las otras, que pueden realizarse por vía abierta convencional o por un abordaje mínimamente invasivo:

- Fusión lumbar posterolateral, con la colocación de tornillos transpediculares, barras y tuercas de bloqueo, aportando injerto óseo en las articulaciones facetarias, e intertransverso.
- Fusión lumbar intersomática posterior (PLIF), con la utilización de tornillos transpediculares, barras y tuercas de bloqueo y la colocación de dispositivos intervertebrales de diversos materiales (titanio, PEEK, injerto óseo) a través del espacio interlaminar posterior, teniendo que separar las estructuras neurales para acceder al disco vertebral.
- Fusión lumbar intersomática transforaminal (TLIF), que también utiliza tornillos transpediculares, barras y tuercas de bloqueo, y la colocación de dispositivos intersomáticos de los mismos materiales, pero con un abordaje a través del agujero intervertebral, al que se accede resecaando parte de las apófisis articulares.

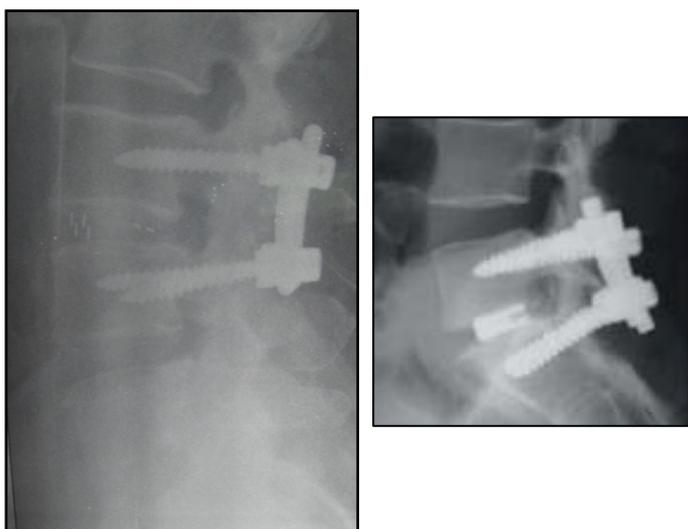


Fig. 9. Radiografía lateral de una artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK (izqda) y de titanio (dcha).

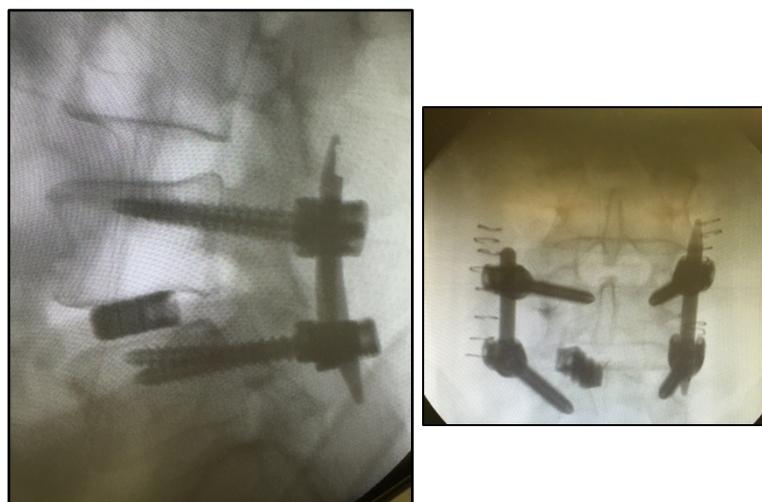


Fig. 10. Artrodesis circunferencial mínimamente invasiva L4-L5 monoportal derecha con implante intersomático de titanio.

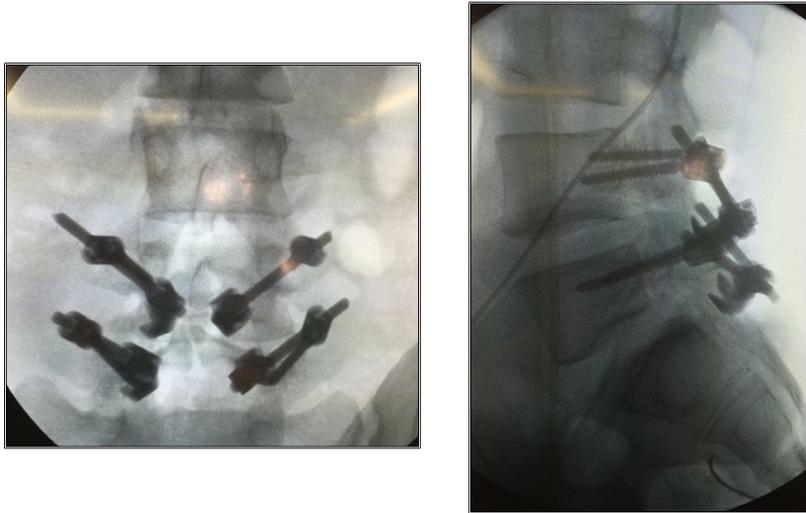


Fig. 11. Control radiográfico intraoperatorio de una reparación in situ de un caso poco frecuente de una espondilólisis a dos niveles (L4 y L5) en un paciente de 15 años.

Se postula una mayor estabilización con la artrodesis circunferencial respecto a la posterior o anterior usadas de forma independiente. Por tanto, las cajas intersomáticas asociadas a la instrumentación posterior parecen ser la combinación ideal desde el punto de vista biomecánico y, por tanto, pudiendo alcanzar una mayor tasa de fusión al aumentar la estabilidad de la fijación interna. Este aumento en la estabilidad va a provocar un menor sufrimiento de los implantes, con una liberación teóricamente menor de sus componentes en forma de partículas al torrente sanguíneo, con los beneficios que ello supone [15, 81-98, 110].

1.3. Métodos de determinación de los elementos ultratraza en fluidos biológicos.

Los elementos ultratraza son aquellos que se encuentran presentes en el organismo humano en una proporción menor del 0,01% del total, a unas concentraciones de ng L^{-1} . Pueden ser necesarios para el correcto funcionamiento del organismo, o ser tóxicos para él. La detección analítica de estos elementos en el organismo permite detectar enfermedades por acumulación o defecto de los mismos, detectar una exposición reciente o continua a él y realizar estudios metabólicos. Generalmente las muestras que se utilizan son los fluidos biológicos, por ser los más sencillos de obtener y de ellos, la sangre, el suero y la orina [111]. Es interesante conocer los valores de referencia de los elementos traza y ultratraza en los fluidos biológicos ya que nos pueden dar información sobre el estado de salud del individuo [112].

Para la detección en los fluidos biológicos de los elementos metálicos es fundamental que las muestras que se tomen reflejen de la forma más exacta posible el contenido real, teniendo especial precaución en la toma de la muestra y en su procesamiento, ya que pequeñas contaminaciones alterarán por completo el resultado [113]. Por ello se deben establecer protocolos para la recogida de las muestras y su manipulación, donde todas las posibles fuentes de contaminación hayan sido contempladas.

El análisis de las partículas metálicas se suele llevar a cabo en sangre total, en suero o en orina. En el suero se analizan aquellos metales que son transportados por la sangre y lo hacen ligados a proteínas, como el aluminio, el cobre, etc. La concentración de estos metales en suero y en sangre total son similares. Los elementos que se determinan en sangre total son aquellos que se concentran en la fracción de hematíes. Para las determinaciones en orina se recomienda el análisis de orina de primera hora de la mañana al encontrarse los analitos más concentrados. Se suelen normalizar los resultados con el nivel de creatinina [114].

La composición compleja de las muestras en las que los elementos ultratraza se encuentran, con gran profusión de proteínas y altos contenidos salinos, sumado al amplio rango de concentraciones en el que se encuentran presentes, hacen que su determinación exacta sea difícil, requiriendo técnicas muy complejas y sensibles para detectarlas. Actualmente las técnicas más aceptadas son las espectroscópicas. Son de dos tipos, la espectrometría de absorción atómica con horno de grafito (ETAAS) y la espectrometría de masas con fuente de plasma acoplado por inducción (ICP-MS). La segunda es la más moderna y la más empleada [115].

1.3.1. Espectrometría de masas con fuente de plasma acoplado por inducción (ICP-MS).

La aparición de la espectrometría de masas a principios de los años 80 del siglo pasado, ha supuesto un avance muy importante dentro del campo de la química analítica, ya que ha permitido análisis rápidos y con volúmenes pequeños de

muestra (fundamental en muestras biológicas) con un intervalo de amplitud de detección grande (de 6 a 8 órdenes de magnitud).

Los espectrómetros de masas elementales surgen del acoplamiento de una fuente de ionización de plasma acoplado por inducción (ICP) y un espectrómetro de masas (MS). Este último es un dispositivo que permite analizar con gran precisión la composición de diferentes elementos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación entre masa y carga. Puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto, o para determinar el contenido isotópico de diferentes elementos en un mismo compuesto.

Sus límites de detección, para cerca de 50 elementos, se encuentran en el intervalo de 0,01 a 0,1 $\mu\text{g L}^{-1}$, llegando a ng L^{-1} para algunos de ellos. Una característica única frente a otras técnicas es su capacidad de medir isótopos distintos de un mismo elemento y llevar a cabo medidas de relaciones isotópicas. Los espectros de masa que se obtienen son de fácil interpretación. Sin embargo, como inconveniente presenta el alto coste que supone [116, 117]. Por otro lado, no permite contenidos salinos por encima del 0,2%, lo que obliga a realizar diluciones de la muestra y/o a utilizar métodos complementarios de tratamiento previo de la misma. Además es una técnica que sufre interferencias por los compuestos orgánicos de las matrices biológicas en las que se haya inmerso el analito, además de las provocadas por el elevado contenido salino [118].

Las interferencias que puede sufrir esta técnica son de dos tipos, espectrales y no espectrales o de matriz:

- Interferencias espectrales: Originadas por iones atómicos (interferencias isobáricas) o por iones poliatómicos (interferencias poliatómicas) con la misma masa nominal que la del analito. Esto provoca que las dos señales se sumen, de tal forma que a la señal del ion analito se suma la señal del ion interferente, produciendo un exceso de señal. Las interferencias poliatómicas surgen de las combinaciones entre iones producidos en el gas del plasma, los gases atmosféricos, el disolvente o los elementos mayoritarios de la matriz

de la muestra (oxígeno, hidrógeno, carbono, sodio, fósforo, azufre, cloro, potasio y calcio) [119].

- Interferencias no espectrales o de matriz: Se deben a la propia matriz en la que se encuentra el analito. Estas interferencias provocan disminuciones o incrementos en la señal analítica debido a alteraciones en el sistema de nebulización, en el grado de ionización del analito o bien en el grado de extracción de los iones [120].

1.3.2. Espectrometría de masas de alta resolución de doble enfoque con fuente de plasma acoplado por inducción (HR-ICP-MS).

Este tipo de instrumentos buscan eliminar las interferencias comentadas previamente. Para ello combinan un sector magnético y un sector electrostático (por lo que también se llaman de doble enfoque). Al combinar ambos sectores se consigue la separación por la relación masa-carga de los iones. Existen diseños diferentes, pero la mayoría utilizan la geometría de Nier-Johnson.

Mediante el empleo de estos HR-ICP-MS se pueden alcanzar poderes de resolución muy elevados en comparación con los equipos más convencionales de cuadrupolo, que tiene un poder de resolución de 300, cuando con los sistemas de alta resolución se puede alcanzar un poder de resolución de 10000. El poder de resolución (R) en un espectrómetro de masas se define por la fórmula $R=m/\Delta m$, siendo Δm la diferencia de masa necesaria entre dos picos adyacentes de intensidad similar ($m, m \pm \Delta m$) para obtener un valle del 10% de la máxima intensidad. Si la intensidad de picos es muy diferente, Δm se calcula como la anchura del pico, de un pico libre de interferencias, medida al 5% de su anchura [57, 120].

En estos equipos se puede variar la resolución cambiando la anchura de las rendijas de entrada y de salida. Cuando las rendijas están completamente abiertas R se acerca a los valores esperables para un cuadrupolo (300-500), mientras que si se cierran, R puede llegar a 10000, o valores incluso superiores en los equipos de la última generación. Sin embargo, todo incremento en la

resolución espectral está asociado a una pérdida de sensibilidad, de modo que para determinadas aplicaciones analíticas (como la especiación metálica), la sensibilidad no siempre está garantizada [13].

Los espectrómetros de masa con la configuración de doble enfoque se construyeron en los años 30 para la determinación de masas atómicas. La configuración de Mattauch y Herzog fue la primera en conseguir el doble enfoque simultáneo en todas las relaciones masa/carga. Más tarde, Nier y Roberts utilizaron un espectrómetro de masas que proporcionaba un enfoque direccional de primer y segundo orden en todas las masas empleando un sector electrostático de 90° y un sector magnético a 60° en serie [121]. Este diseño recibe el nombre de geometría Nier-Johnson y es empleado en equipos multicolectores. En equipos de doble enfoque de un solo colector, la geometría empleada es Nier-Johnson inversa, en la que el sector magnético se coloca delante del sector electrostático. Esto se debe a que esta geometría minimiza los efectos de colisión que conducen a unos niveles de ruido elevados así como a una disminución de la sensibilidad.

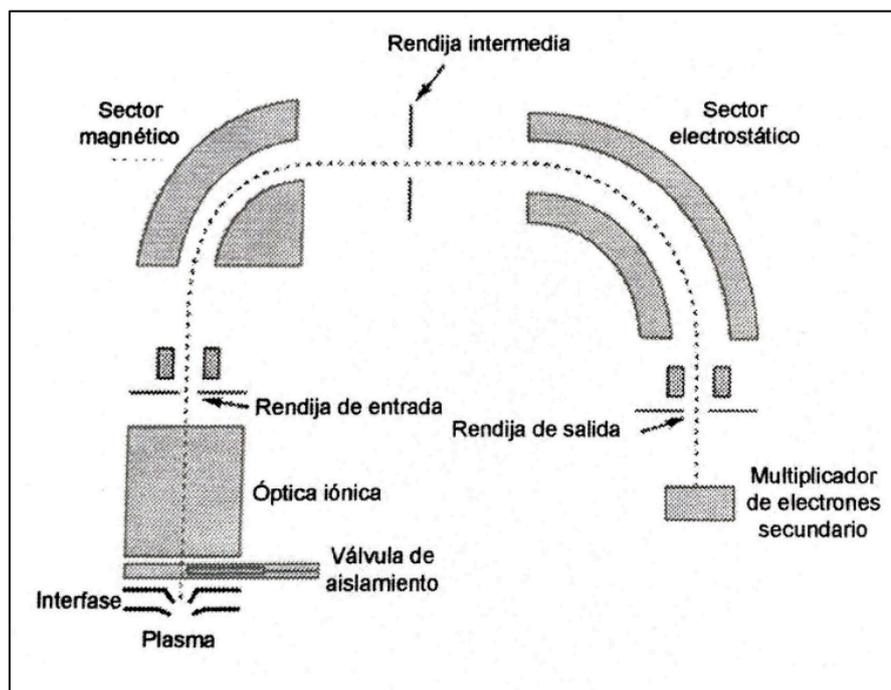


Fig. 12. Esquema de un espectrómetro de masas de alta resolución con geometría de Nier-Johnson inversa.

Los iones son acelerados desde la interfase (unos pocos kV) hacia la región del imán (analizador electromagnético). El campo magnético provoca que los iones sean enfocados con diferentes ángulos hacia la rendija intermedia en función de su energía cinética y de su masa. En el analizador electrostático, dispersivo únicamente en lo que se refiere a la energía del ion, focaliza todos los iones desde la rendija intermedia a la rendija de salida donde se encuentra el detector de iones secundarios.

1.3.3. Análisis por dilución isotópica.

El análisis de dilución isotópica es un método para determinar la cantidad de sustancias químicas en una muestra. Simplificando el proceso, consiste en la adición de cantidades conocidas de una sustancia isotópicamente enriquecida a la muestra a analizar. Por tanto, se basa en que la mezcla de una solución con una cantidad conocida de un isótopo con la muestra diluye el enriquecimiento isotópico del estándar. La dilución isotópica se clasifica como un método de estandarización interna porque el estándar (forma del analito enriquecida isotópicamente) es añadido directamente a la muestra. Además, emplea relaciones entre señales en vez de intensidad de señales como los métodos tradicionales. Actualmente se considera entre los métodos de medición química de mayor calidad metrológica [13, 57, 120, 122].

Este tipo de análisis presenta varias ventajas [122]:

- No existe ningún parámetro que se relacione con la sensibilidad instrumental.
- La determinación se puede realizar, en la mayoría de los casos, con una elevada exactitud y precisión usando un espectrómetro de masas.
- La ventaja fundamental consiste en que una vez alcanzada la homogeneización entre la solución isotópicamente enriquecida añadida y la muestra, la relación isotópica se mantiene constante y, por tanto, cualquier pérdida de analito de la mezcla no va a tener influencia en el resultado final.

Estado actual del problema a estudio

La inquietud sobre los efectos de las partículas liberadas desde los implantes ortopédicos ha ido incrementándose en los últimos años según se ha ido constatando su existencia y se ha ido profundizando en el conocimiento de los mecanismos de liberación de las partículas metálicas desde los implantes y sus posibles efectos sobre el organismo.

En el ámbito de la cirugía ortopédica se han publicado numerosos estudios dedicados a demostrar la existencia de niveles aumentados de metales (fundamentalmente cromo, cobalto, níquel y titanio) en la sangre de pacientes operados a los que se les ha implantado cualquier dispositivo de origen metálico. Sobre todo, éstos se han llevado a cabo en pacientes que han necesitado una cirugía de reemplazo articular, generalmente prótesis de cadera y de rodilla, dada la frecuencia con la que se practican. También se ha estudiado en pacientes operados con placas o clavos intramedulares para tratar fracturas y, en mucha menor medida, en pacientes tratados quirúrgicamente por patologías de la columna vertebral.

En estos trabajos está bien reconocido que se produce un paso de partículas metálicas desde los implantes a los tejidos circundantes y a los fluidos corporales, habiéndose detectado un aumento de los niveles de cromo, cobalto y titanio con respecto a los niveles basales o frente a grupos control, en el caso de artroplastias totales de cadera y de rodilla, y de osteosíntesis con clavos intramedulares o placas [1, 10, 13, 57, 64, 120, 123-145]. Se ha planteado extensamente su monitorización para identificar precozmente los fallos de estos

implantes protésicos, pero es difícil establecer los puntos de corte que nos indiquen qué implante va a fracasar y cuál no.

Se han intentado definir los niveles basales normales de concentración de titanio en sangre, sugiriéndose por algunos autores que serían inferiores a $2 \mu\text{g L}^{-1}$ [132]. Nuevo-Ordóñez, et al. en un estudio con un límite aproximado de detección de $0.05 \mu\text{g L}^{-1}$, establecieron los niveles promedio en $0.26 \mu\text{g L}^{-1}$ en un grupo control de 40 individuos no expuestos a implantes de titanio [13].

En el caso de las artroplastias de cadera, se han referido unos niveles de concentración de titanio en suero de aproximadamente $4 \mu\text{g L}^{-1}$ en la población portadora de una prótesis de cadera con par de fricción metal-polietileno con buen funcionamiento, y niveles mayores de $8 \mu\text{g L}^{-1}$ cuando los implantes estaban sujetos a aflojamiento o desgaste acelerado debido a la abrasión [106].

Los primeros trabajos publicados en el ámbito de la patología raquídea se centraron fundamentalmente en demostrar la existencia de desgaste y corrosión en los materiales metálicos (acero inoxidable, aleaciones de cromo-cobalto, aleaciones de titanio) implantados en la cirugía de columna, así como su papel potencial en la osteolisis y las reacciones a cuerpo extraño por la liberación de partículas metálicas, de forma similar a como ocurría en otros implantes ortopédicos utilizados en otras localizaciones [15, 18, 100, 101, 103, 106, 146-151].

Sin embargo, en el campo de la cirugía de columna vertebral está mucho menos estudiada la liberación de iones metálicos, donde apenas hay trabajos que la investiguen. Se ha estudiado más en pacientes operados para corrección de la deformidad en escoliosis del adolescente, y menos en pacientes intervenidos por patología degenerativa, probablemente por la posible relevancia de una exposición prolongada durante años a unos niveles elevados de partículas metálicas [3, 17, 18, 63, 152-156]. Se han encontrado productos metálicos procedentes de implantes metálicos en los tejidos paraespinales que los rodean [18, 61]. Al igual que en el caso de las cirugías de reemplazo articular y

osteosíntesis, se ha observado una distribución sistémica de las partículas y su depósito tras la cirugía de columna con implantes metálicos [153]. En las investigaciones en pacientes operados para corrección de una escoliosis de desarrollo temprano o de escoliosis idiopática del adolescente se ha referido un incremento de los niveles medios de titanio en suero [3, 153-156].

En los implantes metálicos fabricados en acero inoxidable se han encontrado niveles elevados de cromo y níquel en pacientes operados por patologías de la columna vertebral, fundamentalmente escoliosis, siendo mayores los niveles si existían signos radiográficos de osteolisis [14, 15].

En dos estudios prospectivos y longitudinales llevados a cabo por Cundy, et al. los niveles preoperatorios y postoperatorios de titanio y niobio que encontraron en suero eran diferentes ($p=0,0001$), y se produjo un incremento de 2,4 y 5,9 veces, respectivamente. Observaron que la concentración de titanio y niobio aumentaba de forma rápida y significativa durante la primera semana tras la cirugía, permaneciendo elevados hasta 12 meses [153, 154]. En otro estudio prospectivo observaron niveles de metales elevados en todas las muestras locales obtenidas del líquido de lavado de las heridas quirúrgicas, sangre del recuperador sanguíneo y del suero en el que se sumergieron las pestañas metálicas de los tornillos de reducción. Asimismo, refirieron unos niveles de metales elevados en suero en el postoperatorio, comparándolos con los niveles preoperatorios de referencia. Los niveles de metal que encontraron eran más altos en los líquidos procedentes de las muestras intraoperatorias que en las muestras postoperatorias. Cundy, et al. concluyeron que sus hallazgos se justificaban según la teoría de un fenómeno de aporte de los iones metálicos por contacto durante la intervención de artrodesis vertebral. Dicha teoría complementarí a las teorías existentes de que la liberación de los iones metálicos se produce durante una fase intermedia de desgaste y corrosión del implante metálico [155].

Lukina, et al. en un trabajo retrospectivo de evaluación de la utilización de una instrumentación de barra de crecimiento deslizante guiada de titanio para escoliosis de aparición precoz en niños, encontraron que el contenido de iones

de titanio y vanadio en sangre del 90% de los pacientes con un tipo de implante determinado (LSZ-4D) aumentaron en relación con el grupo de control 2,8 y 4 veces, respectivamente. También observaron que la media de los iones de titanio encontrados en los tejidos blandos adyacentes al implante deslizante eran unas 1500 veces mayores que en el grupo control. No encontraron diferencias significativas en los niveles de iones metálicos en sangre entre los pacientes con y sin complicaciones asociadas a metalosis. De acuerdo con sus hallazgos, recomiendan estudiar el uso de recubrimientos resistentes al desgaste en los dispositivos de crecimiento deslizante fabricados en aleaciones de titanio, o buscar el uso de una aleación o material diferente para su producción [3].

En un estudio prospectivo similar al de Lukina, et al. desarrollado por Yilgor, et al. estudiaron los niveles de iones metálicos en pacientes con escoliosis de inicio precoz en los que se usaron implantes que permiten el crecimiento, han referido niveles elevados de titanio mayores que en los controles en todos los grupos de casos, con una significación de $p < 0,001$ [156].

La mayor parte de las investigaciones y de los trabajos publicados en el ámbito de la patología de columna se han centrado en los pacientes con escoliosis de desarrollo precoz y en la escoliosis idiopática. Actualmente apenas hay estudios publicados que analicen el problema de la variación de las concentraciones de titanio en suero o sangre en pacientes adultos con una artrodesis vertebral por patología degenerativa de la columna, siendo además la mayoría de ellos realizados sobre cohortes retrospectivas.

Richardson, et al. y Kasai, et al. observaron que en el suero de pacientes a los que se les implantaban instrumentaciones vertebrales a dos o tres niveles se producía un incremento de los niveles de titanio, de 3,6 y 4 veces respectivamente sobre los niveles de referencia [17, 63]. Ipach, et al. demostraron unos incrementos medios de 2 a 3 veces en la concentración de titanio en pacientes con una media de cinco niveles fusionados [152].

En un estudio retrospectivo desarrollado por Richardson, et al. los autores encontraron unos niveles de titanio en suero significativamente superiores

($p < 0,001$) en los pacientes con implantes vertebrales de titanio (media, $2,6 \mu\text{g L}^{-1}$) con respecto a los observados en el grupo de control (media, $0,71 \mu\text{g L}^{-1}$). Observaron un aumento significativo en la concentración de titanio en suero en aquellos pacientes a los que se les había implantado un dispositivo intervertebral de titanio en comparación con aquellos a los que no ($p = 0,02$). No encontraron diferencias significativas en los niveles de titanio entre pacientes a los que se les había fusionado un segmento vertebral y aquellos en los que habían sido dos o más niveles los instrumentados, ni en función del número de tornillos instrumentados, ni en relación con el uso de un conector transversal o no ($p = 0,20$, $p = 0,108$, respectivamente). Aunque no fuesen estadísticamente significativos, si existe una tendencia a que los niveles sean más altos cuanto mayor es el número de segmentos involucrados en la artrodesis y, por tanto, mayor el número de tornillos utilizados. Por ello plantean la necesidad de nuevos estudios en los que se tenga en cuenta la masa, el volumen y la superficie de los implantes.

En un estudio retrospectivo realizado por Kasai, et al. evaluaron las concentraciones de metal en el suero y en el pelo de pacientes sometidos a cirugía de columna con implantes de una aleación de titanio. El 34,8% de los pacientes en el grupo de casos presentaban unos niveles anormales de metal en el suero y en el 23,9% de ellos había concentraciones elevadas en el pelo. En el grupo control, el 15% tuvieron niveles anormales de titanio en el pelo y de aluminio en suero en el primer examen. No encontraron diferencias significativas en los niveles de titanio o de aluminio en el suero entre los pacientes con fallo en los implantes y en los que no se había producido. Concluyeron que las concentraciones de metal en el suero no parecían ser un indicador útil de fallo de los implantes o de aflojamiento de los mismos [63].

El trabajo más reciente publicado es el de Ipach, et al. que diseñaron un estudio prospectivo para determinar los posibles cambios en los niveles de titanio en sangre total (no en suero) en pacientes sometidos a cirugía de fusión vertebral, con respecto a un grupo de control sin implantes. Analizaron la posible correlación entre los niveles de titanio y su incremento, con el número de tornillos pediculares utilizados, los conectores transversales usados y los dispositivos

intersomáticos implantados. No encontraron correlación estadísticamente significativa entre los segmentos fusionados ($p=0,503$), longitud de la instrumentación ($p=0,231$), número de dispositivos intersomáticos implantados ($p=0,291$) y el incremento de los niveles de titanio durante el periodo de observación. En su estudio no encontraron un incremento estadísticamente significativo de los niveles de titanio en sangre total a los 12 meses de la cirugía ($p=0,446$) [152].

Justificación del tema, hipótesis de trabajo y objetivos

3.1 Justificación del tema.

El uso cada vez más frecuente de implantes ortopédicos es un motivo de preocupación por la posible liberación de sus metales integrantes y las consiguientes complicaciones locales y sistémicas que pueden venir derivadas de ella.

Hoy en día, uno de los metales empleado de manera más rutinaria en los implantes médicos es el titanio. Este metal, que inicialmente se suponía más resistente a la biocorrosión, se ha encontrado en los fluidos biológicos de pacientes portadores de prótesis o implantes fabricados con aleaciones que lo contienen.

A pesar de la supuesta biocompatibilidad del titanio metálico y sus aleaciones, existen niveles elevados del mismo y de otros iones metálicos (como el cromo) en los fluidos biológicos de pacientes operados de artroplastía de cadera y de rodilla. Aunque hay pocos estudios publicados, también existen evidencias de la presencia de iones metálicos en los fluidos y en los tejidos circundantes de los pacientes operados de artrodesis vertebral. En ambos casos, las concentraciones observadas de titanio son superiores a las de los individuos control, aunque presentan niveles de ultratrazas ($\mu\text{g L}^{-1}$). En cualquier caso, el número de publicaciones relativas a esta cuestión es aún muy escaso y

heterogéneo, debido a la dificultad de determinar con precisión y exactitud niveles de concentración tan bajos para estos elementos. Este hecho también condiciona que los niveles basales de este metal en individuos control no se encuentren completamente establecidos.

En el presente trabajo se pretende abordar el estudio de la liberación del titanio procedente de los implantes vertebrales empleados en pacientes sometidos a artrodesis vertebral instrumentada con el objeto de conseguir una fusión sólida que anule la movilidad del espacio vertebral.

El uso de cajas intersomáticas asociadas a la instrumentación posterior parecen ser la combinación ideal desde el punto de vista biomecánico y, por tanto, pudiendo alcanzar una mayor tasa de fusión al aumentar la estabilidad de la fijación interna. Este aumento en la estabilidad va a provocar, teóricamente, menos sufrimiento de los implantes, con una liberación menor de partículas metálicas al torrente sanguíneo, con los beneficios que ello supone.

Actualmente no existen estudios prospectivos publicados en la literatura que determinen los niveles de titanio en sangre tras cirugía de artrodesis vertebral con implantes de titanio en un solo nivel instrumentado. Por ello, se ha diseñado un estudio en el que, en primer lugar, se abordará la determinación total de titanio en los individuos sin implantes (individuos control) que nos permita establecer los niveles basales de este elemento en la población. A continuación se llevará a cabo el estudio de la concentración de este metal en fluidos (suero) de los individuos expuestos, comparando los dos tipos de artrodesis empleados habitualmente (artrodesis posterolateral versus artrodesis circunferencial).

3.2 Hipótesis de trabajo.

Se produce un aumento de los niveles de titanio en sangre en los pacientes sometidos a instrumentación vertebral.

El aumento que se produce es diferente entre los pacientes sometidos a artrodesis vertebral posterolateral y los pacientes sometidos a artrodesis circunferencial.

3.3. Objetivos.

Objetivo principal:

Estudiar la liberación de titanio en una población control y en pacientes portadores de implantes ortopédicos (artrodesis vertebral) comparando dos tipos de cirugías (con o sin dispositivo intersomático), así como la evaluación de su potencial repercusión clínica.

Este objetivo general se abordará a través de los siguientes objetivos secundarios individuales:

Objetivos secundarios:

1. Establecer el nivel de concentración a nivel basal de la población no expuesta a implantes ortopédicos pero afectada por el amplio uso del titanio en numerosos productos de uso rutinario. Detectar niveles muy bajos de metal ($\mu\text{g mL}^{-1}$) y, por tanto, será preciso emplear estrategias de última generación (p.e. espectrometría de masas de alta resolución de doble enfoque con fuente de plasma acoplado por inducción (HR-ICP-MS)) y desarrollar un método de cuantificación por dilución isotópica (^{47}Ti isotópicamente enriquecido).
2. Una vez establecida y validada la metodología, cuantificar la liberación en los dos grupos de artrodesis vertebral (artrodesis posterolateral y circunferencial) y en el grupo control.
3. Correlacionar los niveles de Ti con los resultados clínicos obtenidos con cada tipo de cirugía, fundamentalmente con la probabilidad de fallo a medio-largo plazo (necesidad de reintervención).

Material y Métodos

4.1. Tipo de estudio.

Se diseñó un estudio prospectivo no aleatorizado.

4.2. Selección de pacientes.

4.2.1. Grupo de casos.

Se incluyeron, en el grupo de casos, pacientes mayores de 18 años de edad pertenecientes al Área Sanitaria IV, con cabecera en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) (Oviedo-España), con una población de referencia en torno a los 330000 habitantes, que fuesen a ser operados por patología de la columna lumbar para realizarles una artrodesis vertebral con una instrumentación compuesta por una aleación de titanio a cargo del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) del HUCA. Se seleccionaron de forma consecutiva de entre todos los pacientes ingresados para cirugía vertebral que cumpliesen los criterios de inclusión.



Fig. 13. Distribución de áreas sanitarias en el Principado de Asturias.

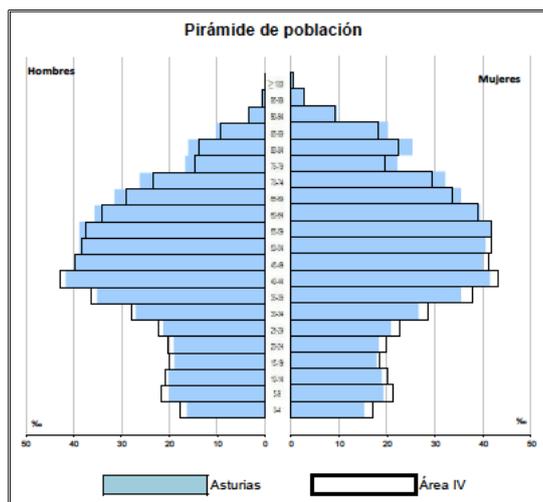


Fig. 14. Pirámide poblacional del Área Sanitaria IV del Principado de Asturias. (Población del Padrón Municipal 2018 según el Mapa Sanitario de Asturias).

Todos los pacientes fueron operados entre agosto de 2011 y octubre de 2012 por el mismo equipo de cirujanos de la Unidad de Patología del Raquis del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HUCA.

Se diferenciaron dos subgrupos en función de la cirugía a realizar:

- a. Artrodesis vertebral posterolateral: las vértebras se fijan con tornillos colocados a través de sus pedículos, uniéndolos con una barra a cada lado de las vértebras. El injerto óseo autólogo obtenido del lecho quirúrgico durante la cirugía, o del banco de tejidos, se coloca entre las apófisis transversas vertebrales, en la parte posterolateral de las vértebras, y las articulaciones facetarias, en la parte posterior de la columna.
- b. Artrodesis vertebral circunferencial con implante intersomático de PEEK o de titanio: Además de los tornillos pediculares y las barras, se coloca un dispositivo entre los cuerpos vertebrales tras retirar el disco vertebral, aportando injerto óseo intersomático y posterolateral.

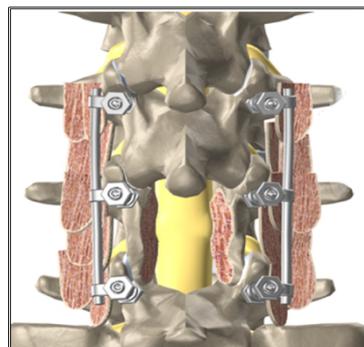


Fig. 15. Esquema de artrodesis posterolateral con injerto intertransverso y disposición de los tornillos.

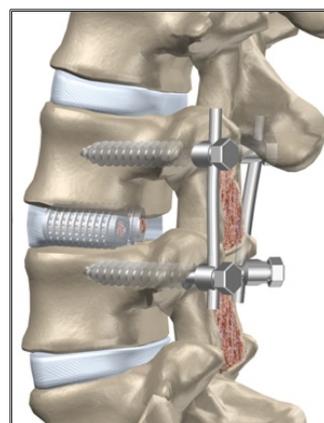


Fig. 16. Esquema de artrodesis circunferencial.

4.2.2. Grupo de controles.

Los mismos pacientes del grupo de casos se utilizaron como grupo control, determinando los niveles basales de titanio en sangre antes de la cirugía.

4.2.3. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron:

1. Paciente sano mayor de 18 años de edad perteneciente al Área Sanitaria IV del Servicio de Salud del Principado de Asturias.
2. No padecer antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés.
3. Estar diagnosticado de una patología de columna con indicación de tratamiento quirúrgico para fusión de la columna vertebral.
4. No ser portador de ningún implante metálico, ya sea estético o terapéutico.
5. No tener ningún tatuaje ni piercing.
6. No padecer ninguna enfermedad mental o física que pueda interferir con la recuperación de su cirugía.
7. Proporcionar el consentimiento informado para la inclusión en el estudio firmando el documento de consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias (Anexo I).
8. Proporcionar el consentimiento informado para la realización del procedimiento quirúrgico firmando el documento de consentimiento informado para cirugía de instrumentación vertebral y artrodesis vertebral vigente en el HUCA y aprobado por el Comité Asistencial de Ética del HUCA (Anexo 2).

4.2.4. Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión de los pacientes del estudio fueron:

1. Paciente menor de 18 años.
2. Paciente politraumatizado subsidiario de tratamiento con otro implante de tipo metálico en otra localización del organismo.

3. Mujer embarazada.
4. Haber sido sometido previamente a cirugía sobre la columna vertebral con fusión vertebral instrumentada o no instrumentada (no es causa de exclusión la cirugía por hernia discal con discectomía y/o foraminotomía simple).
5. Padecer cualquier patología que pueda comprometer la recuperación tras la cirugía o acortar la esperanza de vida a menos del tiempo de seguimiento esperado (1 año).
6. Discapacidad previa severa.
7. Padecer patología renal, hepática o esplénica aguda o crónica, que pueda producir alteraciones proteicas para el transporte de sustancias de desecho o tóxicas, o producir una alteración para la eliminación de las mismas.
8. Historia clínica incompleta o falta de registro de datos necesarios para el estudio.
9. Ser portador de cualquier tipo de implante metálico.
10. Haber estado en contacto con una fuente ambiental de contaminación por titanio conocida o haber sufrido una intoxicación por metales.
11. No completar el protocolo de extracción de muestras propuesto al inicio del estudio.

4.3. Selección de los implantes.

El instrumental de artrodesis vertebral empleado en las cirugías se seleccionó por ser el aprobado para su uso en el HUCA para este tipo de intervenciones.

Los tornillos, barras y tuercas de bloqueo que se emplearon se corresponden con dos modelos pertenecientes a dos casas comerciales diferentes. Unos forman parte del sistema de instrumentación de columna de la familia CD-Horizon® Legacy™ fabricado por Medtronic (Memphis, TN, EEUU), y otros a la familia del sistema de instrumentación de columna S4® fabricado por Braun-Aesculap (Tuttlingen, Alemania), ambos fabricados en una aleación de titanio (Ti6Al4V).

Los implantes intervertebrales se utilizaron de dos materiales diferentes: PEEK y titanio. Los implantes de PEEK pertenecen a la familia Capstone™, fabricados por Medtronic (Memphis, TN, EEUU) en polietereetercetona. Los implantes de titanio pertenecen a la familia Prospace® y están fabricados por Braun-Aesculap (Tuttlingen, Alemania) en una aleación de titanio Ti6Al4V.

4.3.1. Composición de los tornillos CD-Horizon® Legacy™ de Medtronic.

El sistema de tornillos para cirugía degenerativa de columna de la familia CD-Horizon® Legacy™ está fabricado por Medtronic (Memphis, TN, EEUU) en una aleación de titanio, aluminio y vanadio (Ti6Al4V), también conocida como aleación UNS R56401, cuya composición detallada es la siguiente:

- Aluminio (Al): 5,50-6,50%.
- Vanadio (V): 3,50-4,50%.
- Hierro (Fe): 0,25% máximo.
- Oxígeno (O): 0,13% máximo.
- Carbono (C): 0,08% máximo.
- Nitrógeno (N): 0,05% máximo.
- Hidrógeno (H): 0,012% máximo.
- Titanio (Ti): Balanceado. Hasta completar 100% (aproximadamente 90,478%).



Fig. 17. Tornillo del sistema CD-Horizon® Legacy™ de Medtronic. (Cortesía de Biospine).

Las tuercas de bloqueo del sistema y las barras están fabricadas en la misma aleación.

4.3.2. Composición de los tornillos S4® de Braun-Aesculap.

El sistema de tornillos para cirugía degenerativa de columna de la familia S4® está fabricado por Braun-Aesculap (Tuttlingen, Alemania) en una aleación de titanio, aluminio y vanadio (Ti6Al4V), conocida como aleación ISO 5832-3 o ISOTAN®F, cuya composición detallada es:

- Aluminio (Al): 5,50-6,75% máximo.
- Vanadio (V): 3,50-4,50% máximo.
- Hierro (Fe): 0,3% máximo.
- Oxígeno (O): 0,2% máximo.
- Carbono (C): 0,08% máximo.
- Nitrógeno (N): 0,05% máximo.
- Hidrógeno (H): 0,015% máximo.
- Titanio (Ti): Balanceado. Hasta completar 100% (aproximadamente 90,355%).



Fig. 18. Montaje del sistema de tornillos, barras y tuercas de bloqueo S4® de Braun-Aesculap. (Cortesía de Surgimedica).

Las tuercas de bloqueo del sistema y las barras están fabricadas en la misma aleación.

4.3.3. Composición de los dispositivos intersomáticos Capstone™ de Medtronic.

El sistema de dispositivos intersomáticos de la familia Capstone™ está fabricado por Medtronic (Memphis, TN, EEUU) en polyeteretercetona (PEEK) en su totalidad, salvo 3 testigos radiopacos para poder localizarlos radiográficamente, que están fabricados en tantalio.

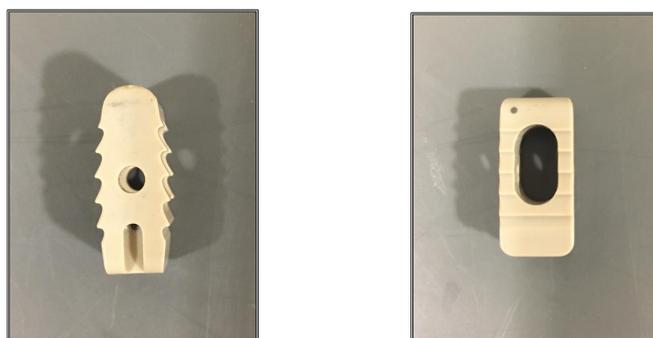


Fig. 19. Dispositivo intersomático Capstone™ de Medtronic. (Cortesía de Biospine)

4.3.4. Composición de los dispositivos intersomáticos Prospace® de Braun-Aesculap.

El sistema de dispositivos intersomáticos Prospace® están fabricados por Braun-Aesculap con un corazón de la aleación de titanio, aluminio y vanadio (Ti6Al4V), conocida como aleación ISO 5832-3 o ISOTAN®F, cuya composición se detalló

en el apartado 4.3.2.. Como particularidad, los dispositivos de esta casa comercial están recubiertos de un compuesto llamado Plasmapore® o ISO 5832-2, que por sus características estructurales favorece la osteointegración del producto, y cuya composición detallada es:

- Hierro (Fe): 0,3% máximo.
- Oxígeno (O): 0,5% máximo.
- Carbono (C): 0,1% máximo.
- Nitrógeno (N): 0,05% máximo.
- Hidrógeno (H): 0,0125% máximo.
- Titanio (Ti): El resto, con un mínimo de 99,0375%.



Fig. 20. Dispositivo intersomático Prospace® de Braun-Aesculap. (Cortesía de Surgimedica).

4.4. Protocolo de toma de muestras de sangre.

Siempre que se realizan determinaciones de analitos a un nivel de ultratrazas se deben tener en cuenta las posibles contaminaciones de la muestra, ya que al estar trabajando con concentraciones tan bajas, el valor real del analito se puede ver alterado en gran medida con contaminaciones mínimas. En el desarrollo del estudio se ha elaborado un protocolo de toma, manejo y almacenamiento de las muestras estableciendo unos criterios estrictos acerca de las condiciones ambientales en las que debía realizarse el proceso de obtención de la muestra, el tipo de material que se debía emplear en cada paso, el manejo, el almacenamiento y el transporte de las muestras obtenidas hasta el lugar del análisis definitivo. A la hora de elaborar dicho protocolo se han tenido en cuenta protocolos recogidos en la literatura, en los que se describen las principales consideraciones a tener en cuenta para evitar la contaminación de las muestras con metales que pudieran interferir en el resultado del análisis [157, 158]. En el anexo III se adjunta el documento de petición de analítica utilizado en este estudio. Las extracciones se realizaron antes de la cirugía y al año de la cirugía.

4.4.1. Condiciones ambientales.

Durante la realización de la extracción de sangre se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Las puertas y ventanas del recinto donde se realice deben permanecer cerradas.
- El aire acondicionado debe permanecer apagado.
- Está terminantemente prohibido fumar en el área de extracción de sangre.

4.4.2. Material empleado para la extracción.

El material que se emplee durante el proceso de extracción, manejo y procesado, almacenaje y transporte debe ser de polietileno de baja densidad (LDPE), un compuesto plástico, en cuya fabricación se emplean pocos materiales y no es una fuente de contaminación metálica. Se debe evitar totalmente el uso de materiales metálicos o vidrio, ya que pueden lixiviar metales procedentes de su composición a las muestras cuando éstas entran en contacto con los recipientes, pudiendo contaminarlas y alterar los resultados.

4.4.3. Indumentaria del extractor.

La persona que realiza la extracción sanguínea debe:

- Evitar las prendas de calle (usar ropa/pijama hospitalario).
- Evitar el uso de cosméticos.
- Utilizar guantes de propileno, evitando los guantes con talco.

4.4.4. Extracción de la muestra.

Los procedimientos de extracción de las muestras a los pacientes se han realizado por personal cualificado (diplomados en enfermería), trabajadores en el HUCA, siguiendo el protocolo del estudio de recogida de muestras.

Las agujas convencionales que se utilizan habitualmente para las venopunciones para las tomas de muestras sanguíneas están fabricadas por aleaciones de diversos metales (Al, Co, Cr, Mn, Mo, Ni o V), siendo fuentes potenciales de contaminación metálica. Para evitarlo, se decidió utilizar agujas

insertadas en cánulas de teflón, material que no aporta contaminación metálica, salvo aluminio que se emplea como catalizador durante su fabricación.

Para la extracción de la muestra se emplea una aguja metálica dentro de una cánula de teflón para atravesar la piel del paciente y puncionar la vena (en este estudio en la flexura del codo del brazo no dominante). Una vez canalizada la vena se retira la aguja metálica y se comienza la extracción de sangre a través de la cánula de teflón. Se extraen 10 mL de sangre a cada paciente. Los primeros 5 mL se emplean para la limpieza de la cánula de teflón y de todo el sistema de extracción de sangre para arrastrar las partículas metálicas que la aguja metálica haya podido lixiviar, y son desechados. Sólo se consideran válidos como muestra para ser analizada los últimos 5 mL de sangre.

4.4.5. Envases utilizados para la recogida de muestras.

El equipo del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo, quien ha llevado a cabo todas las determinaciones analíticas de este estudio, sometieron a estudio en trabajos previos los envases para la recogida de muestras de sangre, comprobando si producían algún tipo de aportación de analitos metálicos a las muestras que posteriormente contendrían [120].

Como se explicó en el apartado 4.4.4., los primeros 5 mL extraídos se utilizan para limpiar el sistema y se desechan, siendo los segundos 5 mL de sangre obtenidos los que se consideran válidos para su análisis. Siguiendo las recomendaciones establecidas por el Departamento de Química Analítica, los últimos 5 mL de sangre extraídos se transfieren a un tubo de extracción de sangre Vacuette® acondicionado con heparina de litio (Greiner Bio-One, Madrid, España). Estos tubos tienen en su pared interior un revestimiento de heparina atomizada de litio que actúa como anticoagulante y bloquea la cascada de la coagulación. Estos tubos fueron evaluados previamente mediante otro estudio para validar la posible contribución metálica a la muestra.



Fig. 21. Tubo Vacuette® de heparina de litio de 5 ml utilizado para la recogida de muestras.

4.4.6. Procesado, almacenamiento y transporte de la muestra.

Inmediatamente tras la obtención de la muestra se procede a separarla en suero y células sanguíneas mediante centrifugado a 3000 g durante 15 minutos, conservándose después en frío a una temperatura de -20°C hasta su análisis, intentando minimizar al máximo el tiempo que la muestra permanece en nevera hasta su análisis definitivo.

La muestra se transporta en contenedores refrigerados hasta el lugar de análisis definitivo.

4.4.7. Preparación de la muestra de suero para su análisis.

Esta parte del estudio fue llevada a cabo por la Dra. Yoana Nuevo Ordóñez y el resto del equipo de la Dra. María Montes Bayón, en el laboratorio del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo. No obstante, se siguió el método empleado en otros estudios previos [122].

Justo antes del análisis se diluye el suero de la siguiente forma:

1. 600 μL de suero se mezclan con 30 μL de una solución de referencia de titanio, a una concentración de $11,5\text{ ng mL}^{-1}$ enriquecido en el isótopo ^{47}Ti . Esto se realiza para poder llevar a cabo un análisis mediante dilución isotópica.
2. Se diluye con agua ultrapura hasta un volumen final de 3 mL.

En ningún punto de este estudio se realizó un aumento de las muestras.

4.5. Análisis de la muestra.

El análisis de la muestra para determinar el nivel de concentración de titanio en sangre fue realizado también en el laboratorio del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo.

Para la determinación de los niveles de concentración de titanio en suero y con el fin de eliminar, o al menos minimizar, las posibles interferencias poliatómicas que afectan al analito objeto de estudio, se utilizó un espectrómetro de masas de alta resolución de doble enfoque con fuente de plasma acoplado por inducción (HR-ICP-MS), modelo ELEMENT 2 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, EEUU) usando un poder de resolución medio ($m/\Delta m=3000$). Este instrumento estaba equipado con un nebulizador de vidrio concéntrico Meinhard con muestra de níquel y conos de extracción de espuma. Este sistema permite cubrir un rango de detección de concentraciones muy amplio, desde mg L^{-1} a menos de pg L^{-1} .

Los límites de detección de la metodología aplicada, que son de $0,05 \mu\text{g L}^{-1}$, junto con la idoneidad de la estrategia de cuantificación propuesta, se establecieron previamente mediante un material de referencia certificado [13].

El equipo HR-ICP-MS, modelo ELEMENT 2, utilizado para los análisis, permite trabajar con resoluciones diferentes, modificables sólo con cambiar la anchura de las rendijas de entrada y salida en el espectrómetro de masas. Se puede trabajar a diferentes resoluciones: baja (300), media (4000) o alta (7500). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la modificación de la resolución modifica también la sensibilidad del análisis, de tal manera que cuanto mayor resolución se aplique menor sensibilidad se obtendrá. Así, habrá que optar por una resolución lo más ajustada posible a obtener el resultado del analito más cercano a la realidad. Por ello, en este estudio se trabajó con una resolución media de $m/\Delta m=3000$.

Los parámetros experimentales se optimizaron diariamente a baja, media y alta resolución, con el fin de obtener la mejor sensibilidad en la medida del analito a estudio. También se realizó diariamente el Mass Offset (calibrado) del equipo, mediante la medida de unas disoluciones conocidas, con el fin de asegurar que se estaba midiendo únicamente la señal correspondiente a este analito y no la señal correspondiente a las posibles interferencias.



Fig. 22. Imagen del HR-ICP-MS modelo ELEMENT2 utilizado para los análisis del estudio.

Las muestras de los pacientes se preparan para poder llevar a cabo su análisis mediante dilución isotópica tomando 600 μL del suero, se mezclan con 30 μL de una solución de referencia de titanio, a una concentración de 11,5 ng mL^{-1} enriquecido en el isótopo ^{47}Ti . Posteriormente se diluye con agua ultrapura hasta un volumen final de 3 mL y se realiza el análisis en un espectrómetro de masas de alta resolución de doble enfoque (HR-ICP-MS).

La metodología empleada en todo el proceso se validó mediante la aplicación de análisis de material de referencia en sangre, facilitado por Seronorm™. El material de referencia es de Nivel 1 y los analitos metálicos están en una concentración de partes por trillón. Se obtuvo una buena concordancia entre la concentración de estos analitos metálicos obtenida con el método desarrollado y explicado en los apartados previos con respecto a la concentración proporcionada por el fabricante. Por lo tanto, se puede inferir que la metodología empleada con el uso de un análisis mediante dilución isotópica y un

espectrómetro de alta resolución de doble foco (HR-ICP-MS) está optimizada para la determinación de este metal (Ti).

Las concentraciones obtenidas para los elemento certificados (entre ellos el Ti que nos ocupa en este estudio), se encuentran dentro de los intervalos de confianza para las concentraciones certificadas por el fabricante de la muestra de referencia, por lo que la metodología empleada fue capaz de eliminar todas las interferencias que afectan a los analitos. De este modo, se pudo proceder al análisis de las muestras reales de sangre.

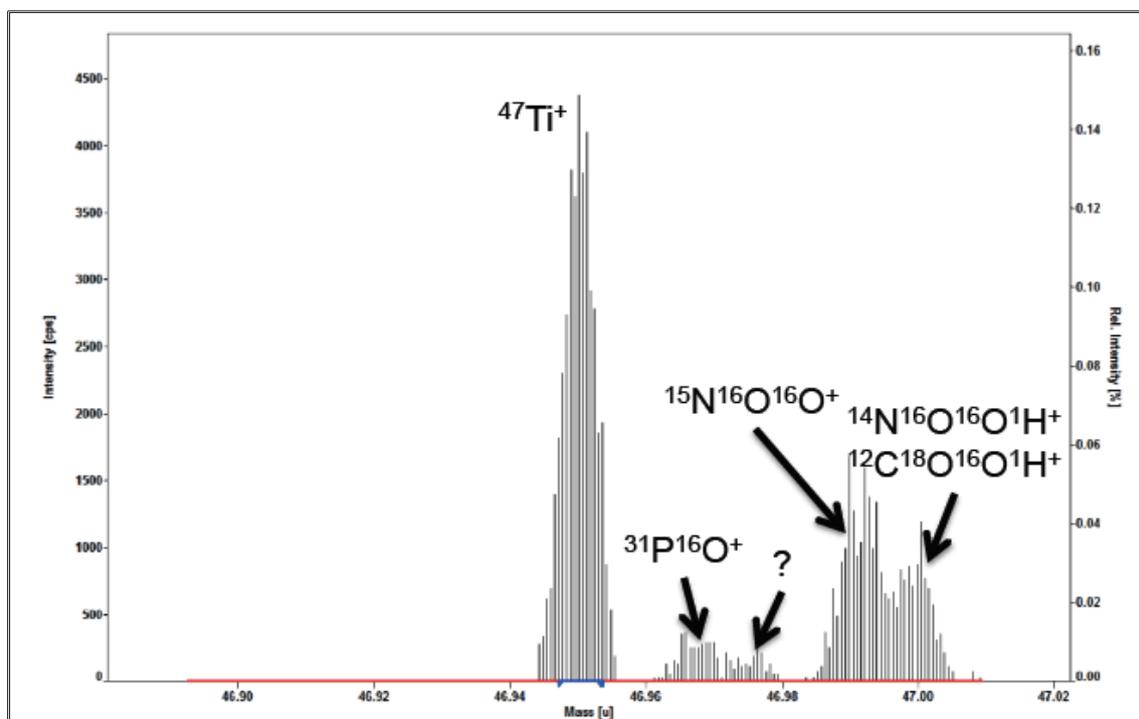


Fig. 23. Ejemplo de resultado del análisis de una muestra enriquecida con ^{47}Ti en un espectrómetro de masas de alta resolución de doble enfoque.

4.6. Valoración de la probabilidad de reintervención quirúrgica.

Para valorar la tasa de reintervención tras la cirugía se revisaron las historias clínicas de los pacientes a los cinco años de evolución y se recogieron las intervenciones de columna posteriores en el tiempo a la cirugía del estudio, evaluando las causas de las mismas. Posteriormente se comprobó si existía relación con los niveles de titanio en el suero al año de la cirugía.

4.7. Análisis estadístico de los resultados.

Las variables categóricas se presentan como frecuencias relativas, absolutas y porcentajes. Las variables continuas se presentan como medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos (valores máximo y mínimo).

Se utilizó la prueba no paramétrica de *rangos de Wilcoxon* para muestras relacionadas para analizar la diferencia de los niveles de titanio basal (niveles prequirúrgicos) y un año después de la cirugía (niveles postquirúrgicos).

Se aplicó el test de *Kruskall-Wallis* para realizar las comparaciones entre grupos en las variables que no seguían una distribución normal y existían 3 o más grupos. En los casos en los que la variable categórica tenía 2 categorías se aplicó el test *U de Mann-Whitney*.

El nivel de significación estadística de p es de 0,05 para todos los análisis realizados, siendo todos ellos bilaterales.

Los datos del estudio se recogieron en una tabla de datos en la versión 16.20 del programa informático Excel de Microsoft® (Microsoft, Redmont, WA, EEUU) para Apple Mac, con licencia proporcionada por la Universidad de Oviedo.

El procesamiento de datos y todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la última versión (Vs. 25.0) del paquete estadístico SPSS® de IBM® para Apple Mac (IBM Corp, Armonk, NY, EEUU).

4.8. Consideraciones éticas y legales.

Este estudio se ajusta a los “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” en todo lo que se refiere al manejo de información identificable, tal y como han sido formulados en la “Declaración de Helsinki” de la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, junio de 1964), enmendados por la 29ª Asamblea (Tokio, Japón, octubre de 1975), la 35ª Asamblea (Venecia, Italia, octubre de 1983), la 41ª Asamblea (Hong Kong,

septiembre de 1989), la 4ª Asamblea (Somerset West, Sudáfrica, octubre de 1996) y la 52ª Asamblea (Edimburgo, Escocia, octubre de 2000).

Igualmente se ajusta al “Convenio sobre los derechos humanos y la Biomedicina”, aprobado y suscrito por los miembros del Consejo de Europa en Oviedo, el 4 de abril de 1997. Este convenio garantiza la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina.

Como salvaguarda de la intimidad de los pacientes incluidos en el estudio, la recogida de datos y tratamiento de los mismos se ajustó a la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de 1999, sobre Protección de Datos de Carácter Personal (BOE núm. 298 del 14 de diciembre de 1999).

Los pacientes participaron de forma voluntaria en este estudio y todos fueron informados sobre el objetivo del trabajo. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes para participar en él y recolectar las muestras. Asimismo, firmaron el consentimiento informado para la realización de la cirugía de artrodesis vertebral.

Este estudio fue verificado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

Resultados

La población del estudio así como los criterios de selección de los pacientes fueron desarrollados en el apartado material y métodos. En esta sección se desarrolla el análisis estadístico llevado a cabo tras la recogida de los datos de las variables a estudio.

5.1. Análisis estadístico descriptivo.

5.1.1. Análisis estadístico descriptivo de los pacientes a estudio.

Inicialmente se reclutaron 44 pacientes que cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión del estudio, incluyéndose en el estudio conformando el grupo de casos, una vez otorgado su consentimiento por escrito para su participación en el mismo.

5.1.1.1. Distribución del grupo de casos a estudio por edad.

La distribución detallada de cada paciente por edad en la fecha de la cirugía y sexo se recogen en la Tabla 1.

La edad media de los pacientes del estudio en el momento de la cirugía es de 55,70 años, con una desviación estándar (DE) de 11,843 años. La edad mínima es de 22 años y la máxima de 79 años en el momento de la cirugía de fusión vertebral.

Estadísticos descriptivos							
	N Estadístico	Mínimo Estadístico	Máximo Estadístico	Media		Desv. Desviación Estadístico	Varianza Estadístico
				Estadístico	Desv. Error		
EDAD	44	22	79	55,70	1,785	11,843	140,260
N válido (por lista)	44						

Fig. 24. Resultados estadísticos descriptivos del grupo de casos inicial en función de la edad.

TABLA 1: Distribución de pacientes por sexo y edad.

	NHC	SEXO	EDAD EN LA FECHA DE LA CIRUGÍA
Paciente 1	*****2	Mujer	69
Paciente 2	*****4	Hombre	55
Paciente 3	*****7	Mujer	57
Paciente 4	*****4	Mujer	73
Paciente 5	*****7	Mujer	66
Paciente 6	*****3	Mujer	58
Paciente 7	*****0	Hombre	45
Paciente 8	*****9	Hombre	50
Paciente 9	*****1	Hombre	45
Paciente 10	*****7	Mujer	67
Paciente 11	*****3	Mujer	42
Paciente 12	*****8	Mujer	65
Paciente 13	*****7	Mujer	52
Paciente 14	*****5	Hombre	50
Paciente 15	*****3	Mujer	45
Paciente 16	*****3	Mujer	51
Paciente 17	*****8	Mujer	61
Paciente 18	*****3	Hombre	64
Paciente 19	*****3	Mujer	52
Paciente 20	*****5	Mujer	61
Paciente 21	*****6	Hombre	75
Paciente 22	*****3	Hombre	46
Paciente 23	*****5	Hombre	60
Paciente 24	*****8	Mujer	46
Paciente 25	*****6	Mujer	33
Paciente 26	*****3	Mujer	55
Paciente 27	*****6	Hombre	49
Paciente 28	*****7	Hombre	46
Paciente 29	*****1	Mujer	54
Paciente 30	*****4	Hombre	65
Paciente 31	*****3	Mujer	58
Paciente 32	*****8	Mujer	55
Paciente 33	*****1	Hombre	53
Paciente 34	*****6	Hombre	22
Paciente 35	*****0	Hombre	79
Paciente 36	*****6	Hombre	45
Paciente 37	*****6	Hombre	76
Paciente 38	*****5	Mujer	48
Paciente 39	*****5	Mujer	54
Paciente 40	*****0	Mujer	70
Paciente 41	*****1	Hombre	41
Paciente 42	*****1	Hombre	60
Paciente 43	*****4	Mujer	57
Paciente 44	*****5	Hombre	76

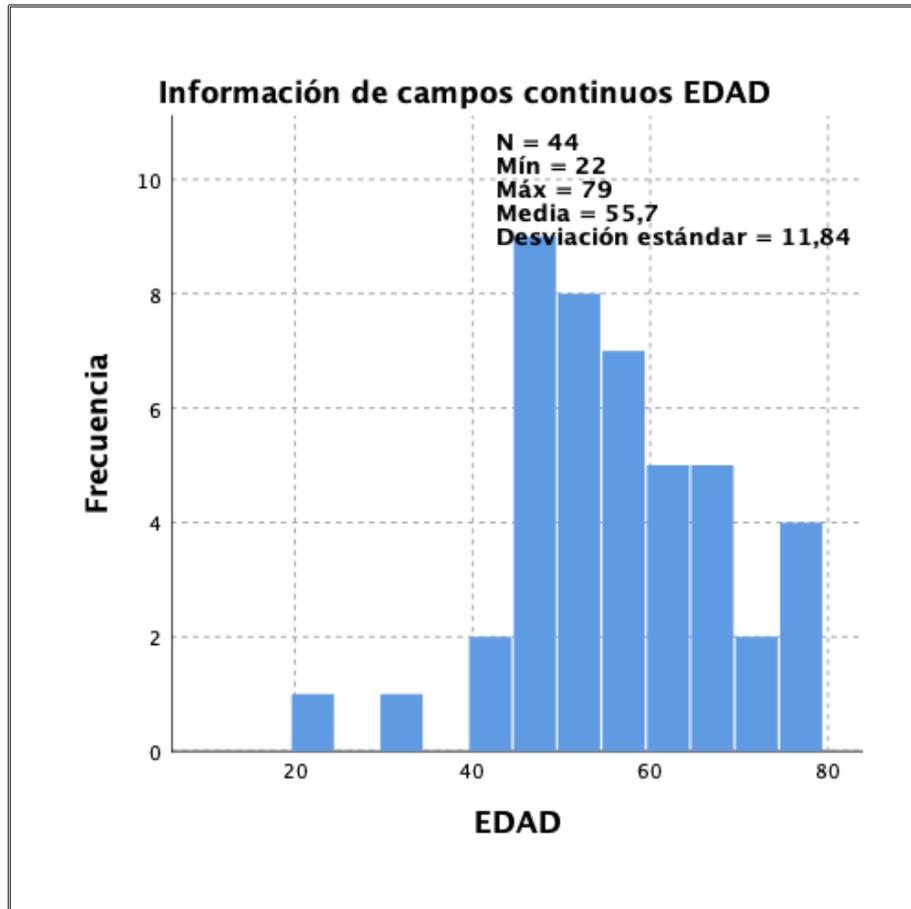


Fig. 25. Histograma de la distribución del grupo de casos inicial por edad.

Sin embargo, 12 de los pacientes no completaron el estudio al no presentarse a la realización de la última extracción de sangre al año de la cirugía, por lo que finalmente fueron excluidos del estudio. Son los pacientes del número 33 a 44, que figuran sombreados en color gris en la Tabla 1.

Al realizar el análisis estadístico descriptivo de los 32 pacientes finalmente incluidos en el estudio, se obtiene que la edad media en el momento de la cirugía es de 55,31 años con una DE de 9,670 años. La edad mínima es de 33 años y la máxima de 75 años en el momento de la cirugía de fusión vertebral.

Estadísticos descriptivos							
	N	Mínimo	Máximo	Media		Desv. Desviación	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Desv. Error	Estadístico	Estadístico
EDAD	32	33	75	55,31	1,709	9,670	93,512
N válido (por lista)	32						

Fig. 26. Resultados estadísticos descriptivos del grupo final de casos en función de la edad.

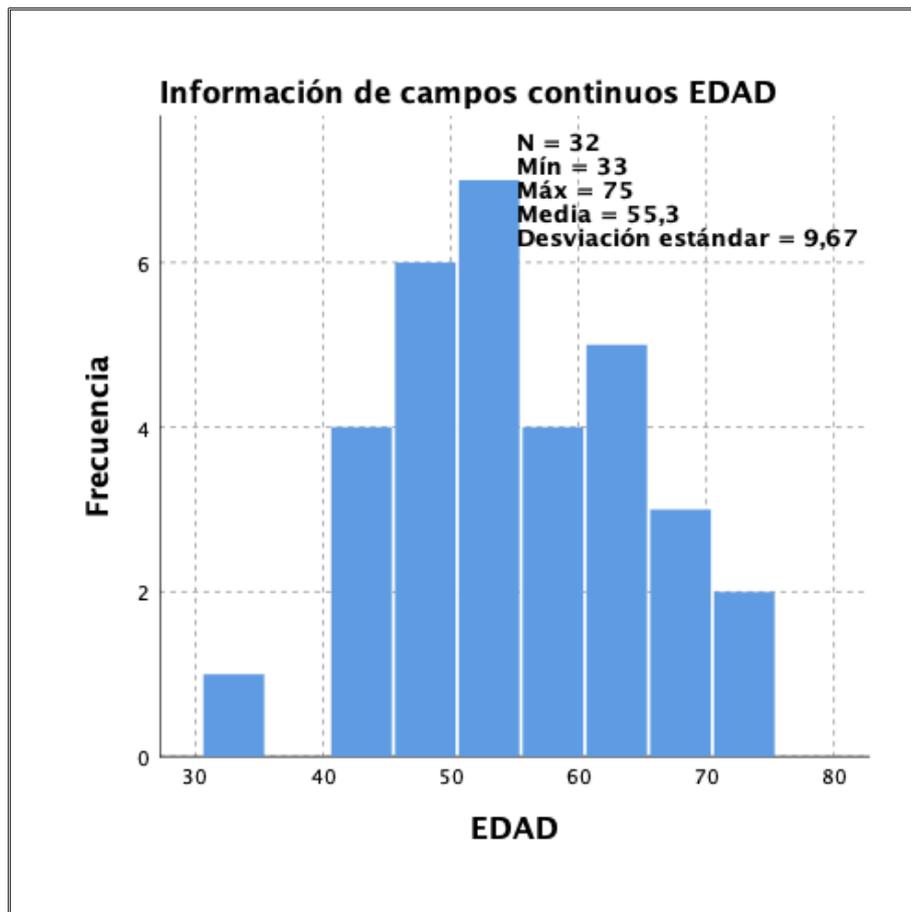


Fig. 27. Histograma de la distribución del grupo de casos final por edad.

5.1.1.2. Distribución del grupo de casos a estudio por sexo.

Si analizamos la distribución por sexo del grupo de los 44 pacientes iniciales, encontramos que hay 24 mujeres (54,5%) y 20 hombres (45,5%).

		SEXO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	20	45,5	45,5	45,5
	Femenino	24	54,5	54,5	100,0
Total		44	100,0	100,0	

Fig. 28. Resultados estadísticos descriptivos del grupo inicial de casos en función de la distribución por sexo.

Al analizar, en función del sexo, los pacientes incluidos finalmente en el estudio para análisis, obtenemos que hay 20 mujeres (62,5%) y 12 hombres (37,5%).

		SEXO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	12	37,5	37,5	37,5
	Femenino	20	62,5	62,5	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Fig. 29. Resultados estadísticos descriptivos del grupo final de casos en función de la distribución por sexo.

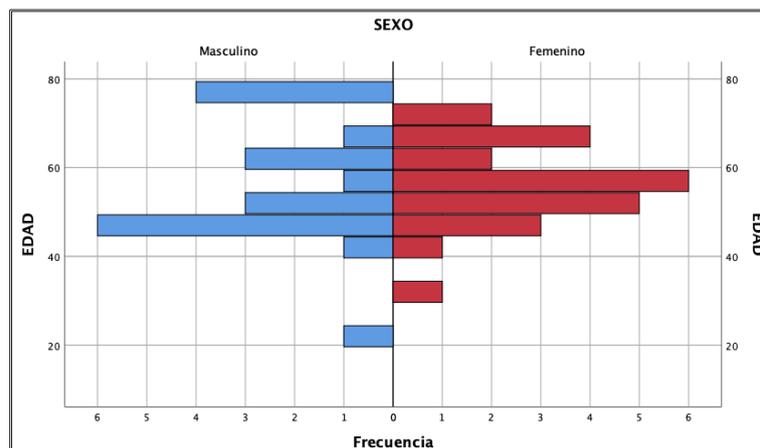


Fig. 30. Gráfica con la distribución del grupo final de casos en función del sexo.

5.1.1.3. Distribución del grupo de casos a estudio por edad en función del sexo.

La diferente distribución por edad en función del sexo del grupo de pacientes inicial y definitivo se muestra en las figuras 72 y 73.

Fig. 31. Pirámide poblacional del grupo inicial de casos.



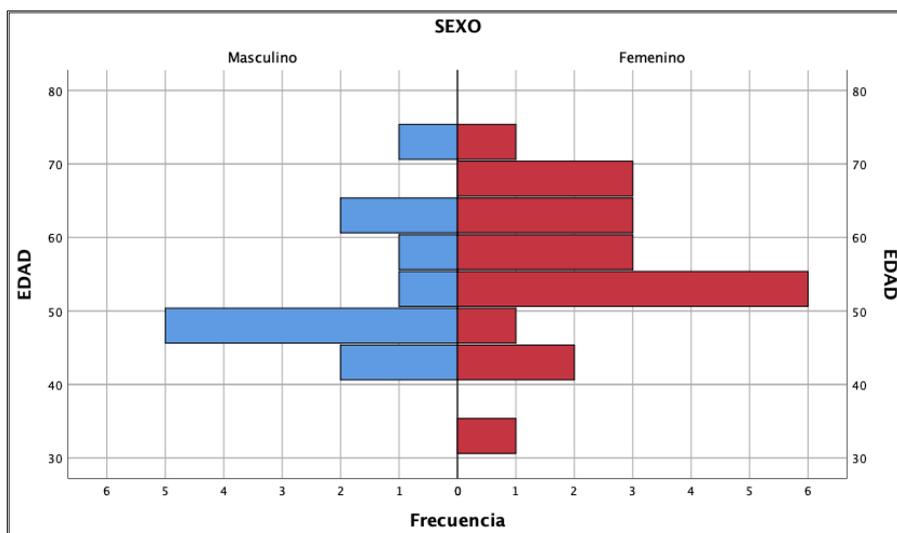


Fig. 32. Pirámide poblacional del grupo final de casos a estudio.

5.1.1.4. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio.

Los pacientes se pueden distribuir en función del diagnóstico de su patología de columna en tres grupos principales:

- Estenosis del canal lumbar.
- Discopatía degenerativa.
- Espondilolistesis.

La patología más frecuente es la discopatía degenerativa, con 21 pacientes (47,7%) en el grupo inicial y 15 individuos (46,9%) en el grupo final del estudio. La segunda patología más frecuente es la estenosis del canal lumbar, con 15 individuos (34,1%) en el grupo inicial de pacientes y 11 individuos (34,4%) en el grupo final. La patología menos frecuente en el grupo inicial de pacientes fue la espondilolistesis con una frecuencia de 8 pacientes (18,2%) y de 6 individuos (18,8%) en el grupo final.

		Diagnóstico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Estenosis canal lumbar	15	34,1	34,1	34,1
	Discopatía degenerativa	21	47,7	47,7	81,8
	Espondilolistesis	8	18,2	18,2	100,0
	Total	44	100,0	100,0	

Fig. 33. Resultados estadísticos descriptivos del grupo inicial de casos en función del diagnóstico.

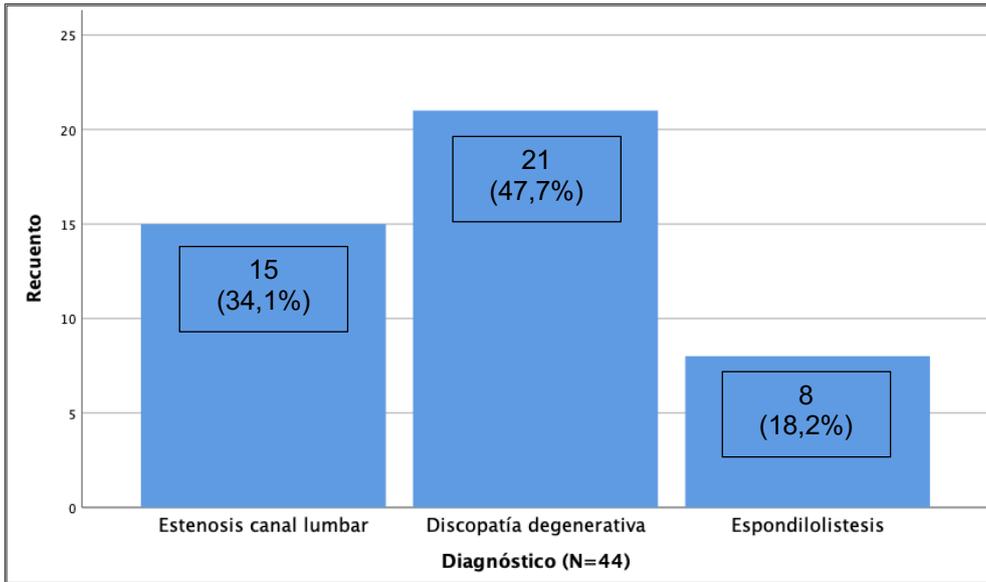


Fig. 34. Histograma de la distribución del grupo inicial de casos por diagnóstico.

Diagnóstico		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Estenosis canal lumbar	11	34,4	34,4	34,4
	Discopatía degenerativa	15	46,9	46,9	81,3
	Espondilolistesis	6	18,8	18,8	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Fig. 76. Resultados estadísticos descriptivos del grupo final de casos por diagnóstico.

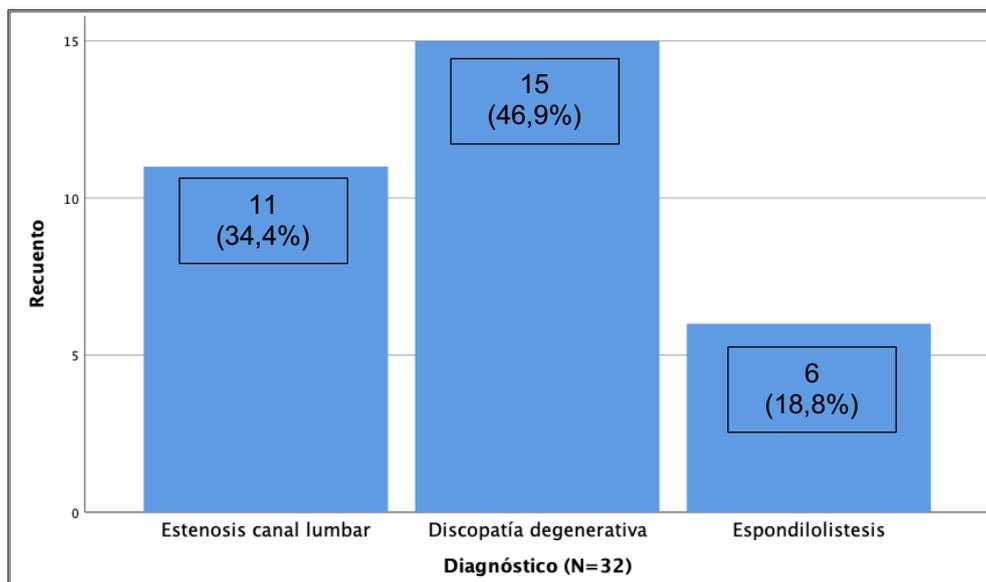


Fig. 35. Histograma de la distribución del grupo final de casos por diagnóstico.

5.1.1.5. *Distribución del grupo de casos a estudio en función del nivel vertebral intervenido.*

El nivel vertebral operado con mayor frecuencia en el grupo de casos inicial es el nivel L4-L5, con 25 pacientes (56,8%) intervenidos. En el grupo de casos final el más frecuente es también el nivel L4-L5, con 17 pacientes (53,1%) operados. 18 pacientes (40,9%) del grupo de casos inicial se operaron del nivel L5-S1 y 14 pacientes (43,8%) en el grupo de casos final. Sólo hubo 1 paciente que se operase del nivel T12-L1 tanto en el grupo de casos inicial como en el final (2,3% y 3,1% respectivamente).

Nivel Instrumentado					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	L5-S1	18	40,9	40,9	40,9
	L4-L5	25	56,8	56,8	97,7
	T12-L1	1	2,3	2,3	100,0
	Total	44	100,0	100,0	

Fig. 36. Resultados estadísticos descriptivos del grupo inicial de casos en función del nivel instrumentado.

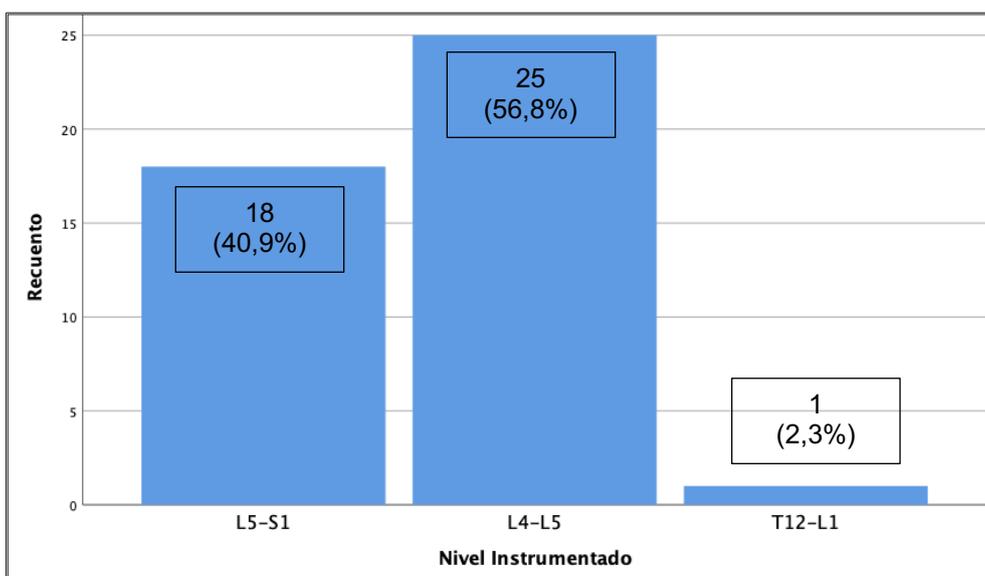


Fig. 37. Histograma de la distribución del grupo inicial de casos en función del nivel instrumentado.

Nivel Instrumentado					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	L5-S1	14	43,8	43,8	43,8
	L4-L5	17	53,1	53,1	96,9
	T12-L1	1	3,1	3,1	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Fig. 38. Resultados estadísticos descriptivos del grupo final de casos en función del nivel instrumentado.

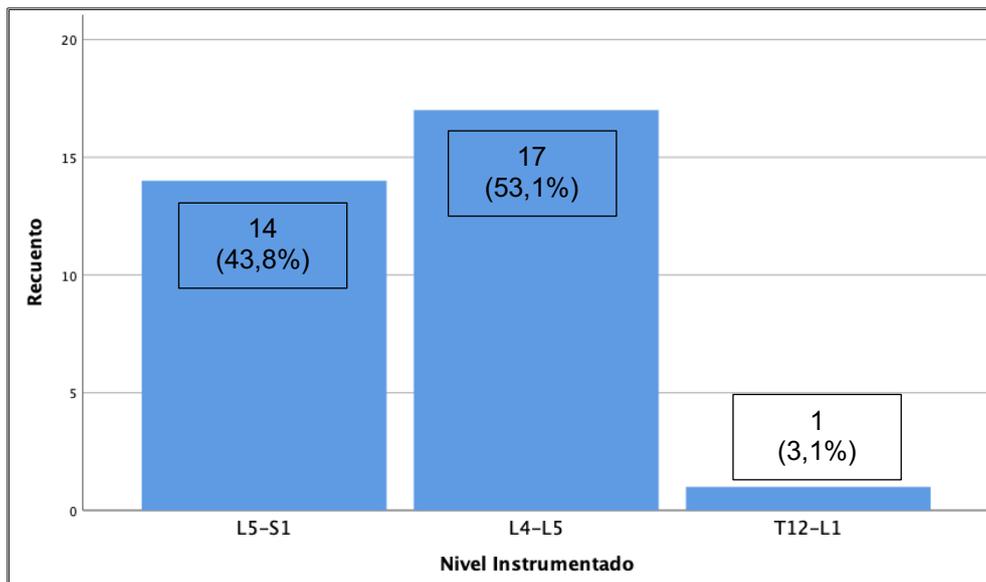


Fig. 39. Histograma de la distribución del grupo final de casos en función del nivel instrumentado.

5.1.1.6. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio y el nivel vertebral intervenido.

La distribución del grupo inicial de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el nivel vertebral intervenido es:

- Discopatía degenerativa: Total=21 pacientes (47,73%).
 - Nivel L5-S1: 12 pacientes (27,27%).
 - Nivel L4-L5: 8 pacientes (18,18%).
 - Nivel T12-L1: 1 paciente (2,27%).
- Estenosis del canal lumbar: Total=15 pacientes (34,09%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (4,54%).

- Nivel L4-L5: 13 pacientes (29,54%).
- Espondilolistesis: Total=8 pacientes (18,18%).
 - Nivel L5-S1: 4 pacientes (9,09%).
 - Nivel L4-L5: 4 pacientes (9,09%).

Recuento		Nivel Instrumentado			Total
		L5-S1	L4-L5	T12-L1	
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	2	13	0	15
	Discopatía degenerativa	12	8	1	21
	Espondilolistesis	4	4	0	8
Total		18	25	1	44

Fig. 40. Tabla cruzada de frecuencias de diagnóstico preoperatorio y nivel instrumentado del grupo inicial de casos.

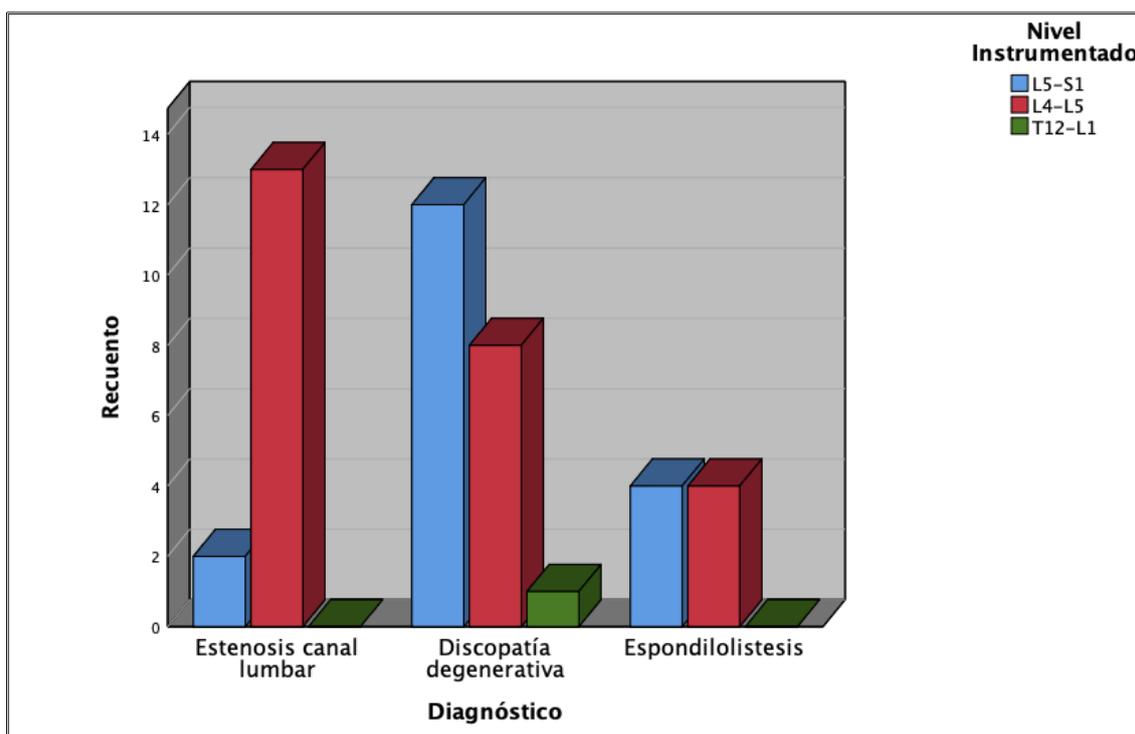


Fig. 41. Gráfica de frecuencias del grupo inicial de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el nivel instrumentado.

La distribución del grupo final de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el nivel vertebral intervenido es:

- Discopatía degenerativa: Total=15 pacientes (46,87%).
 - Nivel L5-S1: 10 pacientes (22,73%).

- Nivel L4-L5: 4 pacientes (12,5%).
- Nivel T12-L1: 1 paciente (3,12%).
- Estenosis de canal lumbar: Total=11 pacientes (34,37%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (6,25%).
 - Nivel L4-L5: 9 pacientes (28,12%).
- Espondilolistesis: Total=6 pacientes (18,75%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (6,25%).
 - Nivel L4-L5: 4 pacientes (12,5%).

Tabla cruzada Diagnóstico*Nivel Instrumentado					
Recuento		Nivel Instrumentado			Total
		L5-S1	L4-L5	T12-L1	
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	2	9	0	11
	Discopatía degenerativa	10	4	1	15
	Espondilolistesis	2	4	0	6
Total		14	17	1	32

Fig. 42. Tabla cruzada de frecuencias de diagnóstico preoperatorio y nivel instrumentado del grupo final de casos.

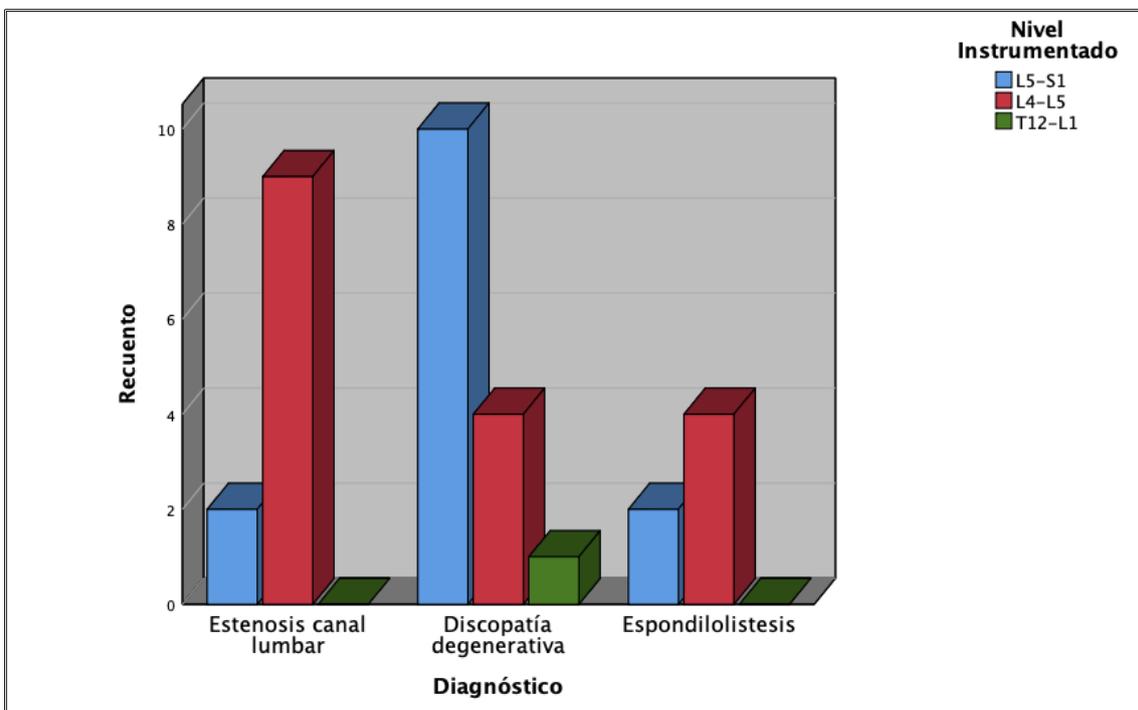


Fig. 43. Gráfica de frecuencias del grupo final de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el nivel instrumentado.

5.1.1.7. Distribución del grupo de casos a estudio en función del tipo de cirugía realizada.

Los pacientes fueron tratados de su patología de columna con dos tipos de cirugía diferentes, artrodesis vertebral instrumentada posterolateral (sin caja intersomática) o artrodesis vertebral circunferencial, pudiendo ser esta última con un implante intersomático de PEEK o de titanio.

La distribución de frecuencias en el grupo inicial de casos es:

- Artrodesis vertebral posterolateral: 9 pacientes (20,5%).
- Artrodesis vertebral circunferencial: 35 pacientes (79,5%).
 - Implante intersomático de PEEK: 10 pacientes (22,7%).
 - Implante intersomático de titanio: 25 pacientes (56,8%).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Posterolateral	9	20,5	20,5	20,5
	PEEK	10	22,7	22,7	43,2
	Titanio	25	56,8	56,8	100,0
	Total	44	100,0	100,0	

Fig. 44. Resultados estadísticos descriptivos del grupo inicial de casos en función del tipo de cirugía realizada.

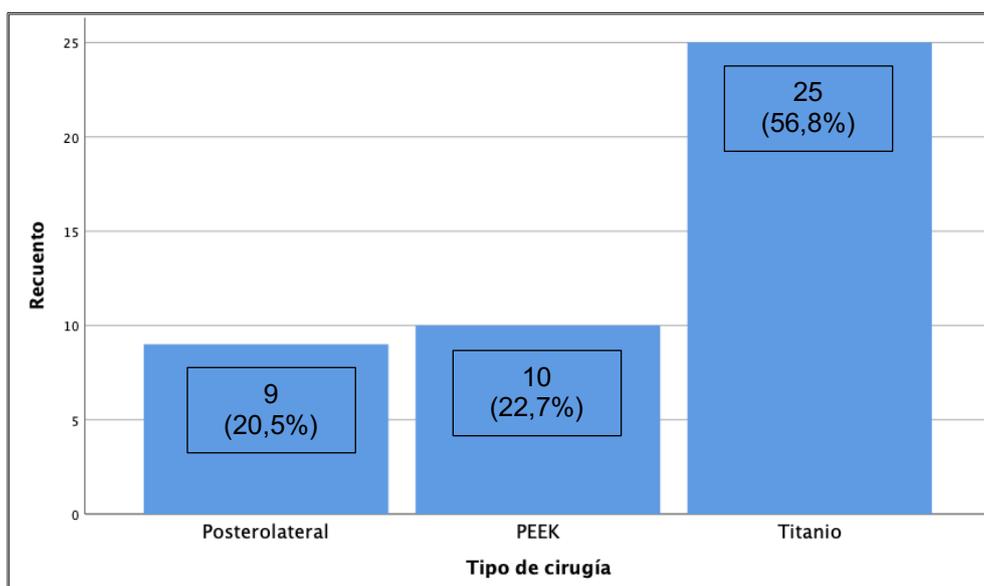


Fig. 45. Histograma del grupo inicial de casos en función del tipo de cirugía realizada.

La distribución de frecuencias en el grupo final de casos es:

- Artrodesis vertebral posterolateral: 5 pacientes (15,6%).
- Artrodesis vertebral circunferencial: 27 pacientes (84,4%).
 - Implante intersomático de PEEK: 8 pacientes (25%).
 - Implante intersomático de titanio: 19 pacientes (59,4%).

Tipo de cirugía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Posterolateral	5	15,6	15,6	15,6
	PEEK	8	25,0	25,0	40,6
	Titanio	19	59,4	59,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Fig. 46. Resultados estadísticos descriptivos del grupo final de casos en función del tipo de cirugía realizado.

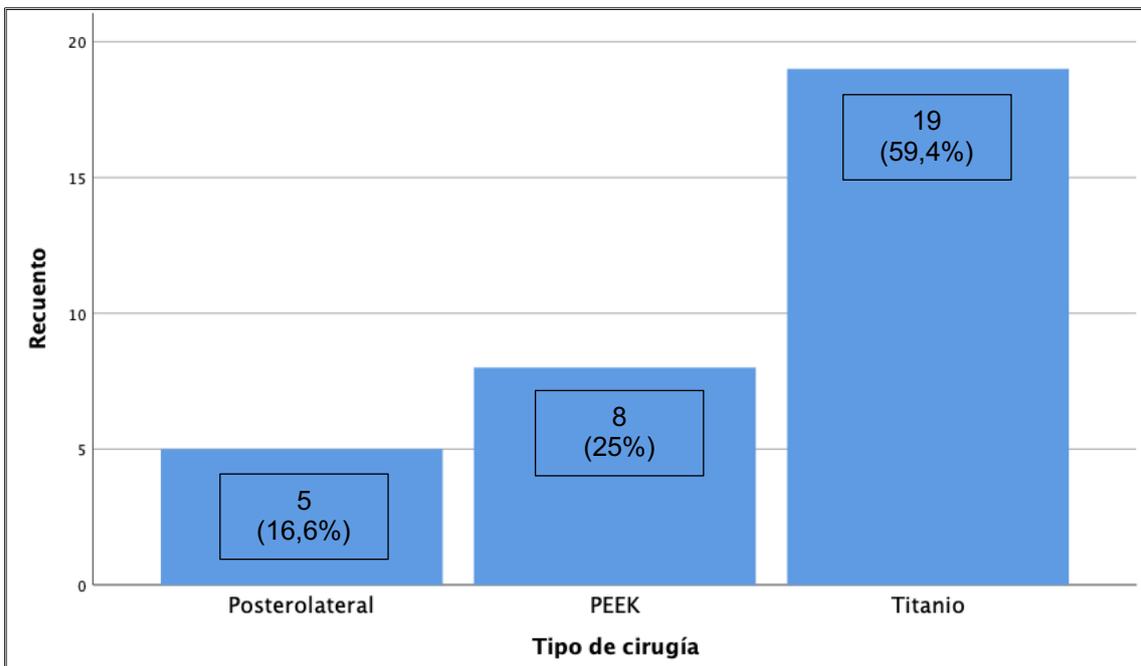


Fig. 47. Histograma del grupo final de casos en función del tipo de cirugía realizado.

5.1.1.8. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio y del tipo de cirugía.

La distribución del grupo inicial de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el tipo de cirugía es:

- Discopatía degenerativa: Total=21 pacientes (47,73%).
 - Artrodesis posterolateral: 7 pacientes (15,91%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 5 pacientes (11,36%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 9 pacientes (20,45%).
- Estenosis del canal lumbar: Total=15 pacientes (34,09%).
 - Artrodesis posterolateral: 1 paciente (2,27%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 4 pacientes (9,09%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 10 pacientes (22,73%).
- Espondilolistesis: Total=8 pacientes (18,18%).
 - Artrodesis posterolateral: 1 paciente (2,27%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 1 paciente (2,27%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 6 pacientes (13,64%).

Recuento		Tipo de cirugía			Total
		Posterolateral	PEEK	Titanio	
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	1	4	10	15
	Discopatía degenerativa	7	5	9	21
	Espondilolistesis	1	1	6	8
Total		9	10	25	44

Fig. 48. Tabla cruzada de frecuencias de diagnóstico preoperatorio y tipo de cirugía del grupo inicial de casos.

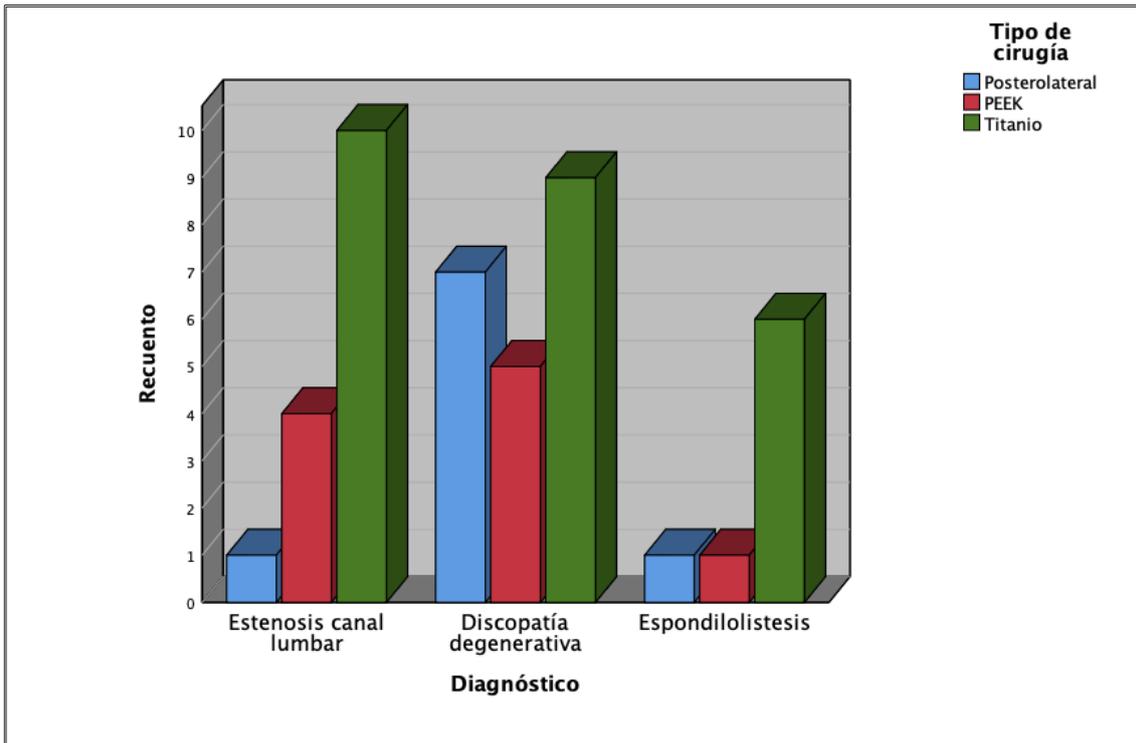


Fig. 49. Gráfica de frecuencias del grupo inicial de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el tipo de cirugía realizado.

La distribución del grupo final de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el tipo de cirugía es:

- Discopatía degenerativa: Total=15 pacientes (46,87%).
 - Artrodesis posterolateral: 5 pacientes (15,62%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 3 pacientes (9,37%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 7 pacientes (21,87%).
- Estenosis del canal lumbar: Total=11 pacientes (34,37%).
 - Artrodesis posterolateral: 0 pacientes (0%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 4 pacientes (12,5%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 7 pacientes (21,87%).
- Espondilolistesis: Total=6 pacientes (18,75%).
 - Artrodesis posterolateral: 0 pacientes (0%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 1 paciente (3,12%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 5 pacientes (15,62%).

Recuento		Tipo de cirugía			Total
		Posterolateral	PEEK	Titanio	
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	0	4	7	11
	Discopatía degenerativa	5	3	7	15
	Espondilolistesis	0	1	5	6
Total		5	8	19	32

Fig.50. Tabla cruzada de frecuencias de diagnóstico preoperatorio y tipo de cirugía del grupo final de casos.

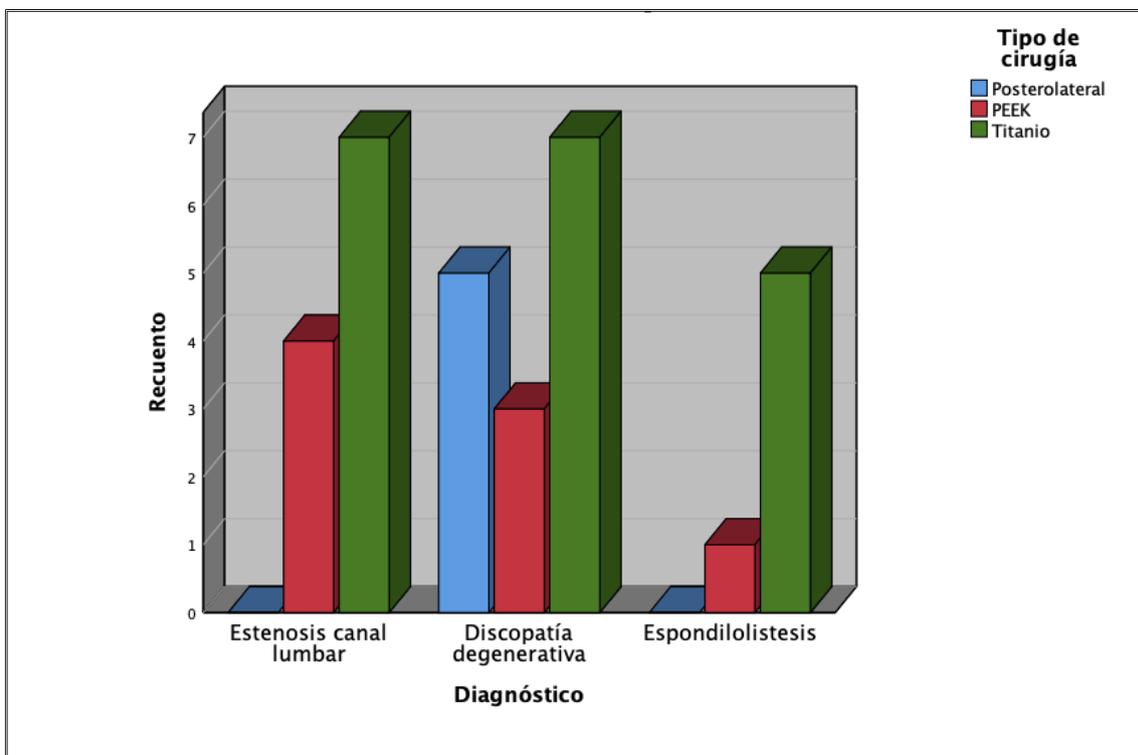


Fig. 51. Gráfica de frecuencias del grupo final de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el tipo de cirugía realizado.

5.1.1.9. Distribución del grupo de casos a estudio en función del diagnóstico preoperatorio, del tipo de cirugía y los niveles instrumentados.

La distribución del grupo inicial de casos en función del diagnóstico preoperatorio, del tipo de cirugía y los niveles instrumentados es:

- Discopatía degenerativa: Total=21 pacientes (47,73%).
 - Artrodesis posterolateral: 7 pacientes (15,91%).
 - Nivel L5-S1: 3 pacientes (6,82%).

- Nivel L4-L5: 3 pacientes (6,82%).
- Nivel T12-L1: 1 paciente (2,27%).
- Artrodesis circunferencial con PEEK: 5 pacientes (11,36%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (4,54%).
 - Nivel L4-L5: 3 pacientes (6,82%).
- Artrodesis circunferencial con titanio: 9 pacientes (20,45%).
 - Nivel L5-S1: 7 pacientes (15,91%).
 - Nivel L4-L5: 2 pacientes (4,54%).
- Estenosis del canal lumbar: Total=15 pacientes (34,09%).
 - Artrodesis posterolateral: 1 paciente (2,27%).
 - Nivel L4-L5: 1 paciente (2,27%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 4 pacientes (9,09%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (4,54%).
 - Nivel L4-L5: 2 pacientes (4,54%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 10 pacientes (22,73%).
 - Nivel L5-S1: 0 pacientes (0%).
 - Nivel L4-L5: 10 pacientes (22,73%).
- Espondilolistesis: Total=8 pacientes (18,18%).
 - Artrodesis posterolateral: 1 paciente (2,27%).
 - Nivel L5-S1: 1 paciente (2,27%).
 - Nivel L4-L5: 0 pacientes (0%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 1 paciente (2,27%).
 - Nivel L5-S1: 0 pacientes (0%).
 - Nivel L4-L5: 1 paciente (2,27%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 6 pacientes (13,64%).
 - Nivel L5-S1: 3 pacientes (6,82%).
 - Nivel L4-L5: 3 pacientes (6,82%).

Recuento			Tipo de cirugía			Total
Diagnóstico			Posterolateral	PEEK	Titanio	
Estenosis canal lumbar	Nivel Instrumentado	L5-S1	0	2	0	2
		L4-L5	1	2	10	13
	Total		1	4	10	15
Discopatía degenerativa	Nivel Instrumentado	L5-S1	3	2	7	12
		L4-L5	3	3	2	8
		T12-L1	1	0	0	1
	Total		7	5	9	21
Espondilolistesis	Nivel Instrumentado	L5-S1	1	0	3	4
		L4-L5	0	1	3	4
	Total		1	1	6	8
Total	Nivel Instrumentado	L5-S1	4	4	10	18
		L4-L5	4	6	15	25
		T12-L1	1	0	0	1
	Total		9	10	25	44

Fig. 52. Tabla cruzada de frecuencias del grupo inicial de casos por diagnóstico preoperatorio, nivel de cirugía y tipo de cirugía.

La distribución del grupo final de casos en función del diagnóstico preoperatorio y el tipo de cirugía es:

- Discopatía degenerativa: Total=15 pacientes (46,87%).
 - Artrodesis posterolateral: 5 pacientes (15,62%).
 - Nivel L5-S1: 3 pacientes (9,37%).
 - Nivel L4-L5: 1 paciente (3,12%).
 - Nivel T12-L1: 1 paciente (3,12%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 3 pacientes (9,37%).
 - Nivel L5-S1: 1 paciente (3,12%).
 - Nivel L4-L5: 2 pacientes (6,25%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 7 pacientes (21,87%).
 - Nivel L5-S1: 6 pacientes (18,75%).
 - Nivel L4-L5: 1 paciente (3,12%).
- Estenosis del canal lumbar: Total=11 pacientes (34,37%).
 - Artrodesis posterolateral: 0 pacientes (0%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 4 pacientes (12,5%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (6,25%).
 - Nivel L4-L5: 2 pacientes (6,25%).

- Artrodesis circunferencial con titanio: 7 pacientes (21,87%).
 - Nivel L5-S1: 0 pacientes (0%).
 - Nivel L4-L5: 7 pacientes (21,87%).
- Espondilolistesis: Total=6 pacientes (18,75%).
 - Artrodesis posterolateral: 0 pacientes (0%).
 - Artrodesis circunferencial con PEEK: 1 paciente (3,12%).
 - Nivel L5-S1: 0 pacientes (0%).
 - Nivel L4-L5: 1 paciente (3,12%).
 - Artrodesis circunferencial con titanio: 5 pacientes (15,62%).
 - Nivel L5-S1: 2 pacientes (6,25%).
 - Nivel L4-L5: 3 pacientes (9,37%).

Recuento			Tipo de cirugía			Total
Diagnóstico			Posterolateral	PEEK	Titanio	
Estenosis canal lumbar	Nivel Instrumentado	L5-S1		2	0	2
		L4-L5		2	7	9
	Total			4	7	11
Discopatía degenerativa	Nivel Instrumentado	L5-S1	3	1	6	10
		L4-L5	1	2	1	4
	Total		5	3	7	15
Espondilolistesis	Nivel Instrumentado	L5-S1		0	2	2
		L4-L5		1	3	4
	Total			1	5	6
Total	Nivel Instrumentado	L5-S1	3	3	8	14
		L4-L5	1	5	11	17
	Total		5	8	19	32

Fig. 53. Tabla cruzada de frecuencias del grupo final de casos por diagnóstico preoperatorio, nivel de cirugía y tipo de cirugía.

5.1.1.10. Características de las variables por paciente del grupo de casos a estudio.

En la Tabla 2 se detallan los datos expuestos en los apartados previos recogidos por paciente.

TABLA 2: Datos detallados por paciente (ECL: Estenosis canal lumbar; DDD: Discopatía degenerativa lumbar; ELS: Espondilolistesis).

Paciente	NHC	SEXO	EDAD EN LA FECHA DE LA CIRUGÍA	DIAGNÓSTICO	TIPO CIRUGÍA
1	*****2	Mujer	69	ECL L4-L5	Titanio
2	*****4	Hombre	55	ECL L4-L5	Titanio
3	*****7	Mujer	57	DDD L5-S1	Posterolateral
4	*****4	Mujer	73	ECL L4-L5	Titanio
5	*****7	Mujer	66	ECL L4-L5	Titanio
6	*****3	Mujer	58	ELS L4-L5	Titanio
7	*****0	Hombre	45	ELS L4-L5	Titanio
8	*****9	Hombre	50	DDD L5-S1	Titanio
9	*****1	Hombre	45	DDD L5-S1	Titanio
10	*****7	Mujer	67	DDD L5-S1	Titanio
11	*****3	Mujer	42	ECL L4-L5	Titanio
12	*****8	Mujer	65	DDD L5-S1	Titanio
13	*****7	Mujer	52	DDD L4-L5	PEEK
14	*****5	Hombre	50	DDD L5-S1	Titanio
15	*****3	Mujer	45	DDD T12-L1	Posterolateral
16	*****3	Mujer	51	ECL L5-S1	PEEK
17	*****8	Mujer	61	ECL L4-L5	PEEK
18	*****3	Hombre	64	DDD L5-S1	Posterolateral
19	*****3	Mujer	52	ELS L5-S1	Titanio
20	*****5	Mujer	61	DDD L4-L5	Posterolateral
21	*****6	Hombre	75	ECL L5-S1	PEEK
22	*****3	Hombre	46	DDD L5-S1	PEEK
23	*****5	Hombre	60	ECL L4-L5	PEEK
24	*****8	Mujer	46	DDD L4-L5	Titanio
25	*****6	Mujer	33	DDD L4-L5	PEEK
26	*****3	Mujer	55	ELS L4-L5	Titanio
27	*****6	Hombre	49	DDD L5-S1	Posterolateral
28	*****7	Hombre	46	ELS L5-S1	Titanio
29	*****1	Mujer	54	ECL L4-L5	Titanio
30	*****4	Hombre	65	ECL L4-L5	Titanio
31	*****3	Mujer	58	DDD L5-S1	Titanio
32	*****8	Mujer	55	ELS L4-L5	PEEK
33	*****1	Hombre	53	ECL L4-L5	Titanio
34	*****6	Hombre	22	ELS L5-S1	Titanio
35	*****0	Hombre	79	DDD L4-L5	Posterolateral
36	*****6	Hombre	45	DDD L4-L5	Posterolateral
37	*****6	Hombre	76	ECL L4-L5	Posterolateral
38	*****5	Mujer	48	ECL L4-L5	Titanio
39	*****5	Mujer	54	ECL L4-L5	Titanio
40	*****0	Mujer	70	ELS L5-S1	Posterolateral
41	*****1	Hombre	41	DDD L4-L5	Titanio
42	*****1	Hombre	60	DDD L5-S1	PEEK
43	*****4	Mujer	57	DDD L5-S1	Titanio
44	*****5	Hombre	76	DDD L4-L5	PEEK

5.1.2. Análisis estadístico descriptivo del grupo de controles del estudio.

Como se describió en el apartado 4.2.2. de material y métodos, el grupo de controles se decidió que fuera el propio grupo de pacientes incluidos en el estudio, de tal forma que los niveles basales de los pacientes antes del estudio fuesen los que se tomasen como referencia con respecto a los niveles al año, pudiendo analizar así la variación para cada paciente.

Por tanto, el análisis descriptivo del grupo de controles es superponible al expuesto en el apartado 5.1.1.

5.1.3. Análisis estadístico descriptivo del nivel de titanio en sangre.

El análisis de los niveles de titanio en las muestras de sangre de los individuos del grupo de controles y del grupo de casos se hizo en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo.

Los datos de niveles de titanio del grupo de controles y del grupo de pacientes final (n=32) se muestran al final del apartado en la Tabla 3.

El análisis descriptivo de los niveles de titanio prequirúrgicos, al año de la cirugía, la diferencia absoluta y el ratio por paciente se detallan a continuación.

Los niveles medios de concentración de titanio en sangre en el grupo de controles (antes de la cirugía o niveles basales de titanio) son de $0,745 \mu\text{g L}^{-1}$ con una DE de $0,562$, con un mínimo de $0,23 \mu\text{g L}^{-1}$ y un máximo de $3,2 \mu\text{g L}^{-1}$.

Estadísticos descriptivos								
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media		Desv. Desviación	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Desv. Error	Estadístico	Estadístico
Niveles Ti precirugía	32	2,97000	,23000	3,20000	,7449375	,09938112	,56218450	,316
N válido (por lista)	32							

Fig. 54. Estadísticos descriptivos de los niveles de titanio en suero del grupo de controles (previo a la cirugía).

Los niveles medios de concentración de titanio en sangre del grupo de casos (al año de la cirugía) son de 2,541 $\mu\text{g L}^{-1}$ con una DE de 3,691, con un mínimo de 0,53 $\mu\text{g L}^{-1}$ y un máximo de 15,5 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Estadísticos descriptivos								
	N Estadístico	Rango Estadístico	Mínimo Estadístico	Máximo Estadístico	Media Estadístico		Desv. Desviación Estadístico	Varianza Estadístico
					Estadístico	Desv. Error		
Niveles Ti postcirugía	32	14,97400	,52600	15,50000	2,5406281	,65255909	3,69143169	13,627
N válido (por lista)	32							

Fig. 55. Estadísticos descriptivos de los niveles de titanio en suero del grupo de casos (al año de la cirugía).

La diferencia media absoluta de incremento de concentración de titanio en suero en los pacientes del grupo de casos es de 1,796 $\mu\text{g L}^{-1}$ con una DE de 3,576, con un mínimo de -0,57 $\mu\text{g L}^{-1}$ y un máximo de 14,60 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Estadísticos descriptivos								
	N Estadístico	Rango Estadístico	Mínimo Estadístico	Máximo Estadístico	Media Estadístico		Desv. Desviación Estadístico	Varianza Estadístico
					Estadístico	Desv. Error		
Diferencia niveles de Ti	32	15,17	-,57	14,60	1,7957	,63224	3,57650	12,791
N válido (por lista)	32							

Fig. 56. Estadísticos descriptivos de la diferencia de niveles de titanio en suero prequirúrgicos y postquirúrgicos.

El ratio medio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes se calcula según la fórmula:

$$\frac{\text{ratio final} - \text{ratio inicial}}{\text{ratio inicial}}$$

El ratio medio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes del grupo de casos es de 3,30 veces, con un Rango de 39,55, un Mínimo de -0,52 y un máximo de 39,03, y una DE de 7,23.

Estadísticos descriptivos								
	N Estadístico	Rango Estadístico	Mínimo Estadístico	Máximo Estadístico	Media Estadístico		Desv. Desviación Estadístico	Varianza Estadístico
					Estadístico	Desv. Error		
Ratio diferencia niveles titanio	32	39,54885	-,52182	39,02703	3,3063956	1,27898023	7,23500476	52,345
N válido (por lista)	32							

Fig. 57. Ratio del incremento de la concentración de titanio en suero del grupo de casos tras la cirugía.

TABLA 3: Niveles de titanio en sangre por paciente expresados en $\mu\text{g L}^{-1}$.

Paciente	TIPO CIRUGÍA	TITANIO PRECIRUGÍA	TITANIO POSTCIRUGÍA	INCREMENTO TITANIO	RATIO INCREMENTO
1	Titanio	3,2	9,74	6,54	2,044
2	Titanio	0,37	14,81	14,44	39,027
3	Posterolateral	0,8	1,365	0,565	0,706
4	Titanio	0,65	1,7	1,05	1,615
5	Titanio	1,78	1,7	-0,80	-0,045
6	Titanio	0,70	2,481	1,781	2,544
7	Titanio	0,51	1,6	1,09	2,137
8	Titanio	0,90	15,5	14,60	16,222
9	Titanio	0,93	1,3	0,37	0,398
10	Titanio	0,53	1,81	1,28	2,415
11	Titanio	0,23	1,263	1,033	4,491
12	Titanio	0,24	2,24	2,00	8,333
13	PEEK	0,24	0,85	0,61	2,542
14	Titanio	0,93	2,3	1,37	1,473
15	Posterolateral	0,4	0,598	0,198	0,495
16	PEEK	0,44	0,768	0,328	0,745
17	PEEK	1,2	1,38	0,18	0,150
18	Posterolateral	0,53	0,88	0,35	0,660
19	Titanio	0,4	1	0,6	1,500
20	Posterolateral	0,9	0,86	-0,04	-0,044
21	PEEK	0,908	1,4	0,492	0,542
22	PEEK	0,57	0,87	0,30	0,526
23	PEEK	0,7	3,95	3,25	4,643
24	Titanio	1,2	0,773	-0,427	-0,356
25	PEEK	1,1	0,526	-0,574	-0,522
26	Titanio	0,48	2,59	2,11	4,396
27	Posterolateral	0,75	0,64	-0,11	-0,147
28	Titanio	0,55	1,87	1,32	2,40
29	Titanio	0,54	1,355	0,815	1,509
30	Titanio	0,355	1,201	0,846	2,383
31	Titanio	0,54	1,276	0,736	1,363
32	PEEK	0,265	0,704	0,439	1,657
33	Titanio	2,00	-	-	-
34	Titanio	0,41	-	-	-
35	Posterolateral	0,64	-	-	-
36	Posterolateral	1,2	-	-	-
37	Posterolateral	1,3	-	-	-
38	Titanio	0,59	-	-	-
39	Titanio	0,42	-	-	-
40	Posterolateral	0,7	-	-	-
41	Titanio	0,49	-	-	-
42	PEEK	0,865	-	-	-
43	Titanio	0,281	-	-	-
44	PEEK	0,273	-	-	-

5.1.4. Análisis estadístico descriptivo de las reintervenciones.

A los cinco años de la cirugía se analizaron las historias clínicas de los pacientes, obteniéndose que se habían reintervenido tres pacientes (6,3 %). Al analizar los motivos por los que se habían reintervenido, en los tres casos fue por el diagnóstico de un síndrome de disco adyacente al nivel operado. De ellos, dos fueron mujeres (66,6%) y uno hombre (33%). La edad media a la que fueron reintervenidos fue de 68,33 años.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	29	90,6	90,6	90,6
	Si	3	9,4	9,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Fig. 58. Estadístico descriptivo de las recirugías a los 5 años.

		Recirugía 5 años		Total
		No	Si	
SEXO	Masculino	11	1	12
	Femenino	18	2	20
Total		29	3	32

Fig. 59. Tabla cruzada de las recirugías a los 5 años según el sexo.

El diagnóstico previo de los pacientes reoperados por el que fueron operados inicialmente era:

- Estenosis de canal lumbar: 2 casos (66,6%).
- Nivel operado:
 - L4-L5: 1 caso (33,3%).
 - L5-S1: 1 caso (33,3%).
- Discopatía degenerativa: 1 caso (33,3%).
- Nivel operado:
 - L5-S1: 1 caso (33,3%).

Tabla cruzada Diagnóstico*Recirugía 5 años				
Recuento		Recirugía 5 años		
		No	Si	Total
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	9	2	11
	Discopatía degenerativa	14	1	15
	Espondilolistesis	6	0	6
Total		29	3	32

Fig. 60. Tabla cruzada de las recirugías a los 5 años según el diagnóstico preoperatorio.

Tabla cruzada Nivel Instrumentado*Recirugía 5 años*Diagnóstico						
Recuento			Recirugía 5 años			
			No	Si	Total	
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	Nivel Instrumentado	L5-S1	1	1	2
		L4-L5	8	1	9	
	Total		9	2	11	
	Discopatía degenerativa	Nivel Instrumentado	L5-S1	9	1	10
L4-L5			4	0	4	
T12-L1			1	0	1	
Total		14	1	15		
Espondilolistesis	Nivel Instrumentado	L5-S1	2		2	
		L4-L5	4		4	
	Total		6		6	
Total	Nivel Instrumentado	L5-S1	12	2	14	
		L4-L5	16	1	17	
		T12-L1	1	0	1	
	Total		29	3	32	

Fig. 61. Tabla cruzada de las recirugías a los 5 años según el diagnóstico preoperatorio y el nivel instrumentado.

Los niveles de titanio de los pacientes reintervenidos fueron:

- Paciente 10: $0,53 \mu\text{g L}^{-1}$ precirugía, $1,81 \mu\text{g L}^{-1}$ al año de la cirugía, un incremento de $1,28 \mu\text{g L}^{-1}$ y un ratio de incremento de 2,415.
- Paciente 21: $0,908 \mu\text{g L}^{-1}$ precirugía, $1,4 \mu\text{g L}^{-1}$ al año de la cirugía, un incremento de $0,492 \mu\text{g L}^{-1}$ y un ratio de incremento de 0,542.
- Paciente 29: $0,54 \mu\text{g L}^{-1}$ precirugía, $1,355 \mu\text{g L}^{-1}$ al año de la cirugía, un incremento de $0,815 \mu\text{g L}^{-1}$ y un ratio de incremento de 1,509.

5.2. Análisis estadístico inferencial.

La estadística analítica o análisis estadístico inferencial nos va a permitir aceptar o rechazar las hipótesis planteadas en el estudio.

En primer lugar aplicaremos los test apropiados para valorar si la distribución de las diferentes variables se ajustan a una distribución normal o no. En este caso, dado el tamaño muestral, se utilizará el test de *Shapiro-Wilk* en vez del de *Kolmogorov-Smirnov*, aunque se calcularán ambos.

Posteriormente se hará el estudio de contraste de hipótesis mediante la utilización del test apropiado en cada caso:

- Prueba paramétrica de la *t de Student* para muestras relacionadas, si la variable cuantitativa se ajusta a una distribución normal.
- Prueba no paramétrica de rangos con signo de *Wilcoxon* para muestras relacionadas, si la variable cuantitativa no se ajusta a una distribución normal.
- Test de la *t de Student*, cuando la variable categórica tenga dos categorías y se ajuste a una distribución normal.
- Test *U de Mann-Whitney*, para la comparación de medias cuando la variable categórica tenga dos categorías y no se ajuste a una distribución normal.
- Análisis de la varianza *ANOVA*, para la comparación de medias cuando la variable categórica tenga 3 o más categorías y se ajuste a una distribución normal.
- Prueba no paramétrica de *H de Kruskal-Wallis*, para la comparación de variables cuantitativas entre más de dos grupos y no se ajuste a una distribución normal.

El grado de significación estadística utilizado en todas las pruebas será del 95% ($p < 0,05$), siendo bilateral en todos los análisis.

5.2.1. Pruebas de normalidad.

Una vez definidas y descritas las variables de nuestra muestra a estudio en el apartado de análisis estadístico descriptivo, debemos analizar la distribución que siguen los valores de las variables en nuestra muestra, para determinar si esta se ajusta a una distribución normal o no. En este apartado incluiremos las pruebas de normalidad realizadas sobre las variables cuantitativas que van a ser objeto de estudio, para saber si debemos aplicar test paramétricos o no paramétricos, en los análisis de contraste de hipótesis.

Hay que recordar que cuando el número de valores de la muestra es mayor de 50 debemos considerar el test estadístico de *Kolmogorov-Smirnov*, y si es menor de 50, el test de *Shapiro-Wilk*, para confirmar si la muestra se ajusta a una distribución normal o no.

5.2.1.1. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas.

	Pruebas de normalidad					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Niveles Ti precirugía	0,215	32	0,001	0,706	32	0,000
Niveles Ti postcirugía	0,370	32	0,000	0,505	32	0,000
Diferencia niveles de Ti	0,340	32	0,000	0,522	32	0,000
Edad	0,082	32	0,200*	0,983	32	0,874

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors.

Fig. 62. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas.

En este caso la hipótesis nula sería que los valores siguen una distribución normal. Como casi todos los valores de p salen significativos ($p < 0,05$), salvo para la variable edad, podemos rechazar la hipótesis nula y considerar que no siguen una distribución normal, por lo que utilizaremos pruebas no paramétricas en los contrastes de hipótesis.

5.2.1.2. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el sexo.

Si analizamos en función del sexo la distribución de las variables niveles de titanio en suero precirugía, los niveles de titanio en suero postcirugía y la diferencia de niveles de titanio, los resultados del test de *Shapiro-Wilk* ($p < 0,05$) permiten rechazar la hipótesis nula de que dichas variables siguen una distribución normal en función del sexo, salvo para los niveles de titanio precirugía en hombres, que si sigue una distribución normal ($p = 0,131$). No obstante, para facilitar el análisis estadístico se utilizarán pruebas no paramétricas en el contraste de hipótesis.

Pruebas de normalidad

	SEXO	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Niveles Ti precirugía	Masculino	0,194	12	0,200*	0,894	12	0,131
	Femenino	0,209	20	0,022	0,728	20	0,000
Niveles Ti postcirugía	Masculino	0,365	12	0,000	0,598	12	0,000
	Femenino	0,288	20	0,000	0,513	20	0,000
Diferencia niveles de Ti	Masculino	0,383	12	0,000	0,592	12	0,000
	Femenino	0,225	20	0,009	0,703	20	0,000

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors.

Fig. 63. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas en función del sexo.

5.2.1.3. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con la edad.

Para poder analizar la distribución en función de la edad debemos convertir la variable edad, cuantitativa, en una variable cualitativa o categórica. Para ello hemos dividido la muestra en tres grupos de edad, de 18 a 40 años, de 40 a 60 años y de 60 a 80 años.

Si analizamos en función del grupo de edad la distribución de las variables niveles de titanio en suero precirugía, los niveles de titanio en suero postcirugía y la diferencia de niveles de titanio, los resultados del test de *Shapiro-Wilk*, con valores de $p < 0,05$, permiten rechazar la hipótesis nula de que dichas variables siguen una distribución normal en función del grupo de edad, salvo para los niveles de titanio precirugía en el grupo de edad de 40 a 60 años, que si sigue una distribución normal ($p = 0,387$). No obstante, para facilitar el análisis estadístico se utilizarán pruebas no paramétricas en el contraste de hipótesis.

GRUPO EDAD		Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Niveles Ti precirugía	40-60	0,154	21	0,200*	0,953	21	0,387
	Más de 60	0,254	10	0,066	0,794	10	0,012
Niveles Ti postcirugía	40-60	0,373	21	0,000	0,504	21	0,000
	Más de 60	0,408	10	0,000	0,518	10	0,000
Diferencia niveles de Ti	40-60	0,362	21	0,000	0,510	21	0,000
	Más de 60	0,296	10	0,013	0,665	10	0,000

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

- a. Niveles Ti precirugía es constante cuando GRUPO EDAD = 18-40. Se ha omitido.
- b. Corrección de significación de Lilliefors.
- c. Niveles Ti postcirugía es constante cuando GRUPO EDAD = 18-40. Se ha omitido.
- d. Diferencia niveles de Ti es constante cuando GRUPO EDAD = 18-40. Se ha omitido.

Fig. 64. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas en función del grupo de edad.

5.2.1.4. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el diagnóstico preoperatorio.

Si analizamos en función del diagnóstico preoperatorio la distribución de las variables niveles de titanio en suero precirugía, los niveles de titanio en suero postcirugía y la diferencia de niveles de titanio, los resultados del test de *Shapiro-Wilk*, con valores de $p < 0,05$, permiten rechazar la hipótesis nula de que dichas variables siguen una distribución normal en función del diagnóstico preoperatorio en los siguientes casos:

- Niveles de titanio precirugía en los pacientes diagnosticados de estenosis del canal ($p < 0,05$).

- Niveles de titanio postcirugía en los pacientes diagnosticados de estenosis del canal o de discopatía degenerativa ($p < 0,05$).
- Diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía en los pacientes diagnosticados de estenosis del canal o de discopatía degenerativa ($p < 0,05$).

Según el test de *Shapiro-Wilk* se aceptaría la hipótesis nula (distribución normal de la muestra) en los siguientes casos:

- Niveles de titanio precirugía en los pacientes diagnosticados de discopatía degenerativa o de espondilolistesis ($p > 0,05$).
- Niveles de titanio postcirugía en los pacientes diagnosticados de espondilolistesis ($p > 0,05$).
- Diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía en los pacientes diagnosticados de espondilolistesis ($p > 0,05$).

No obstante, dado el tamaño muestral, y para facilitar el análisis estadístico, se utilizarán pruebas no paramétricas en el contraste de hipótesis.

Pruebas de normalidad

DIAGNÓSTICO		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Niveles Ti precirugía	Estenosis canal lumbar	0,246	11	0,061	0,758	11	0,003
	Discopatía degenerativa	0,147	15	0,200*	0,951	15	0,543
	Espondilolistesis	0,159	6	0,200*	0,986	6	0,978
Niveles Ti postcirugía	Estenosis canal lumbar	0,388	11	0,000	0,632	11	0,000
	Discopatía degenerativa	0,414	15	0,000	0,412	15	0,000
	Espondilolistesis	0,177	6	0,200*	0,934	6	0,611
Diferencia niveles de Ti	Estenosis canal lumbar	0,369	11	0,000	0,637	11	0,000
	Discopatía degenerativa	0,372	15	0,000	0,453	15	0,000
	Espondilolistesis	0,164	6	0,200*	0,956	6	0,787

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors.

Fig. 65. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas en función del diagnóstico preoperatorio.

5.2.1.5. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el nivel instrumentado.

Si analizamos la distribución de las variables niveles de titanio en suero precirugía, los niveles de titanio en suero postcirugía y la diferencia de niveles de titanio, en relación con el nivel instrumentado, los resultados del test de *Shapiro-Wilk* ($p < 0,05$) permiten rechazar la hipótesis nula de que dichas variables siguen una distribución normal en función del nivel instrumentado, salvo para los niveles de titanio precirugía en los pacientes con un nivel instrumentado L5-S1, que sí sigue una distribución normal ($p = 0,160$). No obstante, para facilitar el análisis estadístico se utilizarán pruebas no paramétricas en el contraste de hipótesis.

	Nivel Instrumentado	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Niveles Ti precirugía	L5-S1	0,201	14	0,129	0,910	14	0,160
	L4-L5	0,227	17	0,020	0,754	17	0,001
Niveles Ti postcirugía	L5-S1	0,436	14	0,000	0,422	14	0,000
	L4-L5	0,345	17	0,000	0,585	17	0,000
Diferencia niveles de Ti	L5-S1	0,400	14	0,000	0,429	14	0,000
	L4-L5	0,305	17	0,000	0,613	17	0,000

a. Corrección de significación de Lilliefors.

b. Niveles Ti precirugía es constante cuando Nivel Instrumentado = T12-L1. Se ha omitido.

c. Niveles Ti postcirugía es constante cuando Nivel Instrumentado = T12-L1. Se ha omitido.

d. Diferencia niveles de Ti es constante cuando Nivel Instrumentado = T12-L1. Se ha omitido.

Fig.66. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas en función del nivel instrumentado.

5.2.1.6. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas en relación con el tipo de cirugía realizado.

Si analizamos la distribución de las variables niveles de titanio en suero precirugía, los niveles de titanio en suero postcirugía y la diferencia de niveles de titanio, en relación con el tipo de cirugía realizado, los resultados del test de *Shapiro-Wilk*, con valores de $p < 0,05$, permiten rechazar la hipótesis nula de que

dichas variables siguen una distribución normal en función del diagnóstico preoperatorio en los siguientes casos:

- Niveles de titanio precirugía en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio ($p < 0,05$).
- Niveles de titanio postcirugía en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK o de titanio ($p < 0,05$).
- Diferencia de niveles de titanio en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK o de titanio ($p < 0,05$).

Según el test de *Shapiro-Wilk* se aceptaría la hipótesis nula (distribución normal de la muestra) en los siguientes casos:

- Niveles de titanio precirugía en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de artrodesis posterolateral o una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK ($p > 0,05$).
- Niveles de titanio postcirugía en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de artrodesis posterolateral ($p > 0,05$).
- Diferencia de niveles de titanio en los pacientes a los que se les realizó una cirugía de artrodesis posterolateral ($p > 0,05$).

No obstante, dado el tamaño muestral y para facilitar el análisis estadístico se utilizarán pruebas no paramétricas en el contraste de hipótesis.

		Pruebas de normalidad					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Tipo de cirugía		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Niveles Ti precirugía	Posterolateral	0,241	5	0,200 [*]	0,938	5	0,649
	PEEK	0,126	8	0,200 [*]	0,934	8	0,552
	Titanio	0,263	19	0,001	0,683	19	0,000
Niveles Ti postcirugía	Posterolateral	0,285	5	0,200 [*]	0,866	5	0,251
	PEEK	0,341	8	0,007	0,665	8	0,001
	Titanio	0,422	19	0,000	0,563	19	0,000
Diferencia niveles de Ti	Posterolateral	0,199	5	0,200 [*]	0,953	5	0,758
	PEEK	0,381	8	0,001	0,707	8	0,003
	Titanio	0,396	19	0,000	0,581	19	0,000

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors.

Fig. 67. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas en función del tipo de cirugía.

5.2.1.7. Resumen de las pruebas de normalidad de las variables cuantitativas.

Una vez aplicadas las pruebas de normalidad en las variables independientes cuantitativas y en los diferentes grupos de variables cualitativas que vamos a utilizar en el contraste de hipótesis podemos concluir, con un 95% de confianza ($p < 0,05$), que la mayor parte de ellas no se ajustan a una distribución normal en la mayoría de los casos, por lo que debemos emplear, para dicho contraste de hipótesis, la prueba no paramétrica apropiada en cada caso.

5.2.2. Contraste de hipótesis.

5.2.2.1. Pruebas de independencia.

En este apartado veremos si las principales variables de nuestro trabajo son independientes respecto a ciertas variables que utilizaremos como factores, es decir, se recurre a comparar las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa en los diferentes grupos establecidos por la variable categórica. Utilizaremos diferentes métodos dependiendo de si la variable principal cuantitativa se distribuye normalmente o no, y si la variable categórica tiene 2 o más de 2 categorías.

Hay que recordar que dentro de los test paramétricos, cuando la variable categórica tiene 2 categorías utilizaremos la prueba de la *t de Student*, si tiene 3 o más categorías la comparación de medias se realiza a través del análisis de la varianza *ANOVA*. En los no paramétricos, cuando la variable categórica tiene 2 categorías utilizaremos el test *U de Mann-Whitney*, y si son 3 o más grupos, la prueba de *Kruskal-Wallis*.

Veamos si hay dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y las variables diagnóstico preoperatorio, nivel instrumentado y tipo de cirugía realizado. Al no ajustarse dichas variables a una distribución normal utilizaremos la prueba no paramétrica *H de Kruskal-Wallis*.

5.2.2.1.a. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable diagnóstico preoperatorio.

Al aplicar la prueba *H de Kruskal-Wallis* a la variable nivel de titanio postcirugía usando como variable de agrupación el diagnóstico preoperatorio, obtenemos un valor de $p=0,173$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa de los niveles de titanio entre los diferentes tipos de diagnóstico preoperatorio con un nivel de confianza del 95%.

	Niveles Ti postcirugía
H de Kruskal-Wallis	3,513
gl	2
Sig. asintótica	0,173

a. Prueba de Kruskal Wallis.

b. Variable de agrupación: Diagnóstico.

Fig. 68. Pruebas de dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable diagnóstico preoperatorio

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Niveles Ti postcirugía es la misma entre categorías de Diagnóstico.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,173	Conserve la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 69. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

5.2.2.1.b. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable nivel instrumentado.

Al aplicar la prueba *H de Kruskal-Wallis* a la variable nivel de titanio postcirugía usando como variable de agrupación el nivel instrumentado, obtenemos un valor de $p=0,287$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en los niveles de titanio entre los diferentes niveles instrumentados con un nivel de confianza del 95%.

	Niveles Ti postcirugía
H de Kruskal-Wallis	2,497
gl	2
Sig. asintótica	0,287

a. Prueba de Kruskal Wallis.

b. Variable de agrupación: Nivel Instrumentado.

Fig.70. Pruebas de dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable nivel instrumentado.

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Niveles Ti postcirugía es la misma entre categorías de Nivel Instrumentado.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,287	Conserve la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 71. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

5.2.2.1.c. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable tipo de cirugía.

Al aplicar la prueba *H de Kruskal-Wallis* a la variable nivel de titanio postcirugía usando como variable de agrupación el tipo de cirugía realizado, obtenemos un valor de $p=0,005$ ($p<0,05$), por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa de que sí hay diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los niveles de titanio postcirugía entre los diferentes tipos de cirugía, con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Niveles Ti postcirugía
H de Kruskal-Wallis	10,450
gl	2
Sig. asintótica	0,005

a. Prueba de Kruskal Wallis.

b. Variable de agrupación: Tipo de cirugía.

Fig. 72. Pruebas de dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable tipo de cirugía.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Niveles Ti postcirugía es la misma entre categorías de Tipo de cirugía.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,005	Rechace la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 73. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

Si aplicamos la prueba *H de Kruskal-Wallis* diferenciando los niveles de titanio postcirugía por cada uno de los tipos de cirugía, y se comparan por parejas de tipo de cirugía, obtenemos un valor de $p < 0,05$, por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar que sí hay diferencia estadísticamente significativa de los niveles de titanio cuando comparamos:

- Pacientes a los que se les realizó una artrodesis posterolateral con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio ($p=0,006$).
- Pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio ($p=0,018$).

Por otra parte, cuando comparamos pacientes a los que se les realizó una artrodesis posterolateral con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK, obtenemos un valor de $p > 0,05$ ($p=0,513$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de titanio postcirugía entre estos dos grupos de pacientes, con un nivel de confianza del 95%.

Comparaciones por parejas de Tipo de cirugía					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Posterolateral-PEEK	-3,500	5,347	-,655	,513	1,000
Posterolateral-Titanio	-12,842	4,715	-2,724	,006	,019
PEEK-Titanio	-9,342	3,953	-2,363	,018	,054

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales. Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Fig. 74. Comparación por parejas de tipo de cirugía de la distribución de la variable nivel de titanio postcirugía.

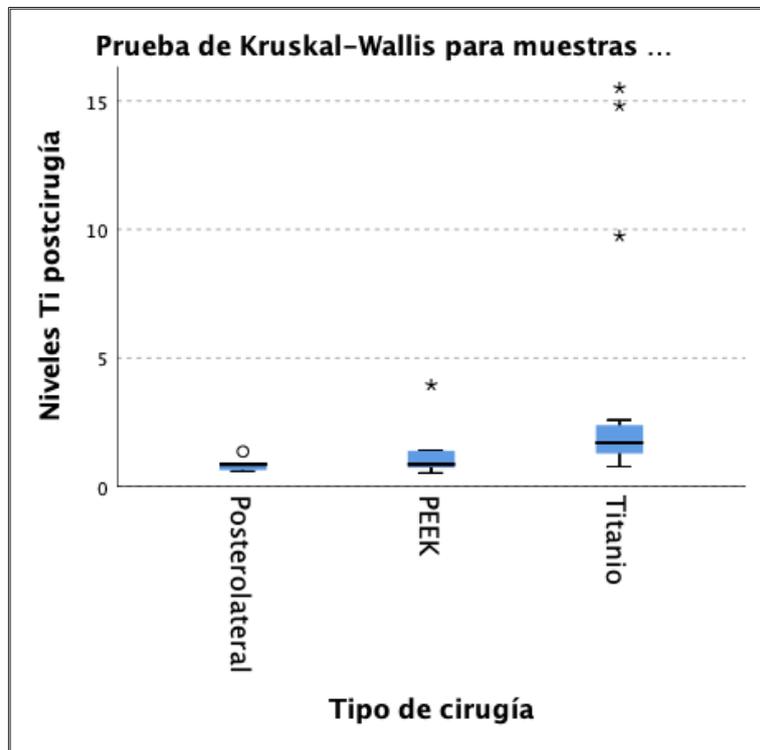


Fig. 75. Gráfica de la distribución de niveles de titanio postcirugía por tipo de cirugía.

En resumen:

1. Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de titanio postcirugía entre la cirugía de artrodesis posterolateral y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de titanio con un nivel de confianza del 95%.
2. Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de titanio postcirugía entre la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK y la cirugía de artrodesis

circunferencial con implante intersomático de titanio con un nivel de confianza del 95%.

- No existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de titanio postcirugía entre la cirugía de artrodesis postrolateral y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK con un nivel de confianza del 95%.

5.2.2.1.d. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable sexo de los pacientes.

Al aplicar la prueba *U de Mann-Whitney* a la variable nivel de titanio postcirugía usando como variable de agrupación el sexo de los pacientes, obtenemos un valor de $p=0,224$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa de los niveles de titanio entre hombres y mujeres con un nivel de confianza del 95%.

N total	32
U de Mann-Whitney	88,000
W de Wilcoxon	298,000
Estadístico de prueba	88,000
Error estándar	25,688
Estadístico de prueba estandarizado	-1,246
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,213
Sig. exacta (prueba bilateral)	,224

Fig. 76. Resultados estadísticos de la prueba U de Mann-Whitney para la distribución de los niveles de titanio en función del sexo.

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Niveles Ti postcirugía es la misma entre categorías de SEXO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,224 ^a	Conserve la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				
a. Se muestra la significación exacta para esta prueba.				

Fig. 77. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba U de Mann-Whitney.

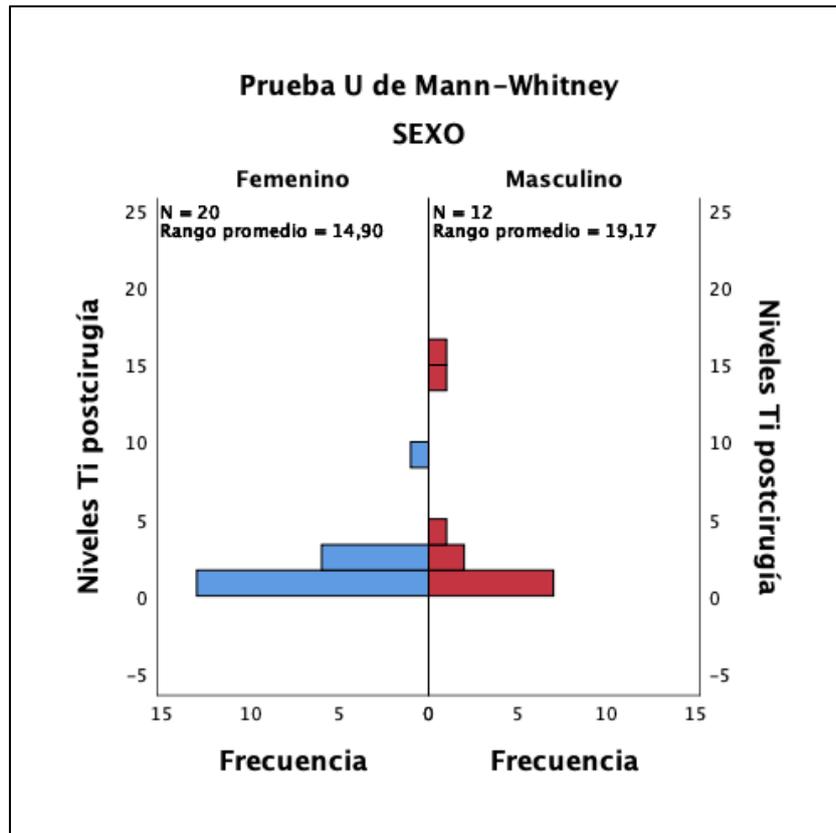


Fig. 78. Gráfica de la prueba U de Mann-Whitney para la variable niveles de titanio postcirugía y la variable sexo de los pacientes.

5.2.2.1.e. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable diagnóstico preoperatorio.

Al aplicar la prueba *H* de *Kruskal-Wallis* a la variable diferencia en el nivel de titanio postcirugía y precirugía usando como variable de agrupación el diagnóstico preoperatorio, obtenemos un valor de $p=0,176$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de los niveles de titanio postcirugía y precirugía entre los diferentes tipos de diagnóstico preoperatorio con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Diferencia niveles Ti
H de Kruskal-Wallis	3,476 ^{c,d}
gl	2
Sig. asintótica	0,176

- a. Prueba de Kruskal Wallis.
- b. Variable de agrupación: Diagnóstico.
- c. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.
- d. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

Fig. 79. Pruebas de dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable diagnóstico preoperatorio.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Diferencia niveles de TI es la misma entre categorías de Diagnóstico.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,176	Conserve la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 80. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

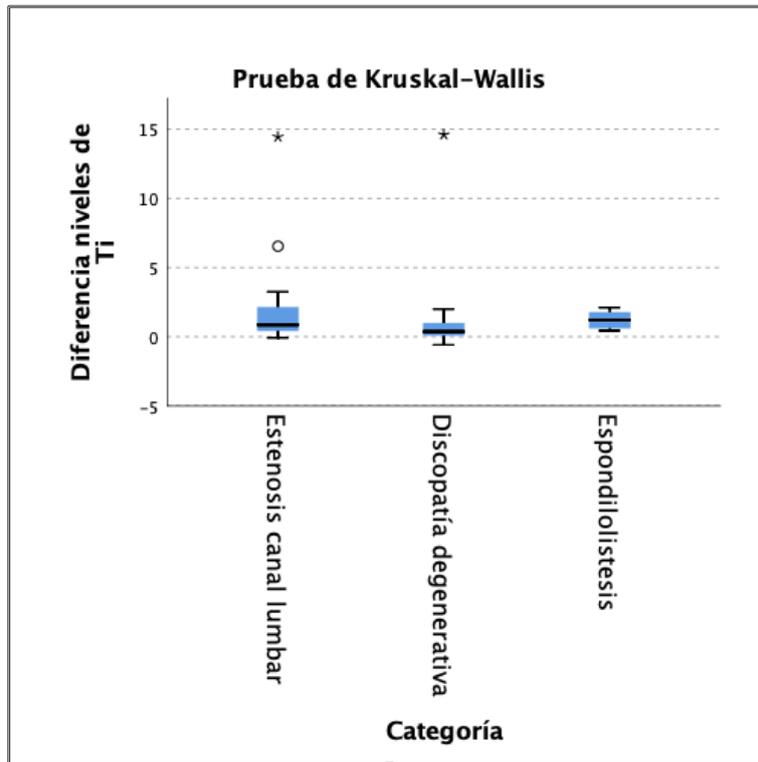


Fig. 81. Gráfica de la distribución de la diferencia de niveles de titanio por diagnóstico preoperatorio.

5.2.2.1.f. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable nivel instrumentado.

Al aplicar la prueba H de *Kruskal-Wallis* a la variable diferencia en el nivel de titanio postcirugía y precirugía usando como variable de agrupación el nivel instrumentado, obtenemos un valor de $p=0,581$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de los niveles de titanio postcirugía y precirugía entre los diferentes niveles instrumentados, con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Diferencia niveles Ti
H de Kruskal-Wallis	1,086 ^{c,d}
gl	2
Sig. asintótica	0,581

- a. Prueba de Kruskal Wallis.
- b. Variable de agrupación: Nivel instrumentado.
- c. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.
- d. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

Fig. 82. Pruebas de dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable nivel instrumentado.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Diferencia niveles de Ti es la misma entre categorías de Nivel Instrumentado.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,581	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.

Fig. 83. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

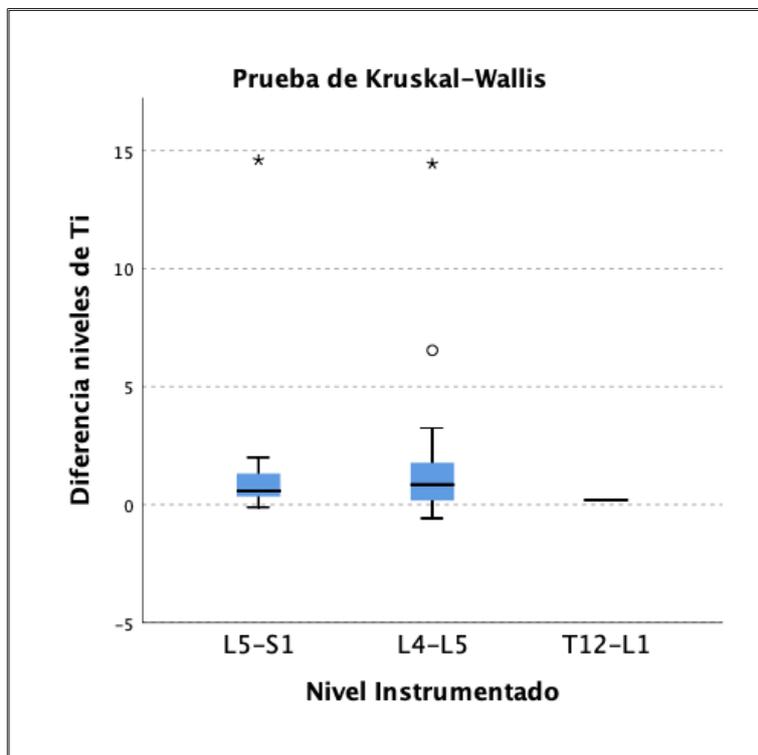


Fig. 84. Gráfica de la distribución de la diferencia de niveles de titanio por nivel instrumentado.

5.2.2.1.g. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable tipo de cirugía.

Al aplicar la prueba *H de Kruskal-Wallis* a la variable diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía usando como variable de agrupación el tipo de cirugía, obtenemos un valor de $p=0,006$ ($p<0,05$), por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa de que sí hay diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la diferencia en los niveles de titanio entre los diferentes tipos de cirugía, con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Diferencia niveles Ti
H de Kruskal-Wallis	10,324 ^c
gl	2
Sig. asintótica	0,006

- a. Prueba de Kruskal Wallis.
- b. Variable de agrupación: Tipo de cirugía.
- c. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.

Fig. 85. Pruebas de dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable tipo de cirugía.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Diferencia niveles de Ti es la misma entre categorías de Tipo de cirugía.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,006	Rechace la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 86. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

Si aplicamos la prueba *H de Kruskal-Wallis* analizando la diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía por cada uno de los tipos de cirugía, y se comparan por parejas de tipo de cirugía, obtenemos un valor de $p<0,05$, por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar que sí hay diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía cuando comparamos:

- Pacientes a los que se les realizó una artrodesis posterolateral con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio ($p=0,006$).

- Pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio ($p=0,022$).

Por otra parte, cuando comparamos pacientes a los que se les realizó una artrodesis posterolateral con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK obtenemos un valor de $p>0,05$ ($p=0,460$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía entre estos dos grupos de pacientes, con un nivel de confianza del 95%.

Comparaciones por parejas de Tipo de cirugía					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Posterolateral-PEEK	-3,950	5,348	-,739	,460	1,000
Posterolateral-Titanio	-12,989	4,715	-2,755	,006	,018
PEEK-Titanio	-9,039	3,954	-2,286	,022	,067

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Fig. 87. Comparación por parejas de tipo de cirugía de la distribución de la variable diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía.

En resumen:

1. Existen diferencias estadísticamente significativas en la diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía entre la cirugía de artrodesis posterolateral y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de titanio, con un nivel de confianza del 95%.
2. Existen diferencias estadísticamente significativas en la diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía entre la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de titanio, con un nivel de confianza del 95%.

3. No existen diferencias estadísticamente significativas en la diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía entre la cirugía de artrodesis postrolateral y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK, con un nivel de confianza del 95%.

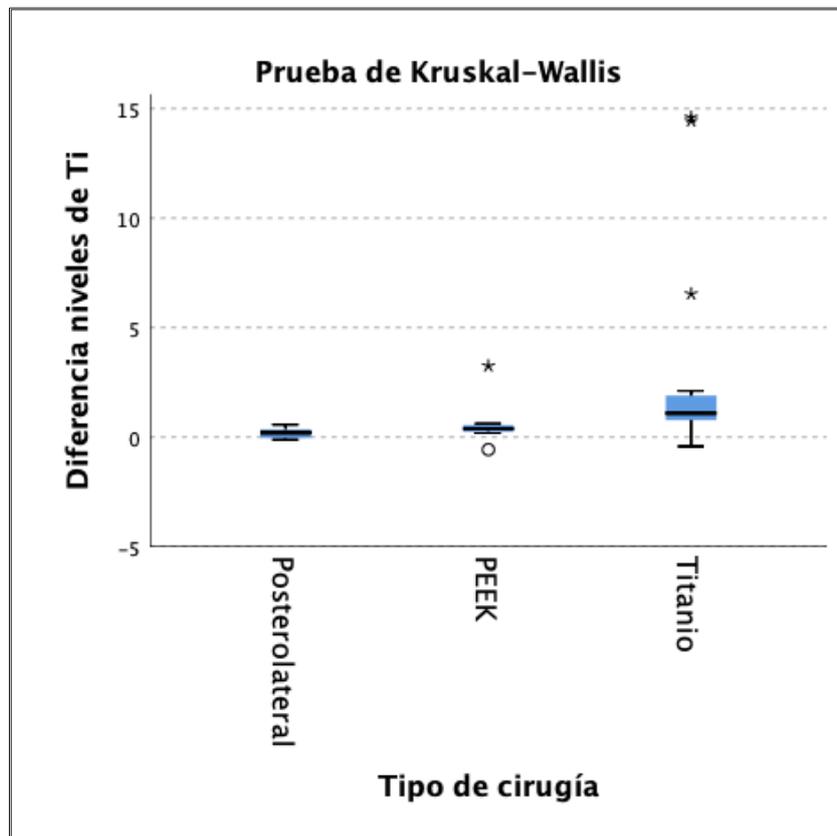


Fig. 88. Gráfica de la distribución de la diferencia de niveles de titanio por tipo de cirugía.

5.2.2.1.h. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable sexo de los pacientes.

Al aplicar la prueba *U de Mann-Whitney* a la variable diferencia entre el nivel de titanio postcirugía y precirugía usando como variable de agrupación el sexo de los pacientes, obtenemos un valor de $p=0,272$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en la diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía entre hombres y mujeres con un nivel de confianza del 95%.

N total	32
U de Mann-Whitney	91,000
W de Wilcoxon	301,000
Estadístico de prueba	91,000
Error estándar	25,690
Estadístico de prueba estandarizado	-1,129
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,259
Sig. exacta (prueba bilateral)	,272

Fig. 89. Resultados estadísticos de la prueba U de Mann-Whitney para la variable diferencia de los niveles de titanio en función del sexo.

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Diferencia niveles de Ti es la misma entre categorías de SEXO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,272 ^a	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.
a. Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Fig. 90. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba U de Mann-Whitney.

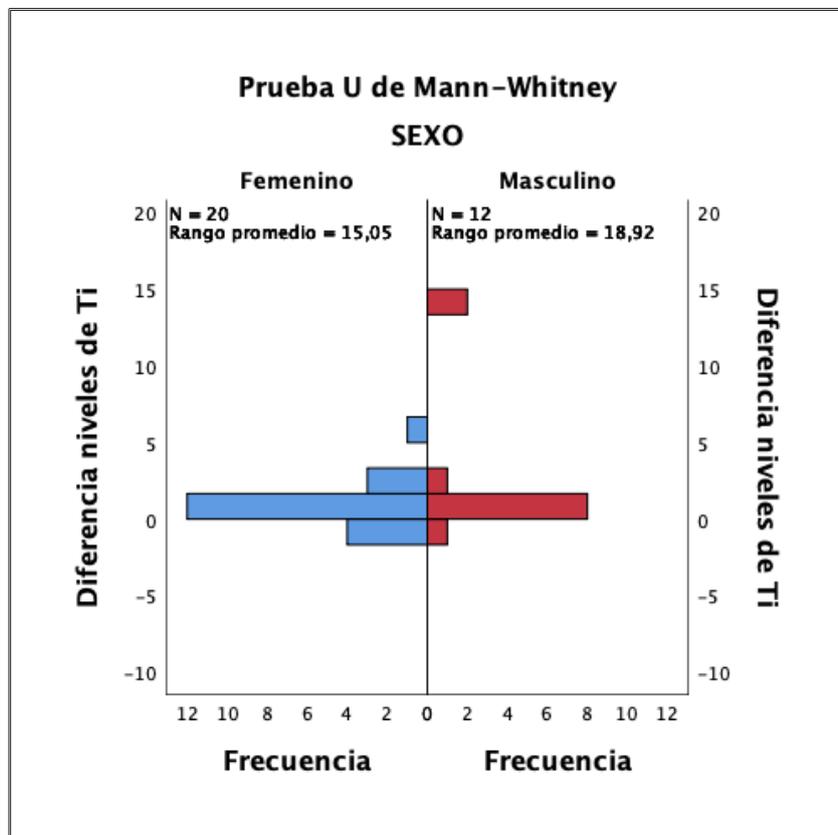


Fig. 91. Gráfica de la prueba U de Mann-Whitney para la variable diferencia de los niveles de titanio postcirugía y precirugía y la variable sexo de los pacientes.

5.2.2.1.i. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable diagnóstico preoperatorio.

Al aplicar la prueba *H* de *Kruskal-Wallis* a la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes usando como variable de agrupación el diagnóstico preoperatorio, obtenemos un valor de $p=0,116$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el ratio de incremento de la concentración de titanio en suero entre los diferentes tipos de diagnóstico con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Diferencia niveles Ti
H de Kruskal-Wallis	4,311 ^{c,d}
gl	2
Sig. asintótica	0,116

- a. Prueba de Kruskal Wallis.
- b. Variable de agrupación: Diagnóstico.
- c. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.
- d. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

Fig. 92. Pruebas de dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio y la variable diagnóstico preoperatorio.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Ratio diferencia niveles titanio es la misma entre categorías de Diagnóstico.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,116	Conserve la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 93. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de *Kruskal-Wallis*.

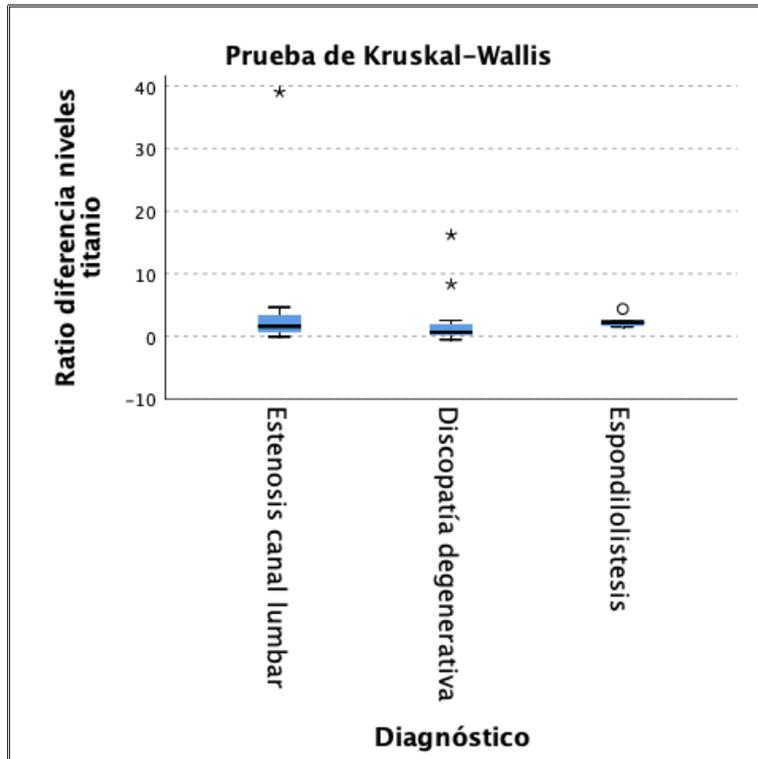


Fig. 94. Gráfica de la distribución del ratio del incremento de niveles de titanio por diagnóstico preoperatorio.

5.2.2.1.j. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable nivel instrumentado.

Al aplicar la prueba *H* de *Kruskal-Wallis* a la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes usando como variable de agrupación el nivel instrumentado, obtenemos un valor de $p=0,531$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el ratio de incremento de la concentración de titanio en suero entre los diferentes niveles instrumentados, con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Diferencia niveles Ti
H de Kruskal-Wallis	1,267. ^d
gl	2
Sig. asintótica	0,531

- a. Prueba de Kruskal Wallis.
- b. Variable de agrupación: Nivel instrumentado.
- c. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.
- d. No se realizan múltiples comparaciones porque la prueba global no muestra diferencias significativas en las muestras.

Fig. 95. Pruebas de dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio y la variable nivel instrumentado.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Ratio diferencia niveles titanio es la misma entre categorías de Nivel Instrumentado.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,531	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.

Fig. 96. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

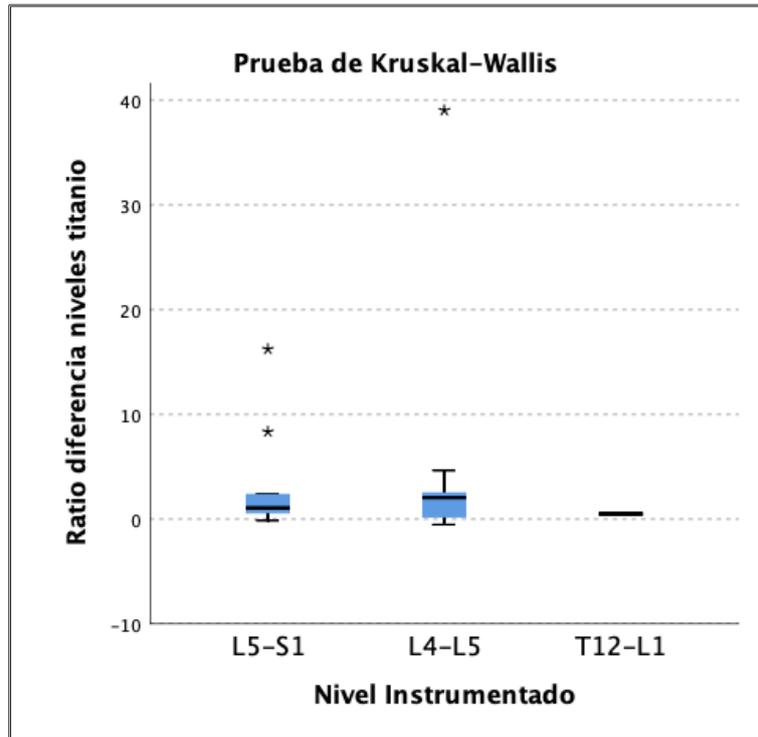


Fig. 97. Gráfica de la distribución del ratio de incremento de niveles de titanio por nivel instrumentado.

5.2.2.1.k. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable tipo de cirugía.

Al aplicar la prueba *H* de *Kruskal-Wallis* a la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes usando como variable de agrupación el tipo de cirugía, obtenemos un valor de $p=0,026$ ($p<0,05$), por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa de que sí hay diferencia estadísticamente significativa en la distribución del ratio de la concentración de titanio entre los diferentes tipos de cirugía con un nivel de confianza del 95%.

Estadísticos de prueba^{a,b}

	Diferencia niveles Ti
H de Kruskal-Wallis	7,280 ^c
gl	2
Sig. asintótica	0,026

- a. Prueba de Kruskal Wallis.
- b. Variable de agrupación: Tipo de cirugía.
- c. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.

Fig. 98. Pruebas de dependencia entre la variable ratio de incremento de niveles de titanio y la variable tipo de cirugía.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Ratio diferencia niveles titanio es la misma entre categorías de Tipo de cirugía.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,026	Rechace la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.				

Fig. 99. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de Kruskal-Wallis.

Si aplicamos la prueba *H de Kruskal-Wallis* analizando el ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes por cada uno de los tipos de cirugía y se comparan por parejas de tipo de cirugía, obtenemos un valor de $p < 0,05$, por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar que sí hay diferencia estadísticamente significativa en la distribución del ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes cuando comparamos:

- Pacientes a los que se les realizó una artrodesis posterolateral con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio ($p=0,011$).

Por otra parte, cuando comparamos pacientes a los que se les realizó una artrodesis posterolateral con aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK obtenemos un valor de $p > 0,05$ ($p=0,246$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución del ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes entre estos dos grupos de pacientes, con un nivel de confianza del 95%.

Asimismo, cuando comparamos pacientes a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de PEEK con aquellos a los que se les realizó una artrodesis circunferencial utilizando un implante de titanio obtenemos un valor de $p > 0,05$ ($p = 0,140$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución del ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes entre estos dos grupos de pacientes, con un nivel de confianza del 95%.

Comparaciones por parejas de Tipo de cirugía					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Posterolateral-PEEK	-6,200	5,348	-1,159	,246	,739
Posterolateral-Titanio	-12,042	4,715	-2,554	,011	,032
PEEK-Titanio	-5,842	3,954	-1,478	,140	,419

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Fig. 100. Comparación por parejas de tipo de cirugía de la distribución de la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero.

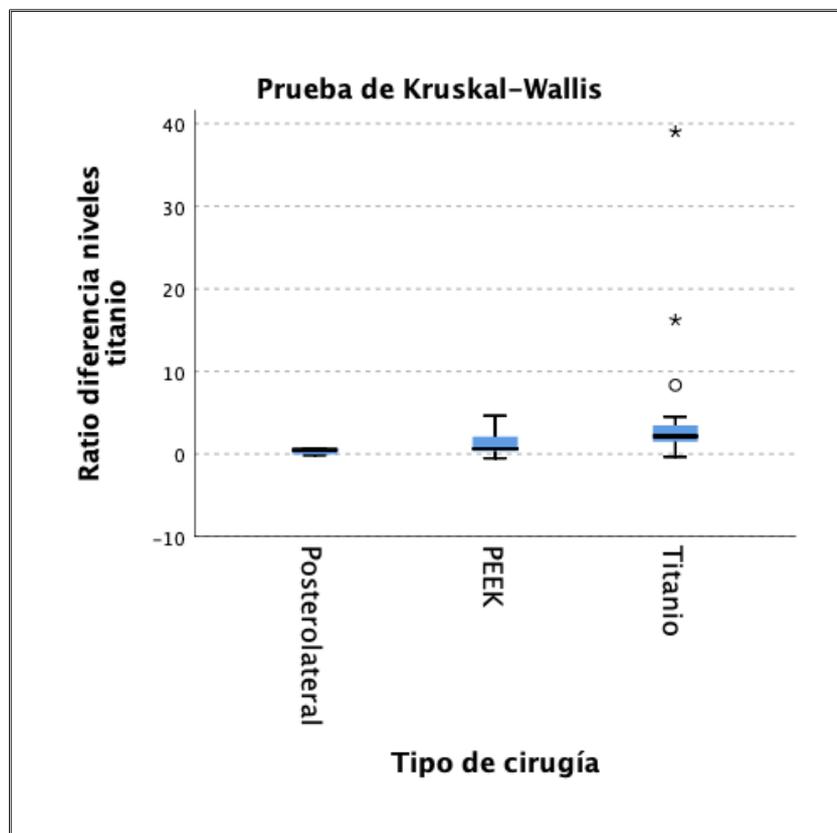


Fig. 101. Gráfica de la distribución del ratio de incremento de concentración titanio por tipo de cirugía.

En resumen:

1. Existen diferencias estadísticamente significativas en el ratio de incremento en la concentración de titanio en suero de los pacientes entre la cirugía de artrodesis posterolateral y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de titanio, con un nivel de confianza del 95%.
2. No existen diferencias estadísticamente significativas en el ratio de incremento en la concentración de titanio en suero de los pacientes entre la cirugía de artrodesis postrolateral y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK, con un nivel de confianza del 95%.
3. No existen diferencias estadísticamente significativas en el ratio de incremento en la concentración de titanio en suero de los pacientes entre la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de PEEK y la cirugía de artrodesis circunferencial con implante intersomático de titanio, con un nivel de confianza del 95%.

5.2.2.1.1. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable sexo de los pacientes.

Al aplicar la prueba *U de Mann-Whitney* a la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes usando como variable de agrupación el sexo de los pacientes, obtenemos un valor de $p=0,578$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el ratio de incremento de la concentración de titanio en suero entre hombres y mujeres con un nivel de confianza del 95%.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Ratio diferencia niveles titanio es la misma entre categorías de SEXO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,578 ^a	Conserve la hipótesis nula.
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050. a. Se muestra la significación exacta para esta prueba.				

Fig. 102. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba *U de Mann-Whitney*.

Resumen de prueba U de Mann-Whitney	
N total	32
U de Mann-Whitney	105,000
W de Wilcoxon	315,000
Estadístico de prueba	105,000
Error estándar	25,690
Estadístico de prueba estandarizado	-,584
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,559
Sig. exacta (prueba bilateral)	,578

Fig. 103. Resultados estadísticos de la prueba U de Mann-Whitney para la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en función del sexo.

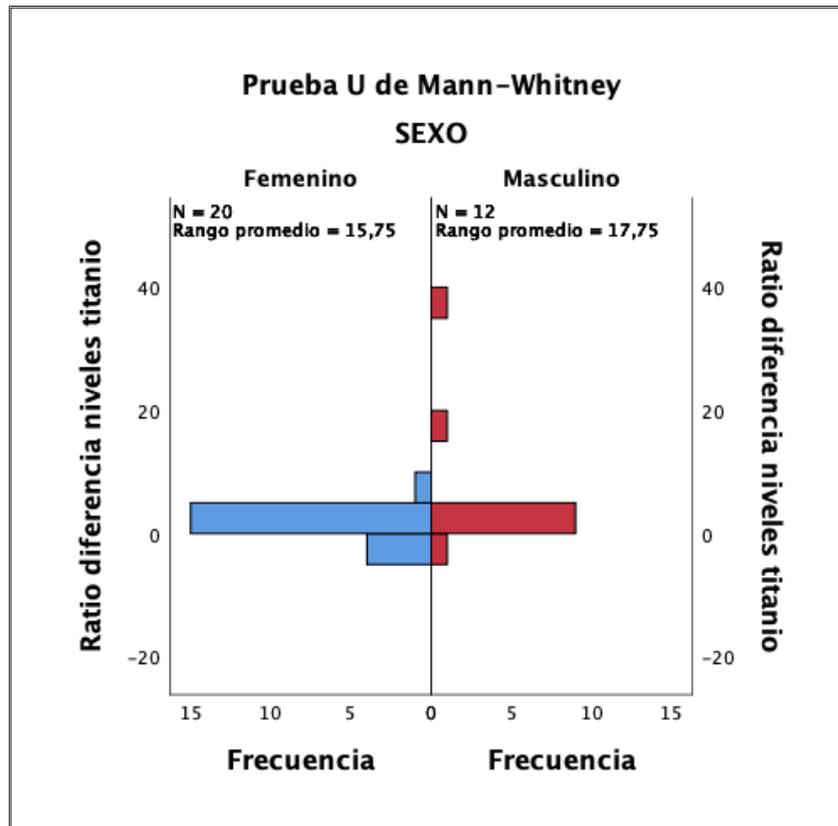


Fig. 104. Gráfica de la prueba U de Mann-Whitney para la variable ratio de incremento de la concentración de titanio y la variable sexo de los pacientes.

5.2.2.1.m. Dependencia entre la variable nivel de titanio postcirugía y la variable recirugía a los 5 años.

Al aplicar la prueba de la *U de Mann-Whitney* a la variable nivel de titanio postcirugía en relación con la variable recirugía a los 5 años, obtenemos un valor de $p=0,624$ ($p>0,05$) por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el nivel de titanio postcirugía entre pacientes reoperados o no a los 5 años de la primera cirugía, con un nivel de confianza del 95%.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Niveles Ti postcirugía es la misma entre categorías de Recirugía 5 años.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,624 ^a	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.
a. Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Fig. 105. Resumen del contraste de hipótesis de la U de Mann-Whitney.

Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	32
U de Mann-Whitney	52,000
W de Wilcoxon	58,000
Estadístico de prueba	52,000
Error estándar	15,466
Estadístico de prueba estandarizado	,550
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,583
Sig. exacta (prueba bilateral)	,624

Fig. 106. Resultados estadísticos de la prueba de la U de Mann-Whitney para los niveles de titanio postcirugía en relación con la recirugía a los 5 años.

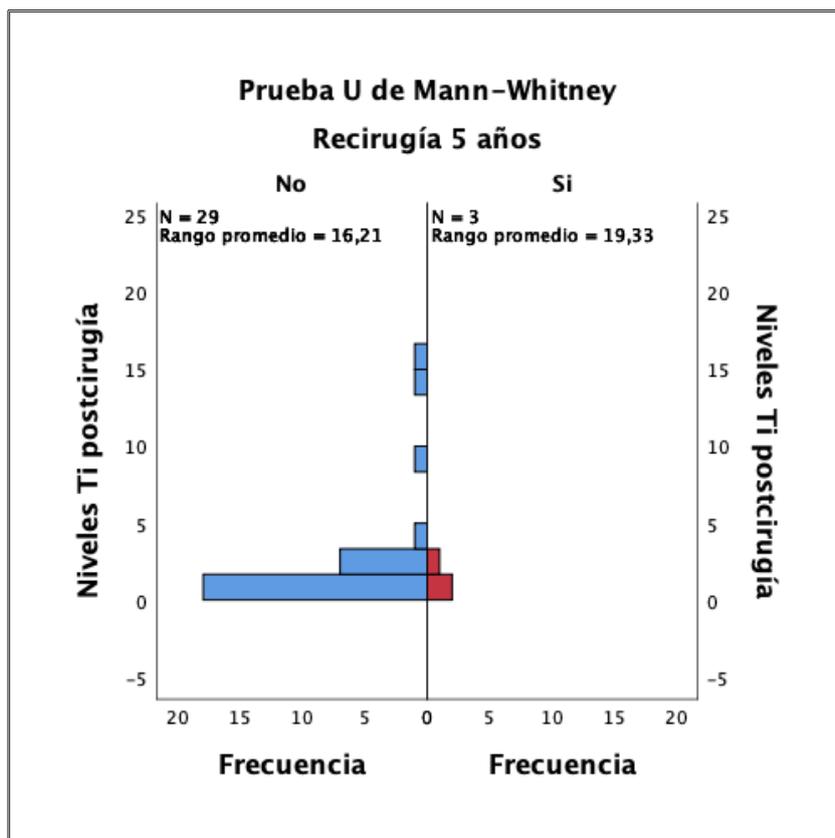


Fig. 107. Gráfica de la distribución de los niveles de titanio al año de la cirugía en los pacientes reoperados a los 5 años y los no operados.

5.2.2.1.n. Dependencia entre la variable diferencia de nivel de titanio y la variable recirugía a los 5 años.

Al aplicar la prueba de la *U de Mann-Whitney* a la variable diferencia de nivel de titanio postcirugía y precirugía en relación con la variable recirugía a los 5 años, obtenemos un valor de $p=0,808$ ($p>0,05$) por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en la diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía entre pacientes reoperados o no a los 5 años de la primera cirugía, con un nivel de confianza del 95%.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Diferencia niveles de Ti es la misma entre categorías de Recirugía 5 años.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,808 ^a	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.
a. Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Fig. 108. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de la *U de Mann-Whitney*.

Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	32
U de Mann-Whitney	48,000
W de Wilcoxon	54,000
Estadístico de prueba	48,000
Error estándar	15,468
Estadístico de prueba estandarizado	,291
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,771
Sig. exacta (prueba bilateral)	,808

Fig. 109. Resultados estadísticos de la prueba de la U de Mann-Whitney para la diferencia de niveles de titanio postcirugía y precirugía en relación con la recirugía a los 5 años.

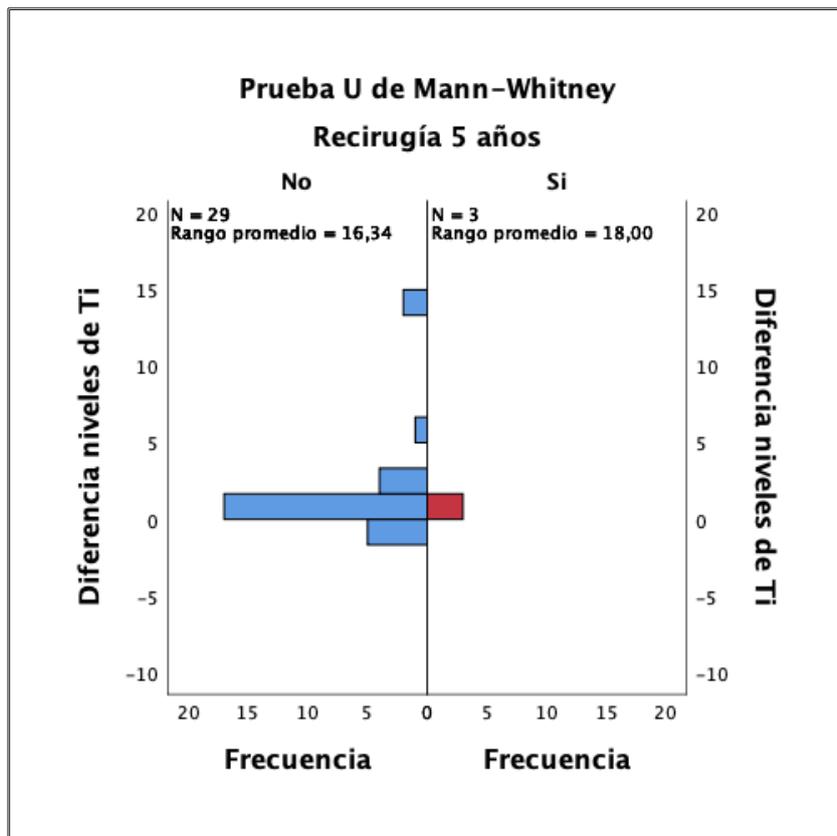


Fig. 110. Gráfica de la distribución de la diferencia de niveles de titanio postcirugía y precirugía en los pacientes reoperados a los 5 años y los no operados.

5.2.2.1.ñ. Dependencia entre la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero y la variable recirugía a los 5 años.

Al aplicar la prueba de la *U de Mann-Whitney* a la variable ratio de incremento de la concentración de titanio en suero en los pacientes en relación con la variable recirugía a los 5 años, obtenemos un valor de $p=0,952$ ($p>0,05$), por lo que podemos aceptar la hipótesis nula de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el ratio de incremento de la concentración de titanio en suero entre pacientes reoperados o no a los 5 años, con un nivel de confianza del 95%.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Ratio diferencia niveles titanio es la misma entre categorías de Recirugía 5 años.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,952 ^a	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.
a. Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Fig. 111. Resumen del contraste de hipótesis de la prueba de la *U de Mann-Whitney*.

Resumen de prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	
N total	32
U de Mann-Whitney	45,000
W de Wilcoxon	51,000
Estadístico de prueba	45,000
Error estándar	15,468
Estadístico de prueba estandarizado	,097
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,923
Sig. exacta (prueba bilateral)	,952

Fig. 112. Resultados estadísticos de la prueba de la *U de Mann-Whitney* para el ratio de incremento de niveles de titanio en relación con la recirugía a los 5 años.

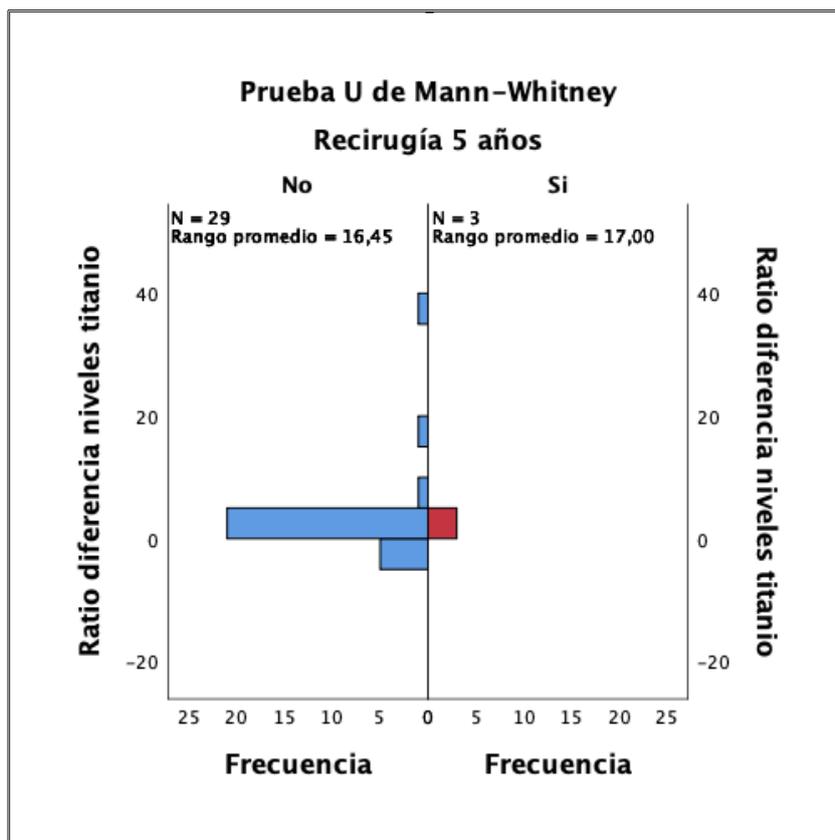


Fig. 113. Gráfica de la distribución del ratio de incremento en los niveles de titanio en los pacientes reoperados a los 5 años y los no operados.

5.2.2.2. Pruebas de relación.

5.2.2.2.a. Niveles de titanio postcirugía y precirugía.

Para poder valorar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de titanio al año de la cirugía y los niveles previos a la misma, como nuestras muestras no se ajustan a una distribución normal, utilizaremos la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, equivalente a la *t de Student* para muestras relacionadas. En este caso las muestras son relacionadas ya que medimos el efecto de una intervención sobre el paciente (cirugía) sobre una misma variable medida tras un espacio de tiempo.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
Niveles Ti precirugía	32	,7449375	,56218450	,23000	3,20000	,4100000	,5600000	,9060000
Niveles Ti postcirugía	32	2,5406281	3,69143169	,52600	15,50000	,8625000	1,3600000	2,1475000

Fig. 114. Resumen del estadístico descriptivo de las variables niveles de titanio precirugía y postcirugía.

Rangos		N	Rango promedio	Suma de rangos
Niveles Ti postcirugía - Niveles Ti precirugía	Rangos negativos	5 ^a	6,00	30,00
	Rangos positivos	27 ^b	18,44	498,00
	Empates	0 ^c		
	Total	32		

a. Niveles Ti postcirugía < Niveles Ti precirugía
b. Niveles Ti postcirugía > Niveles Ti precirugía
c. Niveles Ti postcirugía = Niveles Ti precirugía

Fig. 115. Resultados estadísticos de la prueba de rangos de Wilcoxon para las variables niveles de titanio precirugía y postcirugía.

Estadísticos de prueba ^a	
	Niveles Ti postcirugía - Niveles Ti precirugía
Z	-4,376 ^b
Sig. asintótica(bilateral)	0,000012

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

b. Se basa en rangos negativos.

Fig. 116. Resumen del resultado estadístico de la prueba de rangos de Wilcoxon.

Al aplicar la prueba de *rangos con signo de Wilcoxon* se obtiene un valor de $p=0,000012$ ($p<0,05$), por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis de que sí existen diferencias significativas entre los niveles de titanio al año de la cirugía y los niveles de titanio antes de la cirugía, con un 95% de confianza.

5.2.2.2.b. Niveles de titanio postcirugía y precirugía según sexo.

Si analizamos los resultados diferenciando por sexo de los pacientes, aplicando también la prueba de *rangos con signo de Wilcoxon*, obtenemos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de titanio al año de la cirugía y los niveles de titanio antes de la cirugía tanto en hombres como en mujeres, con un nivel de confianza del 95%.

a) HOMBRES:

	Niveles Ti postcirugía - Niveles Ti precirugía
Z	-2,981 ^b
Sig. asintótica(bilateral)	0,003

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

b. Se basa en rangos negativos.

Fig. 117. Resumen del resultado estadístico de la prueba de rangos de Wilcoxon en hombres.

b) MUJERES:

	Niveles Ti postcirugía - Niveles Ti precirugía
Z	-3,248 ^b
Sig. asintótica(bilateral)	0,001

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

b. Se basa en rangos negativos.

Fig. 118. Resumen del resultado estadístico de la prueba de rangos de Wilcoxon en mujeres.

5.2.2.2.b. Estudio de correlación entre variables.

Analizando los datos obtenidos al aplicar la prueba de *correlación de la Rho de Spearman* obtenemos los resultados esperados en varias de las variables, con una significación estadística con una confianza del 95%. En resumen:

- Existe una correlación negativa entre los niveles de titanio previos a la cirugía y el ratio de incremento de la concentración de titanio: Cuando aumenta el valor de los niveles de titanio antes de la cirugía disminuye el valor del ratio de incremento de la concentración de titanio ($r=-0,562$; $p=0,001$).
- Existe una correlación positiva entre los niveles de titanio al año de la cirugía y la diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía: Cuando aumenta el valor de los niveles de titanio al año de la cirugía también aumenta el valor de la diferencia entre los niveles de titanio postcirugía y precirugía ($r=0,842$; $p=0,0000000015$).

- Existe una correlación positiva entre los niveles de titanio al año de la cirugía con el ratio de incremento de la concentración de titanio: Cuando aumenta el valor de los niveles de titanio al año de la cirugía también aumenta el valor del ratio de incremento de la concentración de titanio ($r=0,650$; $p=0,000057$).
- Existe una correlación positiva entre los niveles de titanio al año de la cirugía y la edad (los dos varían conjuntamente): Cuando aumenta el valor de los niveles de titanio al año de la cirugía también aumenta el valor de la edad ($r=0,394$; $p=0,026$).
- Existe una correlación positiva entre la diferencia de los niveles de titanio postcirugía y precirugía con el ratio de incremento de la concentración de titanio ($r=0,911$; $p=4,5985 \times 10^{-13}$).

Correlaciones

Rho de Spearman		Niveles Ti precirugía	Niveles Ti postcirugía	Diferencia niveles de Ti	Ratio diferencia niveles Ti	Edad
Niveles Ti precirugía	r	1,000	0,165	-0,268	-0,562**	0,110
	Sig.	.	0,367	0,139	0,001	0,549
	N	32	32	32	32	32
Niveles Ti postcirugía	r	0,165	1,000	0,842**	0,650**	0,394*
	Sig.	0,367	.	0,0000000015	0,000057	0,026
	N	32	32	32	32	32
Diferencia niveles de Ti	r	-0,268	0,842**	1,000	0,911**	0,226
	Sig.	0,139	0,0000000015	.	4,5985x10 ⁻¹³	0,214
	N	32	32	32	32	32
Ratio diferencia niveles Ti	r	-0,562**	0,650**	0,911**	1,000	0,151
	Sig.	0,001	0,000057	4,5985x10 ⁻¹³	.	0,410
	N	32	32	32	32	32
Edad	r	0,110	0,394*	0,226	0,151	1,000
	Sig.	0,549	0,026	0,214	0,410	.
	N	32	32	32	32	32

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Fig. 119. Tabla de correlaciones del test de Spearman.

5.3. Análisis de los resultados del estudio.

Se incluyeron en el estudio para análisis de los resultados 32 pacientes, que se utilizaron como controles usando los niveles basales de concentración de titanio en suero antes de la cirugía, y como casos analizando los niveles de concentración de titanio en suero al año de haberles practicado dicha intervención quirúrgica. Inicialmente se reclutaron 44 pacientes, pero 12 tuvieron que ser excluidos al no cumplir con el protocolo del estudio, por no acudir a hacerse la extracción de la muestra correspondiente al año de la cirugía.

La edad media en el momento de la cirugía de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55,31 años, con una desviación estándar (DE) de 9,670 años. El paciente más joven incluido en el estudio tenía 33 años y el mayor 75 años. De ellos, el 62,5% eran mujeres (20 pacientes) y el 37,5% hombres (12 pacientes).

El diagnóstico más frecuente por el que se les indicó la cirugía fue el de discopatía degenerativa lumbar, presente en 15 pacientes (46,9%), seguido del diagnóstico de estenosis del canal lumbar en 11 pacientes (34,4%). Por último, el diagnóstico preoperatorio menos frecuente hallado es el de espondilolistesis, que padecían 6 pacientes (18,8%).

A los pacientes se les hizo una extracción de sangre, cumpliendo el protocolo de recogida y manipulación de muestras del estudio, antes de la cirugía. Los niveles medios de concentración de titanio en suero antes de la cirugía en nuestra muestra fueron de $0,745 \mu\text{g L}^{-1}$ (DE=0,562). La concentración mínima fue de $0,23 \mu\text{g L}^{-1}$ y la concentración máxima fue de $3,2 \mu\text{g L}^{-1}$.

Se distribuyeron en 2 grupos en función de la cirugía realizada:

- a. Artrodesis vertebral posterolateral: 5 pacientes (15,6%).
- b. 1. Artrodesis vertebral circunferencial con implante intersomático de PEEK (8 pacientes, 25%).
2. Artrodesis vertebral circunferencial con implante intersomático de titanio (19 pacientes, 59,4%).

De ellos, 17 pacientes se operaron del espacio vertebral L4-L5 (53,1%), 14 se operaron del espacio vertebral L5-S1 (43,8%) y 1 paciente del espacio T12-L1 (3,1%).

Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo equipo de cirujanos de columna (Dr. José Paz Aparicio y Dr. Ignacio Fernández Bances). Los pacientes fueron seguidos en consultas externas de la Unidad de Columna del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del HUCA por el cirujano responsable de cada cirugía. En la consulta de seguimiento realizada al año de la cirugía se realizó una analítica de control para determinar la concentración de titanio en suero. La concentración media de titanio al año de la cirugía fue de $2,541 \mu\text{g L}^{-1}$ (DE=3,691), con un nivel mínimo de $0,53 \mu\text{g L}^{-1}$ y una concentración de titanio máximo de $15,5 \mu\text{g L}^{-1}$.

Si se analiza la diferencia entre los niveles de titanio en suero previos a la cirugía y al año de la misma, la diferencia media absoluta de concentración que se obtiene es de un incremento medio de $1,796 \mu\text{g L}^{-1}$ (DE=3,576), con un incremento mínimo de $-0,57 \mu\text{g L}^{-1}$ (descenso de los niveles con respecto a los previos) y un máximo de $14,60 \mu\text{g L}^{-1}$. El ratio medio de incremento en los niveles de titanio tras la cirugía fue de 3,30 veces los valores iniciales, con un Rango de 39,55, un mínimo de -0,52 veces y un máximo de 39,03 veces (DE=7,23).

Al hacer el análisis estadístico de las concentraciones entre los niveles de titanio al año de la cirugía comparándolos con los niveles basales prequirúrgicos, se obtiene un resultado con diferencias estadísticamente significativas, pudiendo establecer que al año de la cirugía de artrodesis vertebral lumbar de un nivel se produjo una elevación significativa en los niveles de titanio en suero con respecto a los niveles basales previos a la cirugía, con un 95% de confianza ($p=000012$).

Los niveles de titanio en sangre al año de la cirugía no diferían en función del diagnóstico preoperatorio ($p=0,173$), ni del nivel operado ($p=0,287$) ni del sexo de los pacientes ($p=0,224$). Sin embargo, sí existían diferencias estadísticamente significativas según el tipo de cirugía realizada con un nivel de

confianza del 95% ($p=0,005$). Al analizar los datos desgregándolos según el tipo de cirugía practicada, se obtuvo que los niveles de titanio al año de la cirugía eran estadísticamente diferentes entre los pacientes a los que se les había implantado un dispositivo de titanio, con respecto a los que se les implantó de PEEK, o a los que sólo se les hizo una artrodesis posterolateral, con un 95% de confianza ($p=0,018$ y $p=0,006$, respectivamente). Por otro lado, los niveles de titanio al año de la cirugía no eran estadísticamente diferentes entre los pacientes a los que se les hizo una artrodesis circunferencial con un dispositivo de PEEK y aquellos a los que se les hizo una artrodesis posterolateral ($p=0,513$).

Si en vez de comparar sólo los niveles de titanio postquirúrgicos y prequirúrgicos analizamos los resultados en función de la diferencia absoluta entre ambos, se obtienen unos resultados similares, habiendo diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de cirugía ($p=0,006$). Nuevamente son diferentes en aquellos pacientes a los que se les implantó un dispositivo de titanio con respecto a la artrodesis posterolateral ($p=0,006$) y la artrodesis circunferencial con PEEK ($p=0,022$), no existiendo diferencias entre la artrodesis posterolateral y la circunferencial con PEEK ($p=0,460$).

Al analizar los resultados en función del ratio de incremento que se produce entre los niveles de titanio precirugía y postcirugía los resultados son similares. Hay diferencias estadísticamente significativas según el tipo de cirugía realizado ($p=0,026$). Sin embargo, en este caso sólo difiere el ratio de incremento en los pacientes a los que se les implantó un dispositivo de titanio con respecto a los que se les hizo una artrodesis posterolateral ($p=0,011$). El ratio de incremento en los niveles de titanio no difiere en el caso de los pacientes a los que se les hizo una artrodesis posterolateral con respecto a los que se les implantó un dispositivo de PEEK ($p=0,246$), ni entre los pacientes a los que se les implantó un dispositivo de PEEK con respecto a los que se les implantó de titanio ($p=0,140$).

Al hacer el análisis de correlación entre las variables, se obtienen unos valores obvios de correlación positiva entre los niveles de titanio al año de la cirugía y la diferencia de los niveles de titanio, así como con el ratio de incremento de los

niveles de titanio. Sin embargo, llama la atención que aunque no muy intensa, existe una correlación positiva entre los niveles de titanio postcirugía y la edad, de tal manera que cuando aumenta una variable lo hace también la otra, por lo que a mayor edad mayores niveles de titanio postcirugía.

A los cinco años de la cirugía sólo tres pacientes se reoperaron, todos por patologías en discos adyacentes a la cirugía previa, pero no en relación con la cirugía del estudio (fallo de los implantes, pseudartrosis, aflojamiento aséptico). Los niveles de titanio al año de la cirugía, la diferencia en los niveles de titanio postcirugía y precirugía, ni el ratio de incremento en los niveles difieren entre los pacientes reintervenidos y los que no lo fueron ($p=0,624$, $p=0,808$ y $p=0,952$, respectivamente).

Discusión

El uso de implantes ortopédicos fabricados en diferentes aleaciones de metales está ampliamente extendido actualmente, siendo su uso rutinario en la práctica clínica diaria en el campo de la traumatología. Unas de las más empleadas en el ámbito médico son las aleaciones de titanio, generalmente combinadas con aluminio y vanadio, y otros componentes en menor proporción, debido a sus características biomecánicas, su biocompatibilidad y, en teoría, su espectro de seguridad clínica. Este metal, que inicialmente se suponía resistente a la biocorrosión, se ha encontrado en los fluidos biológicos de pacientes portadores de prótesis o implantes que contienen este metal. Este hecho, unido a su uso cada vez más frecuente, ha comenzado a ser un motivo de preocupación creciente por la posible liberación de sus metales integrantes y las consiguientes complicaciones sistémicas que pueden venir derivadas de ella, muchas de las cuales todavía permanecen desconocidas.

En el ámbito del tratamiento quirúrgico de las patologías de la columna vertebral se recomienda fundamentalmente la artrodesis instrumentada de la columna, utilizando diferentes dispositivos de fijación segmentaria, que han ido evolucionando a lo largo de los años desde el uso de alambres, marcos metálicos, tallos metálicos, ganchos, hasta el uso más reciente de los sistemas con tornillos pediculares fabricados en aleaciones de titanio [110].

Todos los implantes metálicos comienzan a degradarse en cuanto son implantados en el cuerpo humano mediante dos mecanismos: corrosión y desgaste [159]. El desgaste se produce por una degradación mecánica/física de

los materiales, produciendo partículas, mientras que la corrosión es un proceso químico o electroquímico de degradación, dando como resultado principalmente iones metálicos solubles [106]. Así, el uso de aleaciones de titanio para su aplicación biomédica ha introducido la posibilidad de generar partículas microscópicas libres de titanio que, junto con iones metálicos de titanio, están presentes en los tejidos que rodean a los implantes fabricados en dicha aleación (entorno perimplante) [14, 17]. De hecho, se han encontrado productos metálicos de degradación en los tejidos paraespinales de pacientes con instrumentaciones posteriores de columna, siendo especialmente altos en pacientes a los que se les ha realizado una cirugía de revisión por pseudoartrosis [18]. Estas partículas son, generalmente, de un tamaño nanométrico y activan a los macrófagos, que aumentan la reabsorción ósea y, posiblemente, la reacción inflamatoria favoreciendo el fallo de los implantes, generalmente por aflojamiento aséptico [160, 161]. Además de la producción de nanopartículas, los productos de degradación de todos los implantes ortopédicos generan también iones metálicos (ya sea por corrosión electroquímica directa de la superficie del implante o por la disolución de nanopartículas metálicas) [66].

Existen estudios que han demostrado que el desgaste metálico puede inducir la pérdida de hueso, el aflojamiento de los implantes e incluso el fallo clínico de las prótesis [17]. Por otro lado, cada vez existe una evidencia mayor de que las partículas de desgaste mecánico de las prótesis pueden afectar de forma directa a las células de la estirpe osteoblástica [162, 163].

El comportamiento de los iones metálicos liberados a los fluidos biológicos es diverso, combinándose con moléculas biológicas como las proteínas (el 99,8% en el suero se transportan unidos a transferrina) [13, 55-57], o combinándose con moléculas de agua (H_2O) o con un anión para formar un óxido, un hidróxido o una sal inorgánica, y circular por los fluidos corporales hasta acumularse potencialmente en órganos alejados [61-64]. Las partículas de desechos metálicos de desgaste presentan un área de superficie enorme para la disolución electroquímica, que es un factor importante que contribuye a las elevaciones sistémicas observadas en los pacientes con implantes de titanio [164, 165]. Sin embargo, poco se sabe de su transporte y de sus reacciones a nivel celular

puesto que las concentraciones circulantes son muy bajas y su cuantificación requiere de aparatos de gran precisión.

Los posibles efectos nocivos de las nanopartículas de óxido de titanio en su entorno local y en la salud de los pacientes aún son inciertos, por lo que la evaluación sobre su riesgo es necesaria tanto *in vivo* como *in vitro*. Son muy frecuentes los estudios realizados *in vitro*, utilizando tanto cultivos celulares como herramientas muy potentes para la detección de materiales peligrosos, y son esenciales para comprender los mecanismos por los que las nanopartículas generan su efecto biológico [166, 167]. Por lo tanto, los efectos adversos de las partículas de titanio periimplante sobre las células cercanas, especialmente las células óseas, deben estudiarse todavía en mayor profundidad.

Actualmente se ha centrado el estudio de la liberación de metales procedentes de implantes metálicos en los niveles en suero o en sangre de titanio, cromo, cobalto, aluminio, etc. procedente de prótesis de cadera o de rodilla, habiendo una extensa literatura sobre los mismos. Sin embargo, en el campo de la cirugía de columna vertebral existe una gran laguna en este tema, pues apenas existen publicaciones que se hayan dedicado a ello y las pocas que hay, son de carácter retrospectivo o están relacionadas con cirugías de corrección de la deformidad en niños o adolescentes. Así, no existen trabajos prospectivos que determinen el comportamiento de los niveles de titanio en el suero de pacientes operados de patología degenerativa de columna específicamente (estenosis de canal, discopatía degenerativa, espondilolistesis), en un único nivel vertebral y comparando los tres tipos de cirugía habitualmente más utilizados.

En el presente trabajo se pretende cubrir la laguna que existe en la literatura en este campo, abordando el estudio de la liberación de titanio procedente de los implantes empleados en un grupo de pacientes sometidos a artrodesis vertebral instrumentada, determinando los niveles de concentración de dicho metal en el suero de los pacientes antes y al año de la cirugía. Asimismo se quiere establecer una posible relación entre el incremento en los niveles de titanio en suero con el diagnóstico previo, el tipo de cirugía empleada (artrodesis posterolateral, artrodesis circunferencial con implante intervertebral de PEEK y

artrodesis circunferencial con implante de titanio) y los niveles vertebrales intervenidos. Para ello se ha diseñado un estudio prospectivo no aleatorizado, utilizando para los análisis una técnica analítica de alta sensibilidad, de alta precisión y exactitud. En nuestro caso se ha utilizado un método de análisis por dilución isotópica y un espectrómetro de masas de alta resolución de doble enfoque con fuente de plasma acoplado por inducción (HR-ICP-MS), ya que son los que mayor sensibilidad han demostrado en la literatura [13, 120, 122].

Los resultados que se obtengan pueden tener una importancia clínica relevante, pues la demostración de la existencia de unos niveles elevados de titanio en sangre tras la cirugía de columna puede implicar la modificación de los materiales utilizados actualmente, sus aleaciones o incluso plantear la retirada de los mismos, una vez cumplida su función, o su cambio por otros que no generen liberación de partículas metálicas, o de otra naturaleza, que puedan tener efecto nocivo para la salud.

6. 1. Situación actual en la literatura de la liberación de titanio en pacientes operados de patología ortopédica utilizando implantes metálicos y su relación con los hallazgos de este estudio.

La liberación de partículas metálicas desde implantes metálicos está bien descrita en los fluidos corporales de pacientes operados de artroplastia de cadera y de rodilla [1, 10, 57, 120, 123-138, 142-144], osteosíntesis de fracturas con clavos intramedulares o placas [13, 64, 145], y, más recientemente, en pacientes operados de la columna vertebral realizándoles una artrodesis vertebral instrumentada [3, 17, 18, 63, 152-156].

Los niveles de titanio en sangre y en suero en relación con pacientes a los que se les ha realizado una artroplastia de cadera, bien sea primaria, de revisión o en el seguimiento, están bien estudiados y definidos desde los primeros trabajos de Agins en 1988, a la última revisión de Swiatkowska [10, 123]. Jacobs, et al. han referido que los valores normales de concentración de titanio en sangre para individuos sin implantes con titanio en su composición es menor de $2 \mu\text{g L}^{-1}$ [132]. En un trabajo más reciente publicado por Nuevo-Ordóñez, et al. con un límite

aproximado de detección de $0.05 \mu\text{g L}^{-1}$, establecieron los niveles promedio de una muestra de 40 individuos en una media de $0.26 \mu\text{g L}^{-1}$ [13]. En el mismo trabajo de Jacobs, et al. citado previamente, los autores refirieron unos niveles de concentración de titanio en suero de aproximadamente $4 \mu\text{g L}^{-1}$ en la población portadora de una prótesis de cadera con par de fricción metal-polietileno con buen funcionamiento, y niveles mayores de $8 \mu\text{g L}^{-1}$ cuando los implantes estaban sujetos a aflojamiento o desgaste acelerado debido a la abrasión [106].

Está menos estudiada la liberación de iones metálicos en pacientes sometidos a cirugía de la columna vertebral, habiendo trabajos publicados sobre todo en pacientes operados para corrección de la deformidad en escoliosis del adolescente, y menos en pacientes intervenidos por patología degenerativa [3, 17, 18, 63, 152-156]. Se han encontrado productos metálicos procedentes de implantes metálicos en los tejidos paraespinales que los rodean [18, 61]. También se ha podido demostrar la distribución sistémica por vía sanguínea y linfática y su depósito en órganos alejados tras la cirugía de columna con implantes metálicos [153].

Hay muy pocos estudios en la literatura que se centren en el estudio de los niveles de titanio en sangre o suero de pacientes operados por patología de la columna. Los que se han realizado para determinar los niveles de titanio en pacientes con escoliosis de desarrollo temprano o escoliosis idiopática del adolescente han referido un incremento de los niveles medios de titanio en suero [3, 153-156].

Cundy, et al. en dos estudios prospectivos y longitudinales, encontraron que los niveles preoperatorios y postoperatorios de titanio y niobio en suero eran significativamente diferentes ($p=0,0001$), y que las medias de las concentraciones séricas de titanio y niobio sérico se elevaron 2,4 y 5,9 veces respectivamente, sobre los niveles basales previos. Asimismo, observaron un aumento rápido y significativo en la concentración de titanio y niobio durante la

primera semana tras la cirugía, después de lo cual permanecían elevados hasta 12 meses [153, 154].

En otro estudio prospectivo, los mismos autores observaron niveles de metales medibles en todas las muestras locales obtenidas del líquido de lavado de las heridas quirúrgicas, sangre del recuperador sanguíneo y del suero en el que se sumergieron las pestañas metálicas de los tornillos de reducción. Asimismo, refirieron unos niveles de metales elevados en suero en el postoperatorio comparándolos con los niveles preoperatorios de referencia. Otra observación que hicieron fue que, en general, los niveles de metal eran considerablemente más altos en las muestras de los líquidos intraoperatorios en comparación con los encontrados en las muestras de suero. Cundy, et al. concluyeron finalmente que sus hallazgos de unas concentraciones de iones metálicos más altas en las muestras intraoperatorias y del postoperatorio inmediato proporcionaban un mayor respaldo a la teoría de un fenómeno de aporte de los iones metálicos por contacto durante la intervención de fusión instrumentada de la columna. La teoría de estos autores complementaría las teorías existentes de que la liberación de los iones metálicos se produce durante una fase intermedia de desgaste y corrosión del implante metálico [155].

Lukina, et al. en un trabajo retrospectivo de evaluación de la utilización de una instrumentación de barra de crecimiento deslizante guiada de titanio para escoliosis de aparición precoz en niños, encontraron que el contenido de iones de titanio y vanadio en sangre del 90% de los pacientes con implantes LSZ-4D aumentaron en relación con el grupo de control 2,8 y 4 veces, respectivamente, pero sin ser más elevados que los referidos previamente en la literatura para la cirugía de artrodesis vertebral. También observaron que la media de los iones de titanio encontrados en los tejidos blandos adyacentes al implante deslizante eran unas 1500 veces mayores que en el grupo control, que es mucho mayor que lo referido previamente en la literatura. No encontraron diferencias significativas en los niveles de iones metálicos en sangre entre los pacientes con y sin complicaciones asociadas a metalosis. De acuerdo con sus hallazgos, los autores recomiendan que podría ser beneficioso el uso de recubrimientos resistentes al desgaste en los dispositivos de crecimiento deslizante fabricados

en aleaciones de titanio o el uso de un material diferente para dicha instrumentación [3].

En un estudio prospectivo reciente sobre la liberación de iones metálicos durante instrumentaciones de titanio que permiten el crecimiento en pacientes con escoliosis de desarrollo precoz, Yilgor, et al. han recogido, al igual que Lukina, et al. niveles elevados de titanio mayores que en los controles en todos los grupos de casos, con una significación de $p < 0,001$ [156].

Existen muy pocos estudios que analicen la concentración de titanio en suero o sangre en muestras de pacientes adultos con patologías de la columna y artrodesis vertebral, siendo además la mayoría de ellos realizados sobre cohortes retrospectivas. Richardson, et al. y Kasai, et al. observaron unos incrementos de los niveles de titanio en suero de pacientes adultos, con una instrumentación implantada en dos o tres niveles de la columna vertebral, de 3,6 y 4 veces respectivamente sobre los niveles de referencia [17, 63]. Ipach, et al. también demostraron unos incrementos medios de 2 a 3 veces en la concentración de titanio en pacientes con una media de cinco niveles fusionados [152].

En el estudio retrospectivo desarrollado por Richardson, et al. para evaluar los niveles postoperatorios de titanio en 30 pacientes con instrumentaciones de columna fabricadas en una aleación de titanio, los autores encontraron que los niveles de titanio en suero eran significativamente superiores ($p < 0,001$) en los pacientes con implantes de titanio (media, $2,6 \mu\text{g L}^{-1}$) con respecto a los observados en el grupo de control (media, $0,71 \mu\text{g L}^{-1}$), valores muy similares a los resultados que hemos obtenido en nuestro trabajo, tanto antes de la cirugía (niveles de referencia o control) como al año de la cirugía. Otra de sus observaciones fue que aquellos pacientes a los que se les realizó una artrodesis instrumentada de sólo un segmento o nivel vertebral tenían unos niveles de titanio sérico menores en comparación con aquellos a los que se les habían fusionado dos o más niveles vertebrales (media, $2,3 \mu\text{g L}^{-1}$ vs $3,1 \mu\text{g L}^{-1}$). Los pacientes con cuatro o menos tornillos pediculares tenían también una

concentración de titanio menor que aquellos en los que los tornillos usados eran de seis a ocho (media, $2,3 \mu\text{g L}^{-1}$ vs $3,35 \mu\text{g L}^{-1}$). Sin embargo, estos dos últimos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0,20$ y $p=0,108$, respectivamente). Aunque no fuesen estadísticamente significativos, si existe una tendencia a que los niveles sean más altos cuanto mayor es el número de segmentos involucrados en la artrodesis y, por tanto, mayor el número de tornillos utilizados. Esto hace reflexionar a los autores sobre la posibilidad de nuevos estudios en los que se tenga en cuenta la masa, el volumen y la superficie de los implantes utilizados. Al comenzar y diseñar nuestro trabajo se planteó inicialmente evaluar parámetros relacionados con el volumen del implante, su tamaño y superficie, pero finalmente se desechó la opción al utilizar varios instrumentales diferentes que dificultarían el análisis. También estudiaron los niveles séricos de titanio en el grupo de pacientes en los que se había utilizado un conector transversal y en el grupo en el que no, obteniendo un discreto incremento en el segundo grupo, pero sin significación estadística (media, $2,44 \mu\text{g L}^{-1}$ vs $2,7 \mu\text{g L}^{-1}$), relacionándolo con una mayor rigidez y estabilidad del implante con el conector transversal, protegiendo a las superficies de los implantes del movimiento, en concordancia con el planteamiento de nuestro trabajo (teóricamente una mayor estabilidad del implante lleva a una menor movilidad del mismo, con lo que se produce un menor desgaste y menor liberación de metales). No obstante, los autores plantean la necesidad de utilizar una muestra mayor y nuevos estudios para aclarar este hallazgo. Por último, los autores también refieren un aumento estadísticamente significativo ($p=0,02$) en la concentración de titanio en suero en aquellos pacientes a los que se les había implantado un dispositivo intervertebral de titanio (9 pacientes en un espacio discal, 4 pacientes en 2 espacios discales diferentes) en comparación con aquellos a los que no (15 pacientes aloinjerto o no implante), con una media de concentración de $3,3 \mu\text{g L}^{-1}$ para el primer grupo y de $1,98 \mu\text{g L}^{-1}$ para el segundo ($p=0,02$). Estos hallazgos están en concordancia con los obtenidos en nuestro estudio, en el que encontramos que en aquellos pacientes a los que se les realiza una artrodesis circunferencial con un dispositivo de titanio tienen una concentración de titanio en suero al año de la cirugía mayor que en aquellos a los que se les hace con un implante de PEEK o una artrodesis posterolateral.

Esta diferencia la atribuyen a dos posibles circunstancias, a un aumento de la vascularización en el espacio intervertebral, o a la superficie de titanio expuesta y que es característica propia del implante de titanio utilizado, recomendando nuevos estudios en los que se evalúen diferentes dispositivos intersomáticos, como es el caso de nuestro trabajo [17]. El principal hándicap que presenta el trabajo de Richardson, et al. en contraposición con el nuestro, es su carácter retrospectivo y el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recolección de las muestras (una media cercana a los 24 meses), así como la gran heterogeneidad de tratamientos quirúrgicos realizados, que incluyen vías anteriores, vías posteriores, cirugías afectando a una variedad amplia de niveles de instrumentación, etc. Otro de los principales problemas que presenta es que su límite de detección de titanio en sangre es de $0,25 \mu\text{g L}^{-1}$ a pesar de utilizar un método de análisis de espectrómetro de masas inductivo de alta resolución (HR-ICP-MS) cuando en nuestro caso, con la metodología validada y aplicada de dilución isotópica, es de $0,05 \mu\text{g L}^{-1}$.

Kasai, et al. desarrollaron un estudio retrospectivo para evaluar las concentraciones de metal en el suero y en el pelo de pacientes con implantes de aleación de titanio en la columna. 16 pacientes (34,8%) de los 46 individuos incluidos en el grupo de casos presentaban unos niveles anormales de metal en el suero y en 11 pacientes (23,9%) había concentraciones elevadas en el pelo. En el grupo control, sólo 3 pacientes (15%) tuvieron niveles anormales de titanio en el pelo y de aluminio en el suero en el primer examen. Al comparar el grupo de pacientes con fallos en los implantes con el grupo de pacientes sin fallo en los implantes, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de niveles anormales de concentración de titanio o aluminio en el suero. Concluyeron, por lo tanto, que las concentraciones de metal en el suero no parecían ser un indicador útil de fallo de los implantes o de aflojamiento de los mismos [63]. Sin embargo, este trabajo presenta numerosos inconvenientes, fundamentalmente y al igual que el de Richardson, et al. su carácter retrospectivo, el bajo número de casos y controles, la sensibilidad del método de detección (detecta sólo niveles por encima de 20 ppb), etc. En este estudio también se incluye una gran heterogeneidad de diagnósticos y cirugías en los pacientes, que dificulta el análisis, así como un tiempo de seguimiento tras la

cirugía muy variable, por lo que los niveles de titanio pueden no ser comparables entre los casos. Y probablemente el principal problema del estudio es que al tener un umbral de detección alto, sólo siete de los pacientes tienen niveles de titanio registrados en el primer examen porque los demás están por debajo del nivel de detección, y al año únicamente cinco pacientes los tienen, lo que hace que sea poco fiable el resultado obtenido, ya que se puede haber producido un aumento o incluso un descenso en los niveles de titanio, pero no lo han podido detectar.

En nuestro estudio, los inconvenientes que presentan los trabajos de Richardson, et al. y Kasai, et al. se han intentado minimizar diseñando un estudio prospectivo incluyendo un grupo de pacientes lo más homogéneo posible en cuanto a diagnóstico, niveles a instrumentar, tipos de cirugías a realizar y tiempo de seguimiento, así como utilizando un método de análisis validado lo más sensible posible.

Ipach, et al. diseñaron un estudio prospectivo para determinar los posibles cambios en los niveles de titanio en sangre total (no en suero) en un grupo de 15 pacientes sometidos a cirugía de fusión vertebral, utilizando un grupo control de 16 pacientes sin implantes metálicos. Analizaron la posible correlación entre los niveles de titanio y su incremento, con el número de tornillos pediculares utilizados, los conectores transversales usados y los dispositivos intersomáticos implantados. No encontraron correlación estadísticamente significativa entre los segmentos fusionados ($r=-0,188$, $p=0,503$), longitud de la instrumentación ($r=0,329$, $p=0,231$), número de dispositivos intersomáticos implantados ($r=-0,202$, $p=0,291$) y el incremento de los niveles de titanio durante el periodo de observación. En su estudio no encontraron un incremento estadísticamente significativo de los niveles de titanio en sangre total a los 12 meses de la cirugía (diferencia media= $-7,2 \mu\text{g L}^{-1}$, $p=0,446$) [152]. Estos resultados están totalmente en contraposición con los publicados por otros autores en la literatura y con los obtenidos en nuestro estudio. No sólo no se produce un aumento en los niveles de titanio como se ha observado en la literatura, si no incluso se produce un descenso tras la cirugía. Este resultado no está bien explicado en su trabajo, que justifican por medir los niveles de titanio en sangre en vez de en suero. Más bien

podría producirse por interferencias espectrales o de matriz en la medición, por un defecto en el diseño de la metodología del análisis, de las tomas de muestras, la técnica de procesado de las mismas, la realización del análisis, en su capacidad de detección del analito, etc. Por otro lado, presenta un número de casos muy bajo y nuevamente con una gran heterogeneidad en el tipo de cirugías practicadas y en los niveles operados, lo que podría distorsionar los resultados.

En nuestro estudio observamos que los niveles de titanio en suero son mayores al año de la cirugía, en los tres tipos de operación, en comparación con los niveles previos a la cirugía. La concentración media de titanio en las muestras de suero en nuestro grupo de controles (niveles basales prequirúrgicos) es de $0,745 \mu\text{g L}^{-1}$, con una DE de 0,562. Estos niveles de titanio en suero están en consonancia con los niveles medios de concentración de titanio en suero para los controles en estudios similares al nuestro, tanto en cirugía de columna como de otros tipos de cirugías del ámbito ortopédico con implantes de titanio. La concentración media de titanio en las muestras de suero en nuestro grupo de casos (niveles basales al año de la cirugía) es de $2,5406 \mu\text{g L}^{-1}$, con una DE de 3,69.

El incremento medio absoluto en la concentración media de titanio en las muestras de suero en nuestro grupo de casos es de $1,7957 \mu\text{g L}^{-1}$, con una DE de 3,5765, cerca de 3,5 veces de incremento de media con respecto a los niveles basales (Ratio de incremento de niveles de titanio en suero=3,30; Rango=39,55; Mínimo=-0,52, Máximo=39,03; DE=7,23). Este incremento es estadísticamente significativo con un valor de $p=0,000049$. Por lo tanto, en las muestras de nuestros pacientes, tras la cirugía de artrodesis vertebral se produce un incremento de los niveles de titanio en el suero al año de la cirugía. Nuevamente los resultados están en concordancia con los obtenidos en estudios previos en el ámbito de la ortopedia.

Una circunstancia importante a tener en cuenta es que el titanio existe en el agua, los alimentos, los cosméticos, el suelo... haciendo que la población esté

en contacto con él y por ello encontremos titanio en las muestras de individuos (grupo de controles) que teóricamente no han recibido ningún implante metálico, por lo que la exposición a él se produciría, en teoría, por una contaminación medioambiental [156]. Hemos intentado minimizar su efecto en nuestras muestras restringiendo los criterios de inclusión en el estudio a pacientes que residan en un mismo área sanitaria, con lo que el efecto de la misma sea similar. Por lo tanto, es de suponer que el efecto de la contaminación ambiental por iones metálicos sea parecido en todos ellos, aunque también debemos tener en cuenta que existen exposiciones individuales que pueden modificar los niveles basales de iones metálicos en suero. Al seleccionar el mismo grupo de individuos como controles y casos se intenta minimizar también este efecto de la contaminación ambiental, siendo poco probable que la contaminación ambiental pudiese explicar la diferencia en los niveles de titanio en suero antes y un año después de la cirugía en todos los casos, pudiendo atribuir los resultados al efecto de la cirugía realizada.

La posible contaminación de las muestras podría producirse también durante la obtención, almacenaje y procesamiento de las mismas. Para evitarlo se diseñó el protocolo de recogida de muestras que disminuye la probabilidad de inocular externamente el analito por contaminación desde las agujas, jeringas, tubos de recogida o transporte. Se diseñó una metodología analítica por el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo que permite detectar niveles superiores a $0,05 \mu\text{g L}^{-1}$ mediante un análisis de dilución isotópica y utilizando un espectrómetro de alta resolución con una alta sensibilidad y procesos de validación permanentes con muestras de referencia.

Por otro lado, sigue sin estar claro porqué se producen las variaciones de niveles de titanio en la población. Como hemos visto, la formación y distribución sistémica de las partículas de iones metálicos es un proceso multifactorial que, aunque se ha avanzado considerablemente en los últimos años, está todavía sin dilucidar por completo. Existe una respuesta biológica individual a los implantes metálicos extremadamente variable, con una generación inconsistente de desgaste de los mismos. Los niveles elevados de titanio en suero también pueden representar un transporte sistémico de iones metálicos optimizado desde

los tejidos que rodean a los implantes. Finalmente, otra posible explicación es que exista una variación individual marcada en el aclaramiento renal de los iones de titanio, aunque los pacientes que se incluyen en este estudio no tienen ningún antecedente médico significativo ni presentan alteraciones analíticas referentes a la función renal en los estudios preoperatorios. Sin embargo, sí hemos hallado una correlación positiva entre los niveles de titanio en sangre al año de la cirugía y la edad, necesiéndose ampliar los estudios para poder buscar la explicación a este hecho.

Cuando se diferencian las muestras en tres grupos en función del tipo de implante utilizado, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos que no tienen dispositivo intervertebral (artrodesis posterolateral) y el grupo de pacientes con un dispositivo intersomático implantado de PEEK (artrodesis circunferencial con PEEK) ($p=0,513$). Si se comparan los dos grupos anteriores con el grupo en el que se implantó un dispositivo intervertebral de titanio (artrodesis circunferencial con titanio) se obtiene que existen diferencias estadísticamente significativas (artrodesis posterolateral vs dispositivo titanio: $p=0,006$; y dispositivo PEEK vs dispositivo titanio: $p=0,018$).

En nuestro estudio no hemos podido encontrar relación entre los cambios en los niveles de titanio en sangre al año de la cirugía y la necesidad de realizar una cirugía de revisión a corto-medio plazo, ya que únicamente se han reoperado tres pacientes en el periodo observado de cinco años de seguimiento, y todos ellos lo fueron por una patología en un disco adyacente a la cirugía previa, pero no en relación con un fallo o aflojamiento o desgaste del material implantado en la primera cirugía.

Por tanto, según los resultados obtenidos, la presencia de implantes de titanio para la fusión vertebral produce un aumento de la concentración de titanio en suero de los pacientes sometidos a dicha cirugía, siendo el incremento de los niveles de titanio significativamente mayor cuando se utilizan implantes intersomáticos fabricados en una aleación de titanio. Estos resultados apuntan en tres direcciones:

1. La utilización de tornillos, barras y tuercas de bloqueo fabricados en una aleación de titanio producen una liberación significativa de partículas de titanio que pasan al torrente sanguíneo, ya que se produce un incremento significativo de su concentración en los tres tipos de cirugía con respecto a los niveles previos a la misma.
2. La presencia de un implante intersomático no produce ningún cambio en los niveles liberados de titanio cuando está fabricado en PEEK, a pesar de que proporciona una mayor estabilidad al nivel artrodesado y, teóricamente, disminuiría la fricción de los implantes por micromovimientos (tornillo-barra-tuerca).
3. La presencia de un implante intersomático, si está fabricado en una aleación de titanio, produce un incremento significativo de la concentración de este metal en el suero. Este aumento se podría justificar por el tamaño del implante y, sobre todo, a la superficie del mismo que está en contacto con una zona altamente vascularizada. La presencia de un implante intervertebral de titanio aumenta la cantidad de titanio implantado, con lo que a mayor cantidad de titanio, mayor superficie de titanio a degradarse y pasar al torrente sanguíneo y tejidos adyacentes. Por lo tanto, la liberación de titanio podría ocurrir principalmente por el proceso de degradación electroquímica de los implantes metálicos en el organismo, ya que la presencia de dispositivos intervertebrales que, en principio, reduce el micromovimiento de los implantes al aumentar la estabilidad y, por tanto, la producción de desgaste mecánico, produce un aumento de los niveles de titanio en suero si están fabricados en este metal. Por lo tanto, el desgaste mecánico no parece ser la principal causa de liberación de titanio en nuestra muestra.

El efecto del tiempo en el comportamiento de los niveles de titanio en el suero de los pacientes operados de artrodesis vertebral no es valorable en este trabajo ya que está diseñado como un estudio transversal que nos proporciona los datos en un momento puntual al año de la cirugía. Sería interesante la realización de

estudios longitudinales con varias determinaciones seriadas en el tiempo, que nos pudieran ayudar a definir y entender el comportamiento de los niveles de titanio en el suero en el tiempo y explicar sus variaciones. No obstante, sería esperable un comportamiento similar al observado en los niveles de titanio en suero de pacientes a los que se les ha realizado una artroplastia total de cadera [123]. En estos casos, la liberación inicial de iones metálicos se sigue de una disminución gradual de los mismos hasta que alcanzan una meseta y se estabilizan. Dichos niveles tienden a elevarse nuevamente en presencia de fallo mecánico, aflojamiento o desgaste, hecho que no hemos podido detectar en el periodo transcurrido durante el estudio.

Los pacientes que se someten a técnicas quirúrgicas de fusión vertebral con materiales fabricados en aleaciones de metal, y más concretamente de titanio, estarán expuestos a niveles elevados de titanio en sangre y existe, potencialmente, una exposición a largo plazo a dicho metal con la posibilidad de su depósito en órganos como el hígado, bazo, riñón, pulmones, corazón... sin que conozcamos actualmente los posibles efectos perniciosos locales y sistémicos a largo plazo. Sin embargo, es razonable pensar que los varios efectos deletéreos potenciales sugeridos en la literatura podrían verse incrementados con una exposición más prolongada y a una concentración más elevada. Es necesario ampliar los estudios en este campo ya que podrían tener una importancia epidemiológica muy relevante si se demuestran estos efectos deletéreos, pudiendo llegar a obligar a modificar el tipo de implantes empleados, a su retirada tras haber cumplido su función o incluso a la sustitución de los ya implantados por otros con una composición diferente.

Por último, este estudio es el primero que se realiza de forma prospectiva para evaluar la relación al año entre el incremento de los niveles de titanio en el suero de pacientes que van a ser sometidos a una cirugía de artrodesis vertebral en un solo espacio vertebral, con respecto a los niveles que presentan previamente a la cirugía, comparando una artrodesis posterolateral con una artrodesis circunferencial con dos implantes intersomáticos diferentes. Los resultados obtenidos son muy relevantes al relacionar la cirugía con un aumento de los niveles de titanio en suero al año de la misma, especialmente cuando se han

utilizado dispositivos intersomáticos de titanio. Estos resultados remarcan la importancia del tema y la necesidad de ampliar nuestro conocimiento en los posibles efectos perjudiciales de estos niveles elevados de metales en suero mantenidos en el tiempo. Se necesitan nuevos estudios prospectivos que amplíen los datos obtenidos y profundicen en los resultados, con un seguimiento a largo plazo, seriado y con un número mayor de pacientes.

6.2. Limitaciones del estudio.

Este estudio presenta defectos técnicos y humanos que hacen que presente varias limitaciones:

1. Se trata de un trabajo de diseño transversal que analiza un evento dependiente del tiempo: los niveles de titanio en suero que fluctúan a lo largo del seguimiento por diferentes factores, algunos de los cuales no están bien definidos todavía. No se obtuvieron muestras de sangre de los casos intraoperatoriamente ni de forma consecutiva en el seguimiento postoperatorio, sólo la muestra preoperatoria de control, o nivel de referencia, y la muestra de sangre al año de la cirugía. Por tanto, no se tienen datos secuenciales para cada paciente. Esto es así por la limitación de los análisis por el elevado coste de cada uno de ellos, que dificulta poder hacer todas las determinaciones que se deseen.
2. El número de pacientes es reducido, sobre todo al hacer las divisiones por cada grupo de estudio, lo que disminuye el poder estadístico de los hallazgos, exigiendo unas diferencias mayores para poder obtener un resultado estadísticamente significativo, y disminuye la seguridad del resultado. Es difícil reclutar los pacientes en un trabajo de este tipo, debido a los exigentes criterios de inclusión y exclusión, lo que llevó a no poder incluir más casos, e incluso a excluir a 12 de los reclutados inicialmente, al no presentarse a realizar la extracción sanguínea al año de la cirugía (aunque algunos se presentaron posteriormente, no se les realizó por no cumplir el criterio temporal para su inclusión). Por otro lado, las artrodesis posterolaterales sin dispositivos intersomáticos están indicadas fundamentalmente en fracturas vertebrales inestables,

las cuales suelen producirse en el contexto de pacientes polifracturados a los que hay que operar de más fracturas, añadiendo nuevos implantes con aleaciones de titanio que hace excluirlos del estudio. En pacientes con patología degenerativa (estenosis de canal, discopatía degenerativa, espondilolistesis) está indicado fundamentalmente en aquellos casos en los que hay un espacio intervertebral demasiado colapsado para implantar un dispositivo intersomático, circunstancia poco frecuente.

3. Aunque se ha incluido un grupo de control, éste está formado por los propios pacientes que conforman el grupo de casos, no teniendo datos epidemiológicos más extensos que nos puedan corroborar que los niveles basales de titanio en suero que presentan se correspondan con los niveles normales de concentración en una población más amplia. No obstante, las concentraciones basales de nuestro grupo de control son muy similares y superponibles a las obtenidas en otros estudios publicados en la literatura.
4. Ningún paciente de nuestra serie fue sometido a cirugía de revisión por fallo en el nivel operado durante el tiempo de seguimiento, por lo que no se dispone de datos ni muestras procedentes de los tejidos locales periimplante que nos puedan informar sobre su comportamiento local y su corrosión y desgaste mecánico. No es valorable, por lo tanto, la existencia de metalosis en nuestra muestra que se pueda correlacionar con el incremento de los niveles de titanio en suero, aunque tampoco era un objetivo en este estudio, ya que en él se pretendía analizar el comportamiento en muestras de sangre al año de la cirugía.
5. No disponemos de datos de posibles aflojamientos o fallos del material implantado. Los pacientes que se sometieron a cirugía durante el seguimiento fueron únicamente tres y por degeneración de un disco adyacente a la fusión, sin patología en el nivel operado en el estudio. Sólo se tienen los datos del seguimiento clínico de los pacientes, con su evolución clínica y radiográfica, en los que no se observó ningún tipo de

signo indicativo o sugerente de fallo o aflojamiento de los implantes. No obstante, esto no garantiza que éstos no estuviesen en un estadio incipiente no detectado todavía en el seguimiento y que pudiesen producir un incremento temprano de los niveles de titanio, antes incluso de su detección clínica.

6.3. Líneas futuras de investigación.

Finalmente, se necesitan estudios que amplíen el conocimiento en:

1. Las variaciones en los niveles de titanio en suero dependientes del tiempo.
2. El mecanismo por el que se producen las variaciones en los niveles de titanio en suero, tanto a nivel general como individual.
3. La exposición ambiental a los iones metálicos.
4. Las propiedades estructurales de los implantes empleados en relación con su composición, así como posibles mecanismos o tratamientos de los mismos que modifiquen la liberación de iones metálicos, bien sea con recubrimientos especiales que disminuyan la corrosión o su desgaste, o la sustitución por otros materiales más inertes.
5. Los efectos perjudiciales sobre la salud de los iones metálicos en los pacientes sometidos a cirugías con implantes metálicos.

Conclusiones

1. Los pacientes que se someten a una instrumentación vertebral experimentan un incremento significativo en la concentración de titanio en suero comparado con los niveles previos a la cirugía.
2. No se observan diferencias en la concentración de titanio en suero cuando se utiliza un dispositivo intersomático de PEEK con respecto a no usarlo.
3. Se observan diferencias significativas en la concentración de titanio en suero de los pacientes en los que se implanta un dispositivo intersomático de titanio con respecto a los que no se les implanta o es de PEEK.
4. No se observa una correlación entre los niveles de titanio en suero al año de la cirugía y la probabilidad de reintervención a medio-largo plazo.

Bibliografía

1. Jacobs JJ, Skipor AK, Black J, Urban RM, Galante JO. Release and excretion of metal in patients who have a total hip replacement component made of titanium-base alloy. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73-A(10):1475-86. doi: no disponible.
2. Hjalmarsson L, Smedberg JL, Wennerberg A. Material degradation in implant-retained cobalt-chrome and titanium frameworks. *J Oral Rehabil.* 2011;38(1):61-71. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02127.x
3. Lukina E, Laka A, Kollerov M, Sampiev M, Mason P, Wagstaff P, et al. Metal concentrations in the blood and tissues after implantation of titanium growth guidance sliding instrumentation. *Spine J.* 2016;16(3):380-8. doi: 10.1016/j.spinee.2015.11.040
4. Solar RJ. Corrosion resistance of titanium surgical implant alloys: a review. En: Syrett B y Acharya A, editores. *Corrosion and degradation of implant materials.* West Conshohocken: ASTM International; 1979. p. 259-73. doi: 10.1520/STP35949S
5. Julián Enríquez JM, de Fuentes Juárez N, Domínguez Hernández FJ. Biomateriales en COT. Aleaciones metálicas, polímeros y cerámicas. En: Vaquero Martín FJ, coordinador. *Manual del residente de C.O.T. de la SECOT. Actualización. 2ª edición.* Madrid: Editorial SECOT. 2014; p. 59-63.
6. Solar RJ, Pollack SR, Korostoff E. *In vitro* corrosion testing of titanium surgical implant alloys: an approach to understanding titanium release from implants. *J Biomed Mater Res.* 1979;13(2):217-50. doi: 10.1002/jbm.820130206
7. Hallam P, Haddad F, Cobb J. Pain in the well-fixed, aseptic titanium hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A(1):27-30. doi: no disponible.
8. Canalías Bages A, Ramírez Zanotty D. Reacciones locales y generales del organismo a los implantes osteoarticulares. En: Vaquero Martín FJ,

- coordinador. Manual del residente de C.O.T. de la SECOT. Actualización. 2ª edición. Manual del residente en COT. Madrid: Editorial SECOT. 2008; p. 64-9.
9. Ferguson AB, Laing PG, Hodge ES. The ionization of metal implants in living tissues. *J Bone Joint Surg Am.* 1960;42-A:77-90. doi: no disponible.
 10. Agins H, Alcock N, Bansal M, Salvati E, Wilson P, Pellici P, et al. Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70-A(3):347-56. doi: no disponible.
 11. Meachim G, Williams DF. Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants. *J Biomed Mater Res.* 1973;7(6):555-72. doi: 10.1002/jbm.820070607
 12. Ichinose S, Muneta T, Sekiya I, Itoh S, Aoki H, Tagami M. The study of metal ion release and cytotoxicity in Co-Cr-Mo and Ti-Al-V alloy in total knee prosthesis-scanning electron microscopic observation. *J Mater Sci Mater Med.* 2003;14(1):79-86. doi: 10.1023/A:1021557605458
 13. Nuevo-Ordoñez Y, Montes-Bayón M, Blanco-González E, Paz-Aparicio J, Raimúndez JD, Tejerina JM, et al. Titanium release in serum of patients with different bone fixation implants and its interaction with serum biomolecules at physiological levels. *Anal Bioanal Chem.* 2011;401(9):2747-54. doi: 10.1007/s00216-011-5232-8
 14. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Peoch J. Dissemination of wear particles to liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82-A(4):457-76. doi: 10.2106/00004623-200004000-00002
 15. Kim YJ, Kassab F, Berven SH, Zurakowski D, Hresko MT, Emans JB, et al. Serum levels of nickel and chromium after instrumented posterior spinal arthrodesis. *Spine.* 2005;30(8):923-6. doi: 10.1097/01.brs.0000158872.42802.be
 16. del Río J, Beguiristain J, Duart J. Metal levels in corrosion of spinal implants. *Eur Spine J.* 2007;16:1055-61. doi: 10.1007/soo586-007-0311-4
 17. Richardson TD, Pineda SJ, Strenge KB, Van Fleet TA, McGregor M, Milbrandt JC, et al. Serum titanium levels after instrumented spinal arthrodesis. *Spine.* 2008;33:792-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318169574d

18. Wang JC, Yu WD, Sandhu HS, Betts F, Bhuta S, Delamarter RB. Metal debris from titanium spinal implants. *Spine*. 1999;24(9):899-903. doi: 10.1097/00007632-199905010-00011
19. Sarmiento-González A, Encinar JR, Marchante-Gayón JM, Sanz-Medel A. Titanium levels in the organs and blood of rats with a titanium implant, in the absence of wear, as determined by double-focusing ICP-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2009;393(1):335-43. doi: 10.1007/s00216-008-2449-2
20. Swiatkowska I, Mosselmans JFW, Geraki T, Wyles CC, Maleszewski JJ, Henckel J, et al. Synchrotron analysis of human organ tissue exposed to implant material. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;46:128-37. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.12.007
21. Moran CA, Mullick FG, Ishak KG, Johnson FB, Hummer WB. Identification of titanium in human tissues: probable role in pathologic processes. *Human Pathol*. 1991;22(5):450-4. doi: 10.1016/0046-8177(91)90130-H
22. Chen Z, Wang Y, Zhuo L, Chen S, Zhao L, Luan X, et al. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration. *Toxicol Lett*. 2015;239(2):123-30. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.09.013
23. Chen J, Dong X, Zhao J, Tang G. *In vivo* acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. *J Appl Toxicol*. 2009;29:330-7. doi: 10.1002/jat.1414
24. Rogers SD, Howie DW, Graves SE, Percy MJ, Haynes DR. *In vitro* human monocyte response to wear particles of titanium alloy containing vanadium or niobium. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79-B(2):311-315. doi: 10.1302/0301-620X.79B2.0790311
25. Braydich-Stolle LK, Schaeublin NM, Murdock RC, Jiang J, Biswas P, Schlager JJ, et al. Crystal structure mediates mode of cell death in TiO₂ nanotoxicity. *J Nanopart Res*. 2009;11(6):1361-74. doi: 10.1007/s11051-008-9523-8
26. Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD, et al. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci*. 2006;92():174-85. doi: 10.1093/toxsci/kfj197

27. Zhang J, Song W, Guo J, Zhang J, Sun Z, Li L, et al. Cytotoxicity of different sized TiO₂ nanoparticles in mouse macrophages. *Toxicol Ind Health*. 2012;29(6):523-33. doi: 10.1177/0748233712442708
28. Choi MG, Koh HS, Klues D, O'Connor D, Mathur A, Truskey GA, et al. Effects of titanium particle size on osteoblast functions *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(12):4578-83. doi: 10.1073/pnas.0500693102
29. O'Connor DT, Choi MG, Kwon SY, Sung KLP. New insight into the mechanism of hip prosthesis loosening effect of titanium debris size on osteoblast function. *J Orthop Relat Res*. 2004;22:229-36. doi: 10.1016/S0736-0266(03)00167-0
30. Xia Z, Ricciardi BF, Liu Z, von Ruhland C, Ward M, Lord A, et al. Nanoanalyses of wear particles from metal-on-metal and non-metal-on metal dual modular neck hip arthroplasty. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*. 2017;13(3):1205-17. doi: 10.1016/j.nano.2016.11.003
31. Zhao J, Bowman L, Zhang X, Vallyathan V, Young SH, Castranova V, et al. Titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles induce JB6 cell apoptosis through activation of the caspase-8/Bid and mitochondrial pathways. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(19):1141-9. doi: 10.1080/15287390903091764
32. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001;74(1):1-8. doi: 10.1007/s004200000185
33. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide particles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol*. 2013;10:15. doi: 10.1186/1743-8977-10-15
34. Shahgadi BF, Heatley FW, Dewar A, Corrin B. In vivo corrosion of cobalt-chromium and titanium wear particles. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77-B(6):962-6. doi: no disponible.
35. Grosse S, Haughland HK, Lilleng P, Ellison P, Hallan G, Johan P. Wear particles and ions from cemented and uncemented titanium-based hip prostheses-A histological and chemical analysis of retrieval material. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(3):709-17. doi: 10.1002/jbm.b.33243

36. Jacobs J, Urban R, Wall J, Black J, Reid J, Veneman L. Unusual foreign-body reaction to a failed total knee replacement: simulation of a sarcoma clinically and a sarcoid histologically. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77-A(3):444-51. doi: no disponible.
37. Lai JCK, Lai MB, Jandhyam S, Dukhande VV, Bhushan A, Daniels CK, et al. Exposure to titanium dioxide and other metallic oxide nanoparticles induces cytotoxicity on human neural cells and fibroblasts. *Int J Nanomed.* 2008;3(4):533-45. doi: 10.2147/IJN.S3234
38. Jin C, Zhu B, Wang X, Lu Q. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(9):1871-7. doi: 10.1021/tx800179f
39. Goutam M, Giriya pura C, Mishra S, Gupta S. Titanium allergy: a literature review. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):630. doi: 10.4103/0019-5154.143526
40. Magone K, Luckenbill D, Goswami T. Metal ions as inflammatory initiators of osteolysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(5):683-95. doi: 10.1007/s00402-015-2196-8
41. Wang JJ, Sanderson BJS, Wang H. Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO₂ particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutat Res.* 2007;628:99-106. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.12.003
42. Chan E, Cadosh D, Gautschi OP, Sprengel K, Figueira L. Influence of metal ions on human lymphocytes and the generation of titanium-specific T-lymphocytes. *J Appl Biomater Biomech.* 2011;9(2):137-43. doi: 10.5301/JABB.2011.8567
43. Yao JJ, Lewallen EA, Trousdale WH, Xu W, Thaler R, Salib CG, et al. Local cellular responses to titanium dioxide from orthopedic implants. *Bio Res Open Access.* 2017;6(1):94-103. doi: 10.1089/biores.2017.0017
44. Fritz EA, Jacobs JJ, Glant TT, Roebuck KA. Chemokine IL-8 induction by particulate wear debris in osteoblasts is mediated by NF- κ B. *J Orthop Res.* 2005;23(6):1249-57. doi: 10.1016/j.orthres.2005.03.013
45. Roebuck KA, Vermes C, Carpenter LR, Fritz EA, Narayanan R, Glant TT. Down-regulation of procollagen alpha1[I] messenger RNA by titanium particles correlates with nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and

- increased rel A and NF-kappaB1 binding to the collagen promoter. *J Bone Miner Res.* 2001;16(3):501-10. doi: no disponible.
46. Billi F, Campbell P. Nanotoxicology of metal wear particles in total joint arthroplasty: a review of current concepts. *J Appl Biomater Biomech.* 2010;8(1):1-6. doi: no disponible.
47. Cadosch D, Chan E, Gautschi OP, Filgueira L. Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening- current concepts. *J Biomed Mater Res A.* 2009;91(4):1252-62. doi: 10.1002/jbm.a.32625
48. Warashina H, Sakano S, Kitamura S, Yamaguchi KI, Ishiguro N, Hasegawa Y. Biological reaction to alumina, zirconia, titanium and polyethylene particles implanted onto murine calvaria. *Biomaterials.* 2003;24(21):3655-61. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00120-0
49. Zreiqat H, Crotti TN, Howlett CR, Capone M, Markovic B, Haynes DR. Prosthetic particles modify the expression of bone-related proteins by human osteoblastic cells *in vivo*. *Biomaterials.* 2003;24(2):337-46. doi: 10.1016/S0142-9612(02)00324-1
50. Lombardi AV, Mallory TH, Vaughn BK, Drouillard P. Aseptic loosening in total hip arthroplasty secondary to osteolysis induced by wear debris from titanium-alloy modular femoral heads. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71-A(9):1337-42. doi: no disponible.
51. Kasprzak KS. The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol.* 1991;4(6):604-15. doi: 10.1021/tx00024a002
52. Case CP, Langkamer VG, James C, Palmer MR, Kemp AJ, Heap PF, et al. Widespread dissemination of metal debris from implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76-B(5):701-12. doi: no disponible.
53. 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(8 Suppl 3):S88-93. doi: no disponible.
54. Tuan RS, Lee FY, Y TK, Wilkinson JM, Smith RL. What are the local and the 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(Suppl 1):S42-8. doi: no disponible.
55. Hallab NJ, Jacobs JJ, Skipor A, Black J, Mickecz K, Galante JO. Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty. J Biomed Mater Res. 2000;49(3):353-61. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(20000305)49:3<353::AID-JBM8>3.0.CO;2-T
56. Hallab NJ, Skipor A, Jacobs JJ. Interfacial kinetics of titanium- and cobalt-based implant alloys in human serum: metal release and biofilm formation. J Biomed Mater Res A. 2003;65(3):311-8. doi: 10.1002/jbm.a.10429
57. Nuevo-Ordoñez Y, Montes-Bayón M, Blanco-González E, Paz-Jiménez J, Tejerina-Lobo JM, Peña-López JM, et al. Metal release in patients with total hip arthroplasty by DF-ICP-MS and their association to serum proteins. J Anal At Spectrom. 2009;24:1037-43. doi: 10.1039/b820339c
58. Tinoco AD, Eames EV, Valentine AM. Reconsideration of serum Ti (IV) transport: albumin and transferrin trafficking of Ti (IV) and its complexes. J Am Chem Soc. 2008;130(7):2262-70. doi: 10.1021/ja076364+
59. Golasik M, Herman M, Piekoszewski W. Toxicological aspects of soluble titanium- a review of *in vitro* and *in vivo* studies. Metallomics. 2016;8:1227-42. doi: 10.1039/C6MT00110F
60. Saxena M, Loza-Rosas SA, Gaur K, Sharma S, Pérez Otero SC, Tinoco AD. Exploring titanium (IV) chemical proximity to iron (III) to elucidate a function for Ti (IV) in the human body. Coord Chem Rev. 2018;363():109-25. doi: 10.1016/j.ccr.2018.03.006
61. Hallab NJ. A review of the biologic effects of spine implant debris: Fact from fiction. SAS J. 2009;3(4):143-60. doi:10.1016/j.esas.2009.11.005.
62. Hallab NJ, Jacobs JJ. Biological effects of implant debris. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2009;67(2):182-8.
63. Kasai Y, Lida R, Uchida A. Metal concentrations in the serum and hair of patients with titanium alloy spinal implants. Spine. 2003;28(12):1320-6. doi: 10.1097/01.BRS.0000065482.41115.B4
64. Patton MS, Lyon TD, Ashcroft GP. Levels of systemic metal ions in patients with intramedullary nails. Acta Orthop. 2008;79(6):820-5. doi: 10.1080/17453670810016911

65. 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(4):1312-21. doi: 10.1002/jbm.a.32627
66. Jacobs J, Campbell P. How has the biologic reaction to wear particles changed with newer bearing surfaces?. *Am Acad Orthop Surg*. 2008. 16(Suppl 1):S49-55. doi: no disponible.
67. 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(5):567-73. doi: 10.1302/0301-620X.89B5.18903
68. Li Q, Ke Q, Costa M. Alterations of histone modifications by cobalt compounds. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1243-51. doi: 10.1093/carcin/bgp088
69. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(3):428-36. doi: no disponible.
70. Pezzotti G, Yamamoto K. Artificial hip joints: The biomaterials challenge. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014;31:3-20. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.06.001
71. Sakamoto M, Watanabe H, Higashi H, Kubosawa H. Pseudotumor caused by titanium particles from a total hip prosthesis. *Orthopedics*. 2016;39(1):e162-5. doi: 10.3928/01477447-20151218-12
72. McPherson EJ, Dipane MV, Sherif SM. Massive pseudotumor in a 28mm ceramic-polyethylene revision THA: a case report. *JISRF Reconstr Rev*. 2014;4(1):11-17. doi: 10.15438/rr.v4i1.53
73. Coen N, Kadhim MA, Wright EG, Case CP, Mothersill CE. Particulate debris from a titanium metal prosthesis induces genomic instability in primary human fibroblasts cells. *Br J Cancer*. 2003;88(5):548-52. doi: 10.1038/sj.bjc.6600758
74. Fu PP, Xia Q, Hwang HM, Ray PC, Yu H. Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. *J Food Drug Anal*. 2014;22():64-75. doi: 10.1016/j.jfda.2014.01.005

75. Onuma K, Sato Y, Ogawara S, Shirasawa N, Kobayashi M, Yoshitake J, et al. Nano-scaled particles of titanium dioxide convert benign mouse fibrosarcoma cells into aggressive tumor cells. *Am J Pathol.* 2009;175:2171-83. doi: 10.2353/ajpath.2009.080900
76. Sheng L, Wang X, Sang X, Ze Y, Zhao X, Liu D, et al. Cardiac oxidative damage in mice following exposure to nanoparticulate titanium dioxide. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101(11):3238-46. doi: 10.1002/jbm.a.34634
77. Hong F, Wu N, Zhao X, Tian Y, Zhou Y, Chen T, et al. Titanium dioxide nanoparticle-induced dysfunction of cardiac hemodynamics is involved in cardiac inflammation in mice. *J Biomed Mater Res A.* 2016;104(12):2917-27. doi: 10.1002/jbm.a.35831
78. Mohamed HRH, Hussien NA. Genotoxicity studies of titanium dioxide nanoparticles (TiO₂NPs) in the brain of mice. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:1-7. doi: 10.1155/2016/6710840
79. Hu R, Gong X, Duan Y, Li N, Che Y, Cui Y, et al. Neurotoxicological effects and the impairment of spatial recognition memory in mice caused by exposure to TiO₂ nanoparticles. *Biomaterials.* 2010;31(31):8043-50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.011
80. Mohammadipour A, Hosseini M, Fazel A, Haghiri H, Rafatpanah H, Pourganji M, et al. The effects of exposure to titanium dioxide nanoparticles during lactation period on learning and memory of rat offspring. *Toxicol Ind Health.* 2016;32():221-8. doi: 10.1177/0748233713498440
81. Harrington PR. Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *J Bone Joint Surg Am.* 1962;44-A(4):591-610. doi: no disponible.
82. Villalba Tejero JA, Delgado Martínez AD, Gómez-Castresana Bachiller F. Síndrome doloroso lumbar de origen discal. En: Delgado Martínez AD, editor. *Cirugía ortopédica y traumatología.* 4ª edición. Madrid: Editorial médica panamericana; 2018. p. 895-906.
83. Mroz TE, Steinmetz MP. Patología degenerativa lumbar y lumbalgias. En: Boyer MI, editor. *AAOS Comprehensive Orthopaedic Review.* 2ª edición. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2015. pp. 885-95.

84. Biyani A, Haman SP, Andersson GB. Discopatía lumbar. En: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA, editores. Rothman-Simeone, la columna. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 930-44.
85. Cavanilles Walker JM, Iborra González M. Degeneración discal lumbar. En: Burgos Flores J, Izquierdo Núñez E, Sarramea H, editors. Patología de la columna vertebral. Madrid: Editorial médica panamericana; 2016. p. 359-372.
86. Saló Bru G, González Miguélez P, Lladó Blanch A. Estenosis de canal lumbar. En: Burgos Flores J, Izquierdo Núñez E, Sarramea H, editors. Patología de la columna vertebral. Madrid: Editorial médica panamericana; 2016. p. 373-89.
87. Hilibrand AS, Nahshon R. Degenerative lumbar stenosis: Diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;7(4):239-49. doi: no disponible.
88. Postacchini F. Management of lumbar stenosis. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(1):154-64. doi: 10.1302/0301-620X.78B1.0780154
89. Katz JN, Lipson SJ, Chang LC, et al. Seven to 10 year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine* 1996;21(1):92-8. doi: no disponible.
90. Villalba Tejero JA, Delgado Martínez AD, González Barrios I. Síndrome doloroso lumbar de origen no discal. Cirugía de columna. En: Delgado Martínez AD, editor. Cirugía ortopédica y traumatología. 4ª edición. Madrid: Editorial médica panamericana; 2018. p. 907-18.
91. Hanley Jr EN, Patt JC. Tratamiento quirúrgico de la estenosis vertebral. En: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA, editores. Rothman-Simeone, la columna. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 1015-24.
92. McGuire RA. Espondilolistesis ístmica. En: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA, editores. Rothman-Simeone, la columna. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 1037-45.
93. Fernandes Andújar AL, Pudles E, Munhoz da Rocha LE. Espondilólisis y espondilolistesis. En: Burgos Flores J, Izquierdo Núñez E, Sarramea H, editors. Patología de la columna vertebral. Madrid: Editorial médica panamericana; 2016. p. 281-92.

94. García Rodríguez LA. Conceptos básicos de cirugía vertebral. Madrid: Editorial médica panamericana; 2001.
95. Dwyer AF, Newton NC, Sherwood AA. An anterior approach to scoliosis: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1969;62:192-202. doi: no disponible.
96. Luque ER. Segmental spinal instrumentation for correction of scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;163:192-8. doi: no disponible.
97. Dove J. Segmental wiring for spinal deformity. A morbidity report. *Spine.* 1989;14(2):229-31. doi: no disponible.
98. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;227:10-23. doi: no disponible.
99. Bagó J, Ramírez M, Pellisé F, Villanueva C. Survivorship analysis of Cotrel-Dubousset instrumentation in idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2003;12(4):435-9. doi: 10.1007/s00586-001-0374-6
100. Akazawa T, Minami S, Takahashi K, Kotani T, Hanawa T, Moriya H. Corrosion of spinal implants retrieved from patients with scoliosis. *J Orthop Sci.* 2005;10(2):200-5. doi: 10.1007/s00776-004-0867-3
101. Aulisa L, di Benedetto A, Vinciguerra A, Lorini G, Tranquilli-Leali P. Corrosion of the Harrington's instrumentation and biological behavior of the rod-human spine system. *Biomaterials.* 1982;3():246-8. doi: no disponible.
102. Takahashi S, Delecrin J, Passuti N. Intraspinal metallosis causing delayed neurologic symptoms after spinal instrumentation surgery. *Spine.* 2001;26(13):1495-8. doi: no disponible.
103. Vieweg U, van Roost D, Wolf HK, Schyma CA, Schramm J. Corrosion on an internal spinal fixator system. *Spine.* 1999;24(10):946-51. doi: no disponible.
104. Cook S, Asher M, Lai SM, Shobe J. Reoperation after primary posterior instrumentation and fusion for idiopathic scoliosis. Toward defining late operative site pain of unknown cause. *Spine.* 2000;25(4):463-468. doi: no disponible.
105. Wimmer C, Gluch H. Aseptic loosening after CD instrumentation in the treatment of scoliosis: a report about eight cases. *J Spinal Disord.* 1998;11(5):440-3. doi: 10.1097/00002517-199810000-00011

106. Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80-A(2):268-82. doi: 10.2106/00004623-199802000-00015
107. Jacobs JJ, Urban RM, Gilbert JL, Skipor AK, Black J, Jasty M, et al. Local and distant products from modularity. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;319:94-105. doi: no disponible.
108. Tezer M, Kuzgun U, Hamzaoglu A, Ozturk C, Kabukcuoglu F, Sirvanci M. Intraspinal metalloma resulting in late paraparesis. *Acta Orthop Trauma Surg.* 2005;125(6):417-421. doi: 10.1007/s00402-005-0802-x
109. Beguiristain J, del Río J, Duart J, Barroso J, Silva A, Villas C. Corrosion and late infection causing delayed paraparesis after spinal instrumentation. *J Pediatr Orthop B.* 2006;15():320-3. doi: no disponible.
110. Wilke HJ, Kemmerich V, Claes LE, Aran M. Combined anteroposterior spinal fixation provides superior stabilization to a single anterior or posterior procedure. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:609-17. doi: 10.1302/0301-620X.83B4.0830609
111. Savor J, Wills MR. Trace metals: essential nutrients or toxins. *Clin Chem.* 1992;38((B Pt 2):1565-73. doi: no disponible.
112. Vesterberg O, Alessio L, Brune D, Gerhardsson L, Herber R, Kazantzis G, et al. International project for producing reference values for concentrations of trace elements in human blood and urine-TRACY. *Work Environ Health.* 1993;19(Suppl 1):S19-26. doi: no disponible.
113. Versieck J, Cornelis R. Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum. *Anal Chim Acta.* 1980;116(2):217-54. doi: 10.1016/S0003-2670(01)95205-5
114. Ting BG, Paschal DC, Jarret JM, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, et al. Uranium and thorium in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res.* 1999;81(1):45-51. doi: 10.1006/enrs.1998.3951
115. Kushnir M, Komary-Hiller G, Shushan B, Urry F, Roberts W. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine. *Clin Chem.* 2001;47():1993-2002. doi: no disponible.

116. Barany E, Bergdahl I, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Inductively coupled plasma mass spectrometry for direct multi-element analysis of diluted human blood and serum. *J Anal At Spectrom.* 1997;12(9):1005-9. doi: 10.1039/A700904F
117. Delves HT, Sieniawska C, Fell G, Lyon T, Dezateux C, Cullen A, et al. Determination of antimony in urine, blood and serum and in liver and lung tissues of infants by inductive coupled plasma mass spectrometry. *Analyst* 1997;122(11):1323-29. doi: 10.1039/A704112H
118. Hutton R, Eaton A. Analysis of solutions containing high levels of dissolved solids by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1988;3:547-50. doi: 10.1039/JA9880300547
119. Vanhoe H. A review of the capabilities of ICP-MS for trace element analysis in body fluids and tissues. *Trace Elements Electrolytes Health Dis.* 1993;7(3):131-9. doi: no disponible.
120. Sarmiento-González A, Marchante-Gayón JM, Tejerina-Lobo J, Paz-Jiménez J, Sanz-Medel A. High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis. *Anal Bioanal Chem.* 2008;391:2583-9. doi: 10.1007/s00216-008-2188-4
121. Nier AO, Robertson TR. The determination of atomic mass doublets by means of a mass spectrometer. *Phys Rev.* 1951;81:507-10. doi: no disponible.
122. Sario Muñoz C, Marchante Gayón JM, García Alonso JI, Sanz-Medel A. Accurate determination of iron, copper and zinc in human serum by isotope dilution analysis using double focusing ICP-IMS. *J Anal At Spectrom.* 1999;14:193-8. doi: 10.1039/A901751H
123. Swiatkowska I, Martin N, Hart AJ. Blood titanium level as a biomarker of orthopaedic implant wear. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;53:120-8. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.02.013
124. Zeng Y, Zheng B, Shen B, Yang J, Zhou Z, Kang P, Pei F. A prospective study of ceramic-on-metal bearings in total hip arthroplasty at four-year follow-up: clinical results, metal ion levels, inflammatory factor levels, and liver-kidney function. *J Orthop Sci.* 2015;20(2):357-63. doi: 10.1007/s00776-014-0678-0

125. Boyer P, Lazennec JY, Poupon J, Rousseau MA, Ravaud P, Catonné. Clinical and biological assessment of cemented titanium femoral stems: an 11-year experience. *Int Orthop.* 2009;33:1209-15. doi: 10.1007/s00264-008-0678-9
126. Chen Z, Wang Z, Wang Q, Cui W, Liu F, Fan W. Changes in early serum metal ion levels and impact on liver, kidney, and immune markers following metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(3):612-6. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.031
127. Yi Z, Bo Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Fuxing P. Clinical results and metal ion levels after ceramic-on-metal total hip arthroplasty: a mean 50-month prospective single-center study. *J Arthroplasty.* 2016;31(2):438-41. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.034
128. Savarino L, Greco M, Cenni E, Cavasinni L, Rotini R, Baldini N, et al. Differences in ion release after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement. Medium-term follow-up. *J Bone Joint Sur Br.* 2006;88-B(4):472-6. doi: 10.1302/0301-620X.88B4.17333
129. Engh Jr CA, MacDonald SJ, Sritulanondha S, Thompson A, Naudie D, Engh CA. 2008 John Charnley Award. Metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty. A randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(1):101-11. doi: 10.1007/s11999-008-0540-9
130. Omlor GW, Kretzer JP, Reinders J, Streit MR, Bruckner T, Gotterbarm, et al. In vivo serum titanium ion levels following modular neck total hip arthroplasty- 10 years results in 67 patients. *Acta Biomater.* 2013;9(4):6278-82. doi: 10.1016/j.actbio.2012.12.001
131. Kärrholm J, Freeh W, Nilsson KG, Snorrason F. Increased metal release from cemented femoral components made of titanium alloy: 19 hip prostheses followed with radiostereometry (RSA). *Acta Orthop Scand.* 1994;65(6):599-604. doi: 10.3109/17453679408994612
132. Jacobs JJ, Skipor AK, Campbell PA, Hallab NJ, Urban RM, Amstutz HC. Can metal levels be used to monitor metal-on-metal hip arthroplasties?. *J Arthroplasty.* 2004;19(8 Suppl 3):S59-65.
133. Savarino L, Padovani G, Ferretti M, Greco M, Cenni E, Perrone G, et al. Serum ion levels after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip

- arthroplasty: 8-year minimum follow-up. *J Orthop Res.* 2008;26(12):1569-76. doi: 10.1002/jor.20701
134. Rasquinha VJ, Ranawat CS, Weiskopf J, Rodriguez JA, Skipor AK, Jacobs JJ. Serum metal levels and bearing surfaces in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006;21(6 Suppl 2):S47-52. doi: 10.1016/j.arth.2006.05.005
135. Gofton W, Beaulé PE. Serum metal ions with a titanium modular neck total hip replacement system. *J Arthroplasty.* 2015;30(10):1781-6. doi: 10.1016/j.arth. 2015.04. 040
136. Laurençon J, Augsburger M, Faouzi M, Becce F, Hassani H, Rüdiger HA. Systemic metal ion levels in patients with modular-neck stems: a prospective cohort study. *J Arthroplasty.* 2016;31(8):1750-5. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.030
137. Levine BE, Hsu AR, Skipor AK, Hallab NJ, Paprosky WG, Galante JO, et al. Ten-year outcome of serum metal ion levels after primary total hip arthroplasty: a concise follow-up of a previous report. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95-A(6):512-8. doi: 10.2106/JBJS.L.00471
138. Barlow BT, Ortiz PA, Boles JW, Lee YY, Padgett DE, Westrich GH. What are normal metal ion levels after total hip arthroplasty? A serologic analysis of four bearing surfaces. *J Arthroplasty.* 2017;32(5):1535-42. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.024
139. McAllister LP, Abdel MP. Elevated serum titanium levels as a marker for failure in a titanium modular fluted tapered stem. *Orthopedics.* 2016;39:e768-e770. doi: 10.3928/01477447-20160503-02
140. Weissinger M, Gröbl A, Pöll O. Serum-cobalt levels with metal-on-metal bearings in the cement-free total hip arthroplasty results covering two years: prospective study. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2011;78(5):410-5. doi: no disponible.
141. Seijas Martínez-Echevarría V, Jáñez Carrera R, López Colón JL, Sanz Gómez TA, Vergara A, Cornet Flores, BA, et al. Concentración de metales séricos (titanio, cromo, cobalto) en el seguimiento de las artroplastias totales de cadera. *Trauma Fund MAPFRE.* 2012;23(4):223-7. doi: no disponible.

142. Takai S, Yoshino N, Kusaka Y, Watanabe Y, Hirasawa Y. Dissemination of metals from a failed patellar component made of titanium-base alloy. *J Arthroplasty*. 2003;18(7):931-5. doi: 10.1054/S0883-5403(03)00277-8.
143. Savarino L, Tigani D, Greco M, Baldini N, Giunti A. The potential role of metal ion release as a marker of loosening in patients with total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92-B(5):634-8. doi: 10.1302/0301-620X.92B5.23452
144. Leopold SS, Berger RA, Patterson L, Skipor AK, Urban RM, Jacobs JJ. Serum titanium level for diagnosis of a failed, metal-backed patellar component. *J Arthroplasty*. 2000;15(7):938-943. doi: 10.1054/arth.2000.6632
145. McGarry S, Morgan SJ, Grosskreuz RM, Williams AE, Smith WR. Serum titanium levels in individuals undergoing intramedullary femoral nailing with a titanium implant. *J Trauma*. 2008;64(2):430-3. doi: 10.1097/01.ta.0000240445.20220.54
146. Villarraga ML, Cripton PA, Teti SD, Steffey DL, Krisnamuthy S, Albert T, et al. Wear and corrosion in retrieved thoracolumbar posterior internal fixation. *Spine*. 2006;31(21):2454-62. doi: no disponible.
147. Hallab NJ, Cunningham BW, Jacobs JJ. Spinal implant debris-induced osteolysis. *Spine*. 2003;28(20):S125-38. doi: no disponible.
148. Cunningham BW, Orbegoso CM, Dmitriev AE, Hallab NJ, Seftor JC, McAfee PC. The effect of titanium particulate on development and maintenance of a posterolateral spinal arthrodesis: an *in vivo* rabbit model. *Spine*. 2002;27(18):1971-81. doi: no disponible.
149. Cunningham BW, Orbegoso CM, Dmitriev AE, Hallab NJ, Seftor JC, Asdourian P, et al. The effect of spinal instrumentation particulate wear debris: an *in vivo* rabbit model and applied clinical study of retrieved instrumentation cases. *Spine J*. 2003;3(1):19-32. doi: 10.1016/S1529-9430(02)00443-6
150. Mody DR, Esses SI, Heggeness MH. A histologic study of soft-tissue reactions to spinal implants. *Spine*. 1994;19(10):1153-6. doi: no disponible.

151. Prikryl M, Srivastava SC, Viviani GR, . Role of corrosion in Harrington and Luque rods failure. *Biomaterials*. 1989;10(2):109-17. doi: 10.1016/0142-9612(89)90042-2
152. Ipach I, Schäfer R, Mittag F, Leichtle C, Wolf P, Kluba T. The development of whole blood titanium levels after instrumented spinal fusion- Is there a correlation between the number of fused segments and titanium levels?. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:159. doi: 10.1186/1471-2474-13-159
153. Cundy TP, Antoniou G, Sutherland LM, Freeman BJC, Cundy PJ. Serum titanium, niobium, and aluminum levels after instrumented spinal arthrodesis in children. *Spine*. 2013;38(7):564-70. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182741961
154. Cundy TP, Cundy WJ, Antoniou G, Sutherland LM, Freeman BJ, Cundy PJ. Serum titanium, niobium and aluminum levels two years following instrumented spinal fusion in children: does implant area predict serum metal ion levels?. *Eur Spine J*. 2014;23(11):2393-400. doi: 10.1007/s00586-014-3279-x
155. Cundy WJ, Mascarenhas AR, Antoniou G, Freeman BJ, Cundy PJ. Local and systemic metal ion release occurs intraoperatively during correction and instrumented spinal fusion for scoliosis. *J Child Orthop*. 2015;9(1):39-43. doi: 10.1007/s11832-015-0631-6. doi: 10.1007/s11832-015-0631-6
156. Yilgor C, Efendiyev A, Akbiyik F, Demirkiran G, Senkoğlu A, Alanay A, et al. Metal ion release during growth-friendly instrumentation for early-onset scoliosis: a preliminary study. *Spine Deform*. 2018;6(1):48-53. doi: 10.1016/j.jspd.2017.06.005
157. Cornelis R. Sample collection guidelines for trace elements in blood and urine. IUPAC Commission of Toxicology. *J Trace Elements Med Biol*. 1996;10(2):103-27. doi: 10.1016/S0946-672X(96)80018-6
158. Pineau A, Guillard O, Chappuis P, Arnaud J, Zawislak R. Sample conditions for biological fluids for trace elements monitoring in hospital patients: a critical approach. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1993;30(3):203-22. doi: 10.3109/10408369309084668
159. Soto-Alvaredo J, Blanco E, Bettmer J, Hevia D, Sainz RM, López-Chaves C, et al. Evaluation of the biological effect of Ti generated debris from

- metal implants: ions and nanoparticles. *Metallomics*. 2014;6:1702-8. doi: 10.1039/c4mt00133h
160. Ramachandran R, Goodman SB, Smith RL. The effects of titanium and polymethylmethacrylate particles on osteoblast phenotypic stability. *J Biomed Mater Res A*. 2006;77:512-7. doi: 10.1002/jbm.a.30649
161. Doorn PF, Campbell PA, Worrall J, Benya PD, McKellop HA, Amstutz HC. Metal wear particle characterization from metal on metal total hip replacements: transmission electron microscopy study of periprosthetic tissues and isolated particles. *J Biomed Mater Res*. 1998;42:103-11. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199810)42:1<103::AID-JBM13>3.0.CO;2-M
162. Atkins GJ, Welldon KJ, Holding CA, Haynes DR, Howie DW, Findlay DM. The induction of a catabolic phenotype in human primary osteoblasts and osteocytes by polyethylene particles. *Biomaterials*. 2009;30:3672–81. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.03.035.
163. Zhang Y, Yu W, Jiang X, Lv K, Sun S, Zhang F. Analysis of the cytotoxicity of differentially sized titanium dioxide nanoparticles in murine MC3T3-E1 preosteoblasts. *J Mater Sci Mater Med*. 2011;22(8):1933-45. doi: 10.1007/s10856-011-4375-7.
164. Horie M, Kato H, Fujita K, Endoh S, Iwahashi H. *In vitro* evaluation of cellular response induced by manufactured nanoparticles. *Chem Res Toxicol*. 2012;25(3):605-19. doi: 10.1021/tx200470e
165. Horie M, Fujita K, Kato H, Endoh S, Nishio K, Komaba LK, et al. Association of the physical and chemical properties and the cytotoxicity of metal oxide nanoparticles: metal ion release, adsorption ability and specific surface area. *Metallomics*. 2012;4(4):350-60. doi: 10.1039/c2mt20016c
166. Bernier MC, El Kirat K, Besse M, Morandat S, Vayssade M. Preosteoblasts and fibroblasts respond differently to anatase titanium dioxide nanoparticles: a cytotoxicity and inflammation study. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2012;90:68-74. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.09.044
167. Donato TAG, de Almeida LH, Nogueira RA, Niemeyer TC, Grandini CR, Caram R, et al. Cytotoxicity study of some Ti alloys used as biomaterial. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2009;29(4):1365-9. doi: 10.1016/j.msec.2008.10.021

9

Anexos

9.1

Anexo I

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**Información al paciente sobre el procedimiento:**

Los síntomas producidos por las alteraciones en la columna vertebral constituyen una de las causas más frecuentes de consulta al Traumatólogo. Estas patologías aparecen con mayor asiduidad en los segmentos más móviles de la columna, por lo que en muchas ocasiones es necesario artrodesar (“fijar”) esos espacios.

La artrodesis consiste en un sistema de fijación rígido, adaptando 2 barras, una a cada lado de la columna, sujetas mediante tornillos intrapediculares que garantizarán una perfecta estabilización de los segmentos. Es la denominada fijación postero-lateral (FPL).

En ocasiones se complementa esta técnica con el aporte de un dispositivo entre los cuerpos vertebrales (dispositivo intersomático) con el fin de aumentar la estabilidad y recuperar la altura intervertebral, hablaríamos de fijación circunferencial.

Los implantes empleados (aleación de Titanio) son los que se usamos con normalidad en este tipo de cirugías, independientemente de que participe o no en el estudio.

Por este motivo hemos elaborado un proyecto con el que pretendemos determinar si existe alguna diferencia en relación a las partículas metálicas que liberan estos dos tipos de técnicas de artrodesis al torrente sanguíneo.

Para todo ello solicitamos su colaboración que consistirá en lo siguiente:

-Si Vd. va a ser intervenido quirúrgicamente mediante una artrodesis lumbar solicitamos su autorización para realizar una extracción de sangre en Consultas Externas o durante su ingreso en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). (previa a la cirugía, en los 3 y en los 12 meses posteriores a la misma) que analizaremos en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Oviedo.

Los riesgos que puede presentar para usted la participación en el estudio son los derivados de realizarse una extracción convencional de sangre:

-se tomará una muestra de sangre del antebrazo o la mano con una aguja para extracciones de muestras sanguíneas desechable.

Como consecuencia puede producirse un pequeño hematoma en la zona de la extracción o un hematoma mayor si se produce la rotura de la vena. La cantidad de sangre extraída será de unos 20 ml.

Los datos que obtengamos mediante el presente estudio serán tratados con absoluta confidencialidad.

Si usted quisiera ponerse en contacto con el médico responsable de la investigación puede dirigirse a:

Dr. Ignacio Fernández Bances o Dr. José Paz Aparicio.
Unidad de Patología del Raquis y Ortopedia Infantil.
Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica del HUCA.
Secretaría de Traumatología: Teléfono 985 10 80 00 Extensión 38354
C/ Celestino Villamil S/N CP 33006

Consentimiento por parte del paciente:

Yo, _____
_____, mayor de edad, con DNI
número _____:

- he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- he podido hacer preguntas al responsable o responsables acerca del estudio.
- he recibido suficiente información sobre el estudio.
- comprendo que mi participación es VOLUNTARIA y que me puedo retirar del mismo:
 - cuando quiera.
 - sin tener que dar explicaciones.
 - sin que mi retirada repercuta en la atención que recibo de mis médicos.

Por todo esto, doy **LÍBREMENTE** mi consentimiento para participar en el estudio.

Fecha _____ . Firma paciente:

Fecha _____ . Firma Dr.:

Anexo II

CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INSTRUMENTACIÓN DE COLUMNA Y ARTRODESIS
VERTEBRAL

Nombre del paciente:
 n° de historia:
 Nombre del médico que le informa:
 Fecha:

En qué consiste

El propósito principal de la intervención consiste en reducir la deformidad de la columna vertebral y evitar su progresión, ya que ésta puede producir dolor, discapacidad, insuficiencia cardiopulmonar, paraplejia y muerte prematura. La intervención precisa de anestesia, que será valorada por el Servicio de Anestesia.

La intervención consiste en la fusión vertebral mediante una instrumentación de columna y aporte de injerto óseo, procedente de las propias vértebras y, en su caso, de las crestas ilíacas propias o de cadáver.

Riesgos típicos

Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad) lleva implícitas una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias, que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médico como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad. Las complicaciones de la intervención quirúrgica para INSTRUMENTACIÓN DE COLUMNA Y ARTRODESIS VERTEBRAL pueden ser:

- Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, de graves consecuencias.*
- Infección de la herida quirúrgica.*
- Secuelas neurológicas, que pueden ser irreversibles por lesión de la médula espinal o nervios en las maniobras propias del acto quirúrgico.*
- Lesión vascular.*
- Atelectasia pulmonar.*
- Sepsis.*
- Pseudoartrosis.*
- Recidiva de la deformidad.*
- Rotura del material implantado.*
- Persistencia de dolor residual.*
- Hematomas.*
- Contracturas musculares.*
- Complicaciones propias de la enfermedad.*
- Insuficiencia cardiopulmonar, etc.*
- Cualquiera de estas complicaciones puede requerir tratamiento médico, ortopédico y/o rehabilitador y, en algunas ocasiones, puede ser necesaria una segunda intervención.*
- En caso de utilizar injerto óseo de cadáver, transmisión de las enfermedades virales que pudiera padecer el donante.*

Riesgos personalizados

-
 -
 -

Alternativas posibles

-
-
-

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

Declaro que he sido informado por el médico de los riesgos del procedimiento, que me han explicado las posibles alternativas y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

Estoy satisfecho/a con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia, doy mi consentimiento para la realización del procedimiento.

Firma del paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc.).

Nombre del representante legal

*Firma
D.N.I.*

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado para la realización del procedimiento.

Firma del paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc)

Nombre del representante legal

*Firma del representante legal
D.N.I.*

Anexo III

**A LA ATENCIÓN DE DÑA NIEVES CARRO
PLANTA BAJA- EDIFICIO CONSULTAS EXTERNAS**

Horario: miércoles-jueves (9-10h)

VOLANTE PARA LA EXTRACCIÓN DE SANGRE

IDENTIFICACION PACIENTE

Nombre:
Apellidos:
Nº Hº:

Médico peticionario:
Matrícula:
Servicio de Traumatología:
Fecha:
Firma:

Recomendaciones para la extracción:

Usar agujas de Teflón

Extraer 10 ml. de sangre (5 ml. para limpieza cánulas-5 ml. para análisis)

DETERMINACIÓN DE METALES EN SANGRE

- Pre-operatorio
- 12 meses post-cirugía