



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

CEMENTOS ÓSEOS

ANTIMICROBIANOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Desamparados García Riquelme.

Modalidad: Revisión bibliográfica.

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez.

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	2
Prótesis	3
Patología	5
Infección de una prótesis: Impacto económico y tipos.	7
Microorganismos implicados	9
Biofilm bacteriano.	9
OBJETIVOS.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS	11
RESULTADOS.....	12
Antibióticos	12
Materiales.....	15
Requisitos materiales.....	15
Tipos de materiales.....	17
Cementos cargados de antibiótico.....	28
Propiedades del cemento	29
Dosis y elección de antibiótico.	32
Liberación de antibióticos en el cemento óseo acrílico.....	33
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

En las últimas décadas, gracias a la mayor calidad y esperanza de vida, la población española presenta una clara tendencia al envejecimiento. Este hecho se traduce en un incremento del número de personas que son sometidas a una cirugía de reemplazo articular, los mayores de 65 años.

Las infecciones de la cirugía ortopédica, supone una de las complicaciones más graves que se asocian a este procedimiento. Aunque tiene una prevalencia baja, situada entre el 0.5% y el 3%, lleva consigo una gran pérdida de calidad de vida, que en algunos casos conlleva a la muerte, además de una importante repercusión económica para el sistema de salud. Esto presenta un gran desafío: minimizar al máximo las infecciones asociadas a cirugía de prótesis articular por medio de la profilaxis antibiótica.

El uso de cementos óseos cargados con antibiótico, parece ser una herramienta bien aceptada en el tratamiento de infecciones ya establecidas. Esto ha llevado a estudiar el uso del mismo procedimiento para llevar a cabo la profilaxis. Entre sus ventajas, destaca la liberación del fármaco directamente en el lugar de acción lo que permite obtener altas concentraciones de antibiótico que, en condiciones normales, debido a la poca irrigación sanguínea del hueso, es bastante complicado de alcanzar, garantizando una toxicidad baja o casi nula. Sin embargo, este abordaje presenta algunas controversias entre las que destacan, el posible desarrollo de resistencias bacterianas a los fármacos empleados, la no garantía de conservación de las propiedades mecánicas de la prótesis, y el impacto económico que supone invertir en este abordaje que se plantea. Este documento analiza estos dos últimos puntos con la intención de esclarecer la eficiencia del uso de cementos óseos cargados con antibiótico.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano cuenta con un aparato locomotor cuyas funciones son proteger estructuras y órganos, dar soporte, mantener la forma y postura del organismo y permitir el movimiento del individuo permitiendo, con ello la relación de éste.

Entre los componentes de este aparato se encuentran los huesos, que son la estructura dura, y en conjunto forman el esqueleto humano. Hay muchos tipos de huesos en el cuerpo y éstos están unidos unos a otros por medio de las llamadas articulaciones.

Las articulaciones están formadas cuando dos o más huesos se unen entre sí⁽¹⁾ y, además, cuenta con más elementos: el cartílago (encargado de minimizar la fricción entre las superficies óseas), ligamentos que refuerzan la unión o , en los casos de articulaciones con grado de movilidad más amplio, la membrana sinovial que recubre la superficie interna de las articulaciones. Ejemplos de este tipo de articulaciones son la rodilla, hombro o cadera que, además, también son las articulaciones más inestables⁽²⁾ debido a esta característica.

Prótesis

Una prótesis es un dispositivo artificial que reemplaza, sustituye o mejora una articulación enferma para conservar las funciones de una sana. Está compuesta por varias piezas y se implantan en el organismo por medio de una cirugía. Por ello, los materiales de elección son aquellos biocompatibles, que soporten la fricción y sean resistentes mecánicos para la actividad del individuo, así como a la corrosión.

Las prótesis más frecuentes que se implantan son las de cadera y rodilla, que cuentan con varios elementos.

En el caso de una prótesis total de cadera hay tres componentes:

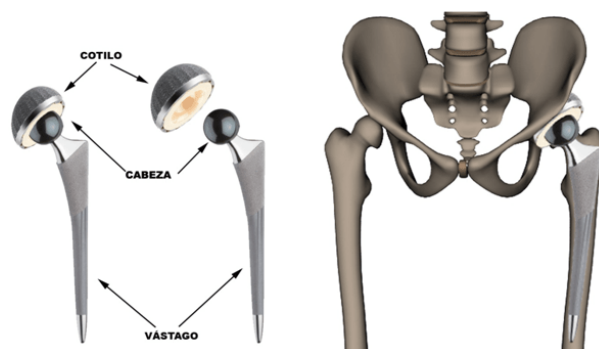


Figura 1. Componentes de prótesis total de cadera. Imagen tomada de www.plastia.org

- El cotilo o acetábulo: es la pieza que está en contacto directo con la pelvis, tiene forma de copa y está sometida a mucha fricción por lo que, generalmente, se le incluye el llamado inserto que actúa como de tapiz interno. Esta pieza ha de ser de un material que soporte grandes cargas de fricción sin desgastarse.
- El vástago: es el componente femoral y sustituye a la parte alta del cuello del fémur. El vástago penetra en el fémur con la función de anclar bien la prótesis. En muchos casos este elemento se recubre de sustancias que facilitan el crecimiento del hueso humano.
- La cabeza: es el sustituto de la cabeza del fémur, se trata de una esfera que encaja con el acetábulo e inserto. Esta pieza debe soportar la fricción con el resto de las piezas, ya que en conjunto forman la articulación y deben conceder un elevado grado de movilidad.

En el caso de una artroplastia total de rodilla también hay varios componentes:

- Parte femoral: es la parte que se ancla directamente al fémur y tiene la misma forma bilobulada que el fémur del paciente.
- Parte tibial: es el elemento que encaja en la tibia. Es un elemento más o menos plano que presenta tantas concavidades como lóbulos tenga el componente femoral, en relación de si se trata de una prótesis total o parcial de rodilla.
- Componente rotuliano: este componente se cambia en función de si el paciente lo necesite o no. Esta pieza está formada por dos partes, por un



Figura 2. Prótesis de rodilla. Imagen tomada de www.eurociencia.com.ve

lado, la que está en contacto directo con el hueso restante de la rótula y, por otro lado, la que está en contacto con el componente femoral.

Patología

Son muchas las causas que llevan a esta cirugía, entre ellas destacan aquellos pacientes que presentan la articulación desgastada por enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso o dañadas por accidentes o microtraumatismos. Sin embargo, la principal patología que desemboca en esta cirugía es la artrosis.

La artrosis es una enfermedad cuya causa es desconocida. El 30% de los pacientes que la sufren, comprendidos entre los 55 y los 75 años, necesitan un recambio quirúrgico de la articulación afectada. Esta patología es el resultado del desgaste del cartílago de la articulación, lo cual provoca un dolor que empeora cuando la articulación se somete a algún tipo de esfuerzo. A lo largo del día, además, las articulaciones se vuelven más rígidas y hacerlo de manera muy intensa lo que limita el movimiento del paciente que la sufre. Todo esto conlleva una pérdida de calidad de vida considerable. Se sabe que es el resultado de múltiples factores que aumentan el riesgo de padecer esta patología:

- Sexo, las mujeres tienen un riesgo mayor de sufrir artrosis, especialmente las mayores de 50 años. La menopausia también la favorece debido a la disminución de estrógenos.
- Edad, los casos de artrosis aumentan con la edad de la población ya que el cartílago se va debilitando con el tiempo.
- Genética.
- Peso del individuo, está relacionado con la artrosis debido al esfuerzo al que son sometidas las articulaciones para soportar el peso. A veces, incluso, simplemente con una pérdida de peso se mejoran los síntomas.
- Actividad física diaria, ésta puede provocar traumatismos o microtraumatismos que elevan el riesgo.

De todos estos factores, los más relevantes son la edad y el peso. En cuanto a la edad, es un factor importante ya que se prevé que la demografía envejezca notoriamente en los próximos años tal y como se observa en la figura 3⁽³⁾. Se observa que habrá un crecimiento general de población debida a aquellas personas mayores de 50 años. Por debajo de esta edad la población decrecerá y, por tanto, el resultado es que habrá más población, pero ésta será mayor. También se estima que la esperanza de vida aumente y, con ello, la población será más longeva.

Todo esto da como resultado la elevación del número de personas que serán sometidas a una cirugía de recambio articular.

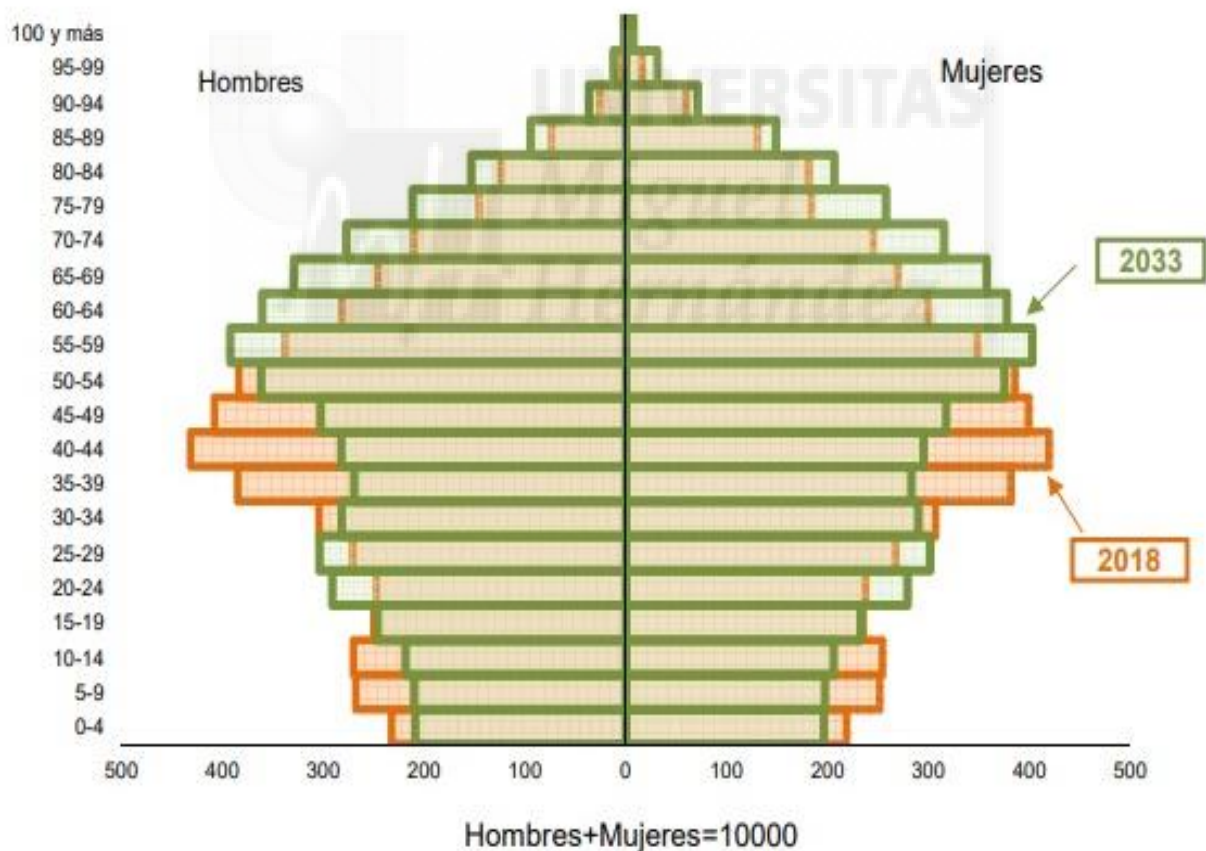


Figura 3. Pirámide de población española (años 2018 y 2030). Imagen tomada de www.ine.es

Datos recogidos en Estados Unidos muestran que, en el año 2010 hubo un total de 332.000 implantes de prótesis total de cadera y 719.000 de rodilla⁽⁴⁾, para 2030, las previsiones marcan que habrá 572.000 reemplazos de cadera y 3.48 millones de rodilla⁽⁵⁾. El interés de estos datos reside en el hecho de que la tendencia de practicar este tipo de cirugía va en aumento.

Infección de una prótesis: Impacto económico y tipos.

Una de las complicaciones más importantes tras el implante de una prótesis son las infecciones. La tasa de éstas se sitúa en torno al 3% que, aunque es una tasa baja, en números absolutos este dato es muy elevado, además, va en aumento debido a la gran cantidad de reemplazos que se llevan a cabo a lo largo del año. En España, el coste de una prótesis primaria es de unos 7.000€, sin embargo, cuando se produce una infección en ella el gasto aumenta por encima de los 25.000€, tanto en gastos intrahospitalarios como, por ejemplo, antibioterapia u otra cirugía, como extrahospitalarios, como puede ser una rehabilitación o el gasto en farmacia⁽⁶⁾. Un estudio sobre el gasto económico en Portugal da resultados similares en cuanto al impacto económico que lleva consigo la infección de una prótesis articular. Sousa et al. ⁽⁷⁾ hicieron un estudio de casos y controles del que se sacan los siguientes datos: la inversión económica en un reemplazo de cadera es de 3.230€, la revisión de la prótesis en ausencia de infección tiene un coste de 6.089€ y, en el caso de revisiones de prótesis infectadas tiene un coste de 11.415€. los datos para las prótesis de rodillas son similares con lo que, es evidente que esta complicación supone que se supere el triple del gasto primario. Por otro lado, la infección de una prótesis compromete notoriamente la vida del paciente y su calidad ya que está asociada a una gran comorbilidad. El tratamiento de estas infecciones se realiza con antibióticos, pero, al no ser el hueso una estructura irrigada, éstos no acceden fácilmente al lugar de la infección y casi con total seguridad se requiere de otra cirugía para solventar el problema.

Las infecciones de prótesis articular se clasifican, según se ha propuesto en un estudio por Tsukayama et al⁽⁸⁾, en función del momento que aparecen los síntomas en:

- Cultivos intraoperatorios positivos: son aquellos que son positivos cuando se realiza, en al menos dos muestras, un cultivo en una revisión de la prótesis. Ésta se clasifica dentro de las infecciones crónicas.
- Infección hematógena aguda: se relaciona con un antecedente de bacteriemia ya sea simplemente sospechado o documentado. Este tipo de infección se considera infección aguda.
- Infección postoperatoria precoz: la infección se manifiesta durante el primer mes desde la cirugía en la que se ha implantado la prótesis. Normalmente estas infecciones se asocian a la misma cirugía en la que se ha podido contaminar por los propios microorganismos de la piel del paciente o del personal sanitario que ha llevado a cabo la intervención.
- Infección crónica tardía: se relaciona con aquella que aparece después del segundo mes de la cirugía.

La mayoría de las infecciones son del tipo postoperatoria precoz, que se adquiere durante la intervención quirúrgica, sin embargo, la prótesis está en constante riesgo de ser infectada. Esto se ve favorecido, por ejemplo, por el material que se use para reemplazar la articulación, ya que en función de este se puede facilitar una infección que en condiciones normales no se desarrollaría⁽⁹⁾.

La causa más frecuente de infección se da por la contaminación en el momento de la cirugía a partir de la propia flora bacteriana de la piel del paciente, del personal que interviene en el proceso y del ambiente del quirófano. No obstante, también se dan casos cuyo origen parte de un foco distante a la prótesis.

Microorganismos implicados

Conocer de antemano cuáles son los microorganismos más comunes en las infecciones de una prótesis es de gran importancia. La etiología de estas infecciones ha sido bien estudiada, siendo los microorganismos grampositivos los principales implicados, como vemos en la tabla 1⁽⁹⁾, el microorganismo responsable del 60% de las infecciones es *S.aureus*, especialmente la cepa resistente a meticilina, y los estafilococos coagulasa negativos, es decir cocos gran-positivos. Los estreptococos y enterococos son responsables del 10% de los casos. Por otro lado, los bacilos gran-negativos aeróbicos constituyen menos del 10%⁽⁹⁾.

Infection	% of patients with prosthetic joint infection					
	Hip and knee		Hip ^c	Knee ^c	Shoulder ^d	Elbow ^e
	All time periods ^a	Early infection ^b				
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	38	13	23	18	42
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	27	22	30	23	41	41
<i>Streptococcus</i> species	8	4	6	6	4	4
<i>Enterococcus</i> species	3	10	2	2	3	0
Aerobic Gram-negative bacilli	9	24	7	5	10	7
Anaerobic bacteria	4	3	9	5		
<i>Propionibacterium acnes</i>					24	1
Other anaerobes					3	0
Culture negative	14	10	7	11	15	5
Polymicrobial	15	31	14	12	16	3
Other	3					

Tabla 1. Causas más comunes de infección de prótesis articular. Tomada de 9.

También cabe mencionar las infecciones causadas por hongos o micobacterias, como los del género *Candida* o *M. tuberculosis*. Estas son muy infrecuentes, pero se ha visto en pacientes tratados con fármacos biológicos anti TNF.

Biofilm bacteriano.

La principal característica que hay que tener en cuenta, en una infección de biomaterial, es el *biofilm* que desarrollan los microorganismos que colonizan la prótesis. Este *biofilm* es el resultado de un crecimiento bacteriológico que se

adhiera al material protésico formando una capa de mucopolisacáridos, llamado glucocálix, donde las bacterias quedan adheridas para mejorar sus probabilidades de supervivencia puesto que, protege a las bacterias disminuyendo la efectividad de los antibióticos y de los mecanismos del sistema inmune del paciente. Bajo esta capa, las bacterias pueden cambiar su metabolismo lo que las hace resistentes a los tratamientos con antimicrobianos. Esta biocapa se desarrolla con tal rapidez que se considera madura a los 7 días desde su inicio. En la estructura de ésta, se encuentran en las capas más profundas las bacterias que están en estado estacionario, que están privadas en gran medida de oxígeno y nutrientes para su desarrollo, por el contrario, aquellos microorganismos situados en las capas más superficiales son los que cuando se despegan producen los síntomas en el individuo. Los primeros microorganismos descritos son más resistentes a la terapia antimicrobiana mientras que los de las capas superficiales son más sensibles^{(10) (11)}. Todo esto, junto al hecho de que el hueso es un órgano poco irrigado, hace que resulte sumamente difícil el tratamiento antimicrobiano sin necesidad de volver a recurrir a intervención quirúrgica. La antibioterapia alivia los síntomas gracias a que elimina las bacterias superficiales y desprendidas del biofilm, pero no llega a erradicar la infección, esto se debe a la presencia de bacterias en la zona interna porque la concentración de fármaco que se alcanza en esta zona no suele ser alta, puesto que cuando llegan a la matriz extracelular retrasa la difusión de fármaco y con ello la velocidad de transporte de este hasta la zona más interna, donde se encuentran las bacterias. Además, se trata de una zona cuyo entorno favorece a los microorganismos (hipoxia, poca irrigación, etc.) por lo que será necesaria una concentración de antibiótico muy alta para conseguir una disminución considerable. Por ello, si no se retira el biomaterial y se limpia la infección, ésta tendrá un comportamiento refractario cuyos síntomas aparecen una vez suprimido el antibiótico.

Una vez que hay infección en una prótesis, el objetivo principal es el de eliminar por completo la infección. Para ello, se dispone de varias alternativas siendo la más efectiva y a la que se recurre con más frecuencia, aun siendo el último

recurso, el tratamiento quirúrgico⁽¹²⁾. Este tratamiento implica someter al paciente, de nuevo a otra cirugía, o incluso a dos más ya que el abordaje más utilizado es el recambio de la prótesis en dos tiempos.

Por tanto, dadas las graves consecuencias que lleva consigo la infección de una prótesis articular es importante la prevención de ésta.

OBJETIVOS

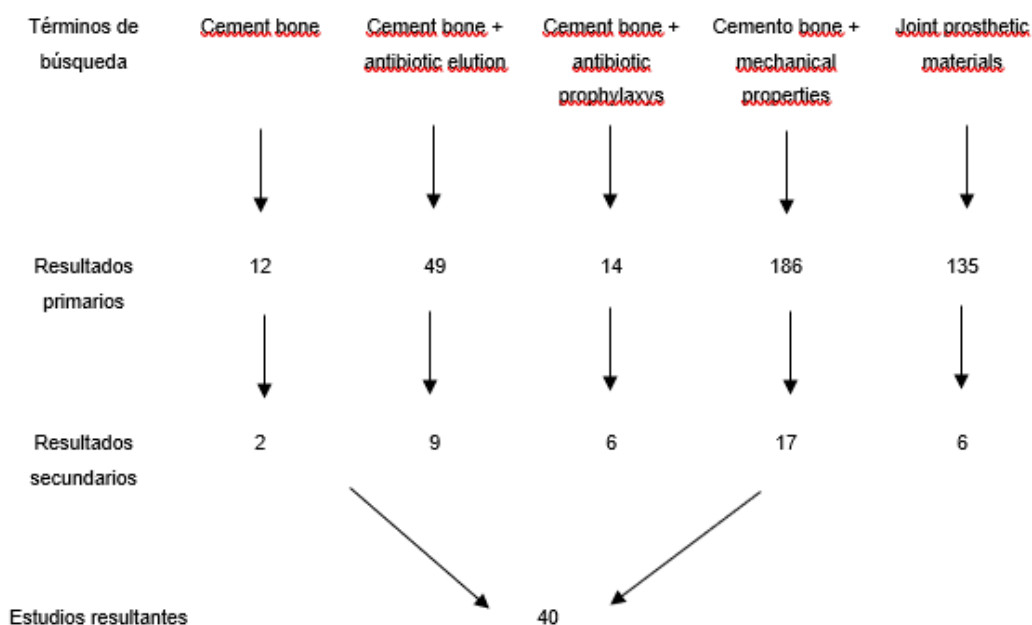
El objetivo de este documento es realizar una búsqueda bibliográfica sobre nuevos materiales que eviten o minimicen el riesgo de infección.

En concreto se pretende:

- Determinar cuáles son los antibióticos que se utilizan para evitar las infecciones óseas.
- Averiguar cuáles son los materiales más adecuados para poder cargar con antibióticos y evitar así una infección.
- Realizar un análisis crítico sobre las estrategias encontradas.

MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica de estudios se ha realizado en la base de datos Pubmed. Los términos de búsqueda fueron “antibiotic elution”, “antibiotic prophylaxis” y “mechanical properties” en combinación con “cement bone”. Se filtraron los estudios atendiendo a su disponibilidad de texto completo gratuito y en una franja temporal del 2008 hasta la actualidad, tanto en inglés como en castellano. A continuación, se seleccionaron aquellos estudios que se referían a los materiales aplicados a prótesis articulares y en cuyo abstract se habla de los resultados obtenidos. Se recurrió también a la bibliografía de estos, para dar con los artículos más relevantes del tema.



RESULTADOS

Antibióticos

La profilaxis con antibióticos se refiere a la administración de fármacos de tipo antibiótico para prevenir una infección antes de que ésta esté presente. Es un recurso que se utiliza cuando hay riesgo de que aparezca con posterioridad.

La complejidad de esta estrategia viene dada por la gran cantidad tanto de microorganismos como de antibióticos que existen en la actualidad. Hay que tener en cuenta múltiples condiciones para llevar a cabo una profilaxis con antibióticos, ya que, no existe un antibiótico a los que todos los microorganismos sean sensibles. Por tanto, esta situación exige llevar a cabo una predicción de cuál o cuáles serán los microorganismos responsables de una infección que aún no está presente para así, usar un determinado antibiótico o una combinación lo más idónea posible de éstos. Se han llevado a cabo numerosos estudios en los que se da a conocer los microorganismos más comunes responsables de infecciones en cirugías de recambio articular. Además, su uso es controvertido

por el riesgo al que se somete a un paciente de desarrollar resistencia bacteriana, la eficacia de la estrategia y el coste de esta.

Los antibióticos más estudiados para esta aplicación, en combinación con cementos antimicrobianos, y de los que más datos se han obtenido son la vancomicina, teicoplanina, gentamicina y tobramicina^{(13) (14) (15)}. Siendo la vancomicina y gentamicina los más relevantes.

La gentamicina y tobramicina forman parte del grupo de aminoglucósidos. Este grupo de antibióticos tiene actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, siendo eficaces contra *Staphylococcus aureus*⁽¹⁶⁾, microorganismo causante del 60% de las infecciones en cirugía de reemplazo articular. Por el contrario, debido a su mecanismo de acción dependiente de oxígeno, no presentan actividad frente a bacterias anaeróbicas⁽¹⁷⁾, además también son inactivas en tratamiento contra *Streptococcus spp.* y *Enterococcus spp.*⁽¹⁸⁾

La resistencia bacteriana, que se está desarrollando en la actualidad, a este grupo de fármacos se da por enzimas bacterianas capaces de desactivar estos antimicrobianos. Actualmente se ha desarrollado la plazomicina, se trata de un derivado sintético de sisomicina, y es capaz de actuar contra bacterias con estas enzimas⁽¹⁹⁾. Este nuevo aminoglucósido ha mostrado buenos resultados in vitro, Walkty et al.⁽²⁰⁾ realizaron un estudio con cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, obteniendo una actividad positiva frente a este microorganismo en más del 90% de las muestras con menos de 1 µg/ml. También mostró actividad frente a *Staphylococcus epidermidis* y algunos enterococos.

La vancomicina y teicoplanina pertenecen al grupo de los glucopéptidos, actúan a nivel de la pared bacteriana por lo que son activos frente bacterias grampositivas, siendo especialmente interesantes para abordar infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina o enterococos resistentes a aminopenicilinas⁽²¹⁾, por lo que, entre sus indicaciones se muestra la profilaxis en la implantación de cuerpos extraños. De este grupo también se han desarrollado nuevos antibióticos, en 2009 se aprueba la telavancina y, más adelante también

la oritavancina. Ambos son activos frente a los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y a otros organismos presentes en infecciones nosocomiales. No obstante, al igual que la vancomicina también muestra nefrotoxicidad. En 2014 se aprobó también la dalbavancina. Se trata de un derivado de teicoplanina que se administra vía intravenosa cada dos semanas. Ha mostrado actividad frente al *S. aureus* resistente a meticilina así como a estreptococos anaeróbicos o corinebacterias.⁽¹⁹⁾

Para hacer frente al problema de las resistencias existentes, en la década de los 80 surge una nueva clase de antimicrobianos, las oxazolidinonas. El linezolid es activo frente a *S. aureus* mostrando una concentración inhibitoria mínima al 90%, además, también es activo frente a *Staphylococcus coagulasa negativos* resistentes a la teicoplanina esto hace este fármaco muy interesante para el abordaje de una infección articular, aunque son inactivos contra microorganismos gramnegativos⁽²²⁾. En 2014 se la FDA aprobó un nuevo profármaco para este grupo de antimicrobianos, el Tedizolid ⁽¹⁹⁾. Este fármaco es nuevo en el mercado por lo que su uso aún no está muy extendido, Pedretti et al. ⁽²³⁾ han recogido informes de dos casos en los que se usó este antibiótico en pacientes con el sistema inmune deprimido. Se obtuvo un resultado positivo en ambos casos, lo que hace del tedizolid una gran herramienta en la que basar estudios para profilaxis antibiótica en tratamientos quirúrgicos.

Los antibióticos betalactámicos, en los que se encuentran clasificados las cefalosporinas, carbapenemes y penicilinas (ceftazidima, imipenem y piperacilina respectivamente) actúan a nivel de la pared celular bacteriana provocando la activación de enzimas que llevan a la destrucción de la bacteria. La piperacilina se trata de una penicilina de amplio espectro que ataca a microorganismos gramnegativos. La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación activa frente a *P. aeruginosa* y microorganismos gramnegativos como la *E.coli*. Este grupo de antibióticos tiene un margen terapéutico bastante amplio por lo que no tienen una toxicidad alta. Por último, del grupo de los carbapenemes, el imipenem tienen un espectro amplio de acción elevado que incluye actividad frente a grampositivos, gramnegativos y algunos microorganismos anaerobios.

Datos recogidos por J. Mensa et al.⁽²⁴⁾ muestran una guía a la hora de elegir un antibiótico ante una infección por *S. aureus* resistente a meticilina. Para un paciente con alto riesgo de que esta bacteria sea la causante de la complicación, los fármacos de elección son, antes de tener los resultados de un antibiograma, en primer lugar, vancomicina, y en segunda línea, daptomicina o linezolid. En el caso concreto de infecciones osteoarticulares, hacen una revisión de casos concretos en los que se ha estudiado la acción de distintos antibióticos. Estos fármacos son el linezolid, con una respuesta favorable, aunque el fármaco de primera elección en este caso es la vancomicina.

Dado el problema con los antibióticos en la actualidad, por la gran cantidad de microorganismos resistentes a casi todos los antibióticos y a la facilidad con la que crean resistencia, ya se ha visto que se está trabajando en nuevos fármacos para combatir las enfermedades infecciosas. Es interesante este punto ya que, una infección del sitio quirúrgico, generalmente, viene dada por organismos adquiridos en el hospital y que son muy resistentes, por tanto, no se puede hablar de profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica sin tener en cuenta los nuevos fármacos. Hay que seguir esta línea de investigación para aplicarla en este terreno porque, a largo plazo supone un gran ahorro tanto económico como de recursos sanitarios. También se está trabajando más allá de los antibióticos como terapia para enfermedades infecciosas. Es el caso, por ejemplo, de los péptidomiméticos catiónicos cortos⁽²⁵⁾. Estos nacen basándose en la estructura y actividad de los péptidos antimicrobianos imitando su mecanismo de acción. Se trataría de una solución no antibiótica a enfermedades infecciosas que, además, es posible sintetizar de manera rápida una cantidad elevada de ellos.

Materiales.

Requisitos materiales

A la hora de elegir un material para realizar una cirugía de reemplazo articular hay que tener en cuenta que cumpla una serie de condiciones que lo hagan lo más idóneo posible para su función. Estos requisitos son⁽²⁶⁾:

- Biocompatibilidad.

Se refiere a la tolerancia por parte del organismo que manifiesta en presencia de un material implantado. Se mide por medio de la ausencia de inflamación y de respuesta inmune por parte del organismo hacia el material. Este es un requisito primordial para la toma de decisión.

- Bioactividad

Este aspecto del material se mide por la capacidad que posee para unirse al hueso del paciente. En estudios in vitro, este aspecto se examina mediante la formación de cristales de apatita en la superficie estando cubierto por un fluido que simula el plasma sanguíneo humano. Aunque es cuestionado que este estudio in vitro sea extrapolable al comportamiento in vivo.⁽²⁷⁾

- Osteoconductividad

Cuando se habla de osteoconductividad, se habla del grado en el que el material implantado es capaz de permitir y dirigir el crecimiento de hueso humano en torno al nuevo material.

- Osteoinductividad

Se dice que un material es osteoinductivo si es capaz de inducir una osteogénesis, es decir, si es capaz de reclutar y estimular células inmaduras para que pasen a pre-osteoblastos.⁽²⁸⁾

- Biodegradabilidad

Se refiere a la descomposición de manera gradual del material en un medio biológico de manera, que se formen sustancias más simples a partir del material y sean inocuas para el sistema biológico en el que se encuentra.⁽²⁶⁾

- Rigidez

Se define como la capacidad de un elemento estructural de soportar esfuerzos sin perder su forma y manteniendo sus uniones.

- Resistencia

Se trata de materiales que puedan estar sometidos a grandes esfuerzos sin que se rompan.

- Compresión y flexión.

Cuando se le aplica a la pieza dos fuerzas en la misma dirección, pero sentidos opuestos, si estos son hacia el elemento de la prótesis se habla de compresión, si el sentido es de la pieza hacia fuera se habla de tracción. Es importante que la prótesis sea capaz de aguantar este tipo de fuerzas dado que puede estar sometidas a ellas. La flexión es importante ya que es primordial que sea capaz de doblarse.

- Resistencia a la fatiga

La fatiga hace referencia al hecho de que una pieza se encuentre a lo largo del tiempo sometida a ciclos de carga y descarga, lo que conlleva un debilitamiento del elemento de una prótesis y una posible rotura de esta.⁽²⁹⁾

- Resistencia a la corrosión

Los materiales como, por ejemplo, los de tipo metálico tienen una alta probabilidad de corrosión teniendo en cuenta que, en el caso de una prótesis, se encuentra inmerso en un medio hostil como es el cuerpo humano y a una temperatura de 37 °C. Este fenómeno puede provocar la liberación de iones que son tóxicos para el organismo humano.

Tipos de materiales

En los últimos años se ha elevado el número de estudios de nuevos materiales para llevar a cabo una cirugía de prótesis articular. El desarrollo de los materiales usados para prótesis ha evolucionado con el tiempo. En un principio se usaban implantes metálicos como el oro y la plata. Fue en el siglo XIX cuando se introdujeron los de tipo acero: acero inoxidable, aleaciones de cromo, cobalto y molibdeno. Más tarde, en la década de los 40, se empezó a usar el titanio y sus aleaciones⁽³⁰⁾. Dado el fenómeno de remodelación adaptativa que tiene el hueso el material ideal es aquel que posee una rigidez parecida a la del propio hueso y buena resistencia dinámica y a fatiga por esfuerzo.

Los materiales más usados en la actualidad y más estudiados son:

- Metálicos.

Los materiales de naturaleza metálica presentan unas mejores condiciones mecánicas en comparación con otros materiales como los polímeros o los cementos, tienen una gran resistencia y tenacidad que los hace idóneos para soportar los posibles esfuerzos a los que serán sometidos. Sin embargo, no son tan buenos en cuanto a propiedades biocompatibles con el cuerpo humano, esto obliga a conocer los estudios disponibles de biocompatibilidad para poder contemplarlos como opción. Los metales que cumplen estas características y que, por tanto, son los más usados son los aceros inoxidable a base de hierro, aleaciones de cromo-cobalto, aleaciones de titanio y titanio puro.

- Aceros inoxidables

Hay muchas formas de acero inoxidable en el mercado, pero el más usado actualmente es el 316LVM. Esta denominación del acero viene de que se trata de un material llamado austenítico, a ello debe el 316, la L indica que tiene un contenido bajo de carbono (en torno al 0.03%) y la V de vacío. También contiene cromo y molibdeno con el objetivo de reducir la probabilidad de corrosión.⁽³¹⁾

Este material posee buenas condiciones de rigidez y corrosión, pero no tanto en cuanto al desgaste cuando soporta carga, en comparación con otras aleaciones, esto y el hecho de contener níquel que puede ser tóxico en el organismo lo que hace que el uso de este material este limitado. Entre sus ventajas se encuentra

el coste relativamente bajo que tienen, la gran disponibilidad de ellos y el fácil manejo con el que cuentan.



Figura 4. Microestructura de acero inoxidable austénico. Tomada de 29.

En un estudio in vitro, Nan L. et al.⁽³²⁾ estudiaron dos tipos de aceros inoxidables en relación con la adherencia bacteriana de *Staphylococcus aureus* al material.

Estos materiales fueron acero inoxidable simple (AI) y acero inoxidable combinado con cobre (CuAI) obteniendo unos resultados favorables a la combinación con cobre. Esto puede deberse a la disolución de iones de cobre que lleva consigo este material que le confiere una actividad antibacteriana.

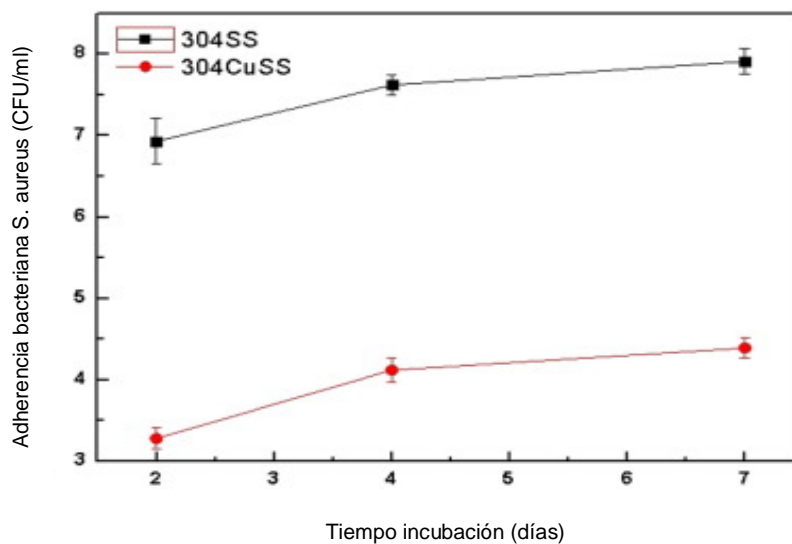


Figura 5. Variaciones en el número de bacterias adheridas respecto al tiempo. Tomada de 32.

- Aleaciones de cobre y cobalto

Están compuestas básicamente por cromo en un 35% y cobalto en un 65% formando una solución sólida, existen varios tipos de aleaciones de este tipo, pero la más interesante en ortopedia es la que se combina con molibdeno con el cual, se consigue reducir el tamaño del grano. Gracias a esto se consigue una mayor resistencia del material una vez que ha sido moldeado. También destacan las que, además de molibdeno, contienen níquel ⁽³³⁾. Tienen una alta resistencia a la corrosión y poseen propiedades mecánicas idóneas para suplir una articulación sometida a una elevada carga, lo que los hacen idóneos para el vástago de la prótesis. Un inconveniente de éstas últimas es la posible liberación de iones de níquel en el proceso de corrosión del componente que pueden provocar reacciones alérgicas en el individuo.

- Titanio

De los metales, el titanio es el más novedoso en el campo de la ortopedia. Su principal ventaja es su densidad, ésta, al ser muy baja, hace que pese muy poco con respecto a los demás metales. Si a esto le sumamos que su fuerza es similar a los aceros hacen este material idóneo para prótesis articular. Hay 4 tipos de titanio comercialmente puro, que sea de un tipo u otro depende de la presencia de impurezas de oxígeno, nitrógeno, carbono, hidrógeno, hierro o titanio y éstas van a definir las características mecánicas del material, siendo el tipo 1 el más puro y el grado 4 el más impuro.

	Carga de rotura (Mpa)	Límite elástico (Mpa)
GRADO 1	240	170
GRADO 2	345	275
GRADO 3	450	380
GRADO 4	55	485

Tabla 2. Propiedades mecánicas del titanio para implantes quirúrgicos. Tomada de 30

Además, hay que destacar del titanio su módulo de elasticidad tomando un valor de 110GPa, siendo la más parecida al hueso (20GPa) que las aleaciones de cromo-cobalto (220-235GPa) y los aceros inoxidables (200-220 GPa)⁽³³⁾. De todas las aleaciones posibles que presenta el titanio, la más utilizada es la Ti₆Al₄V, cuya estructura depende de la presencia del vanadio, que hace que sea una estructura bifásica de tipo alfa-beta (siendo la estructura alfa compacta y de forma hexagonal y la beta de tipo cúbica centrada en el cuerpo, a la que se llega calentando el titanio) ya que es capaz de modificar sus propiedades con tratamiento térmico que, tras el forjado del mismo, queda la llamada estructura "mil annealed", esta estructura está formada por granos de estructura alfa rodeada por las partes de fase beta, confiriéndole una mayor resistencia a la fatiga respecto a la estructura alfa, todo esto se suma a su alta resistencia frente a la corrosión y una buena biocompatibilidad. ⁽³⁰⁾

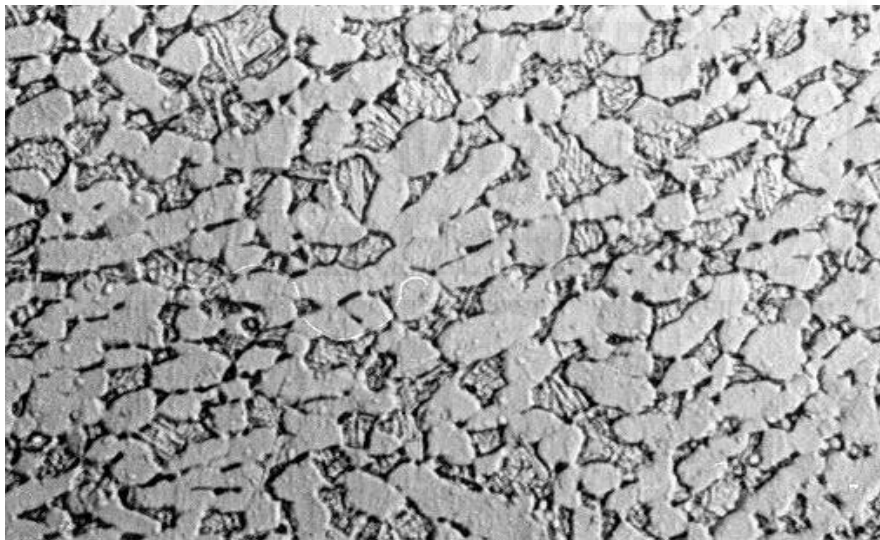


Figura 4. Estructura "mil annealed" de la aleación Ti-6Al-4V. Tomada de 30.

- Polímeros

Los polímeros tienen unas características inferiores en cuanto a la resistencia respecto a los metales y las cerámicas, pero tiene otras condiciones que la hacen buenas alternativas en este campo: su baja densidad y su capacidad de ser moldeados para darle la forma que interese.

- Cemento acrílico

El cemento era usado generalmente en odontología, pero, en la década de 1950 John Charnley lo usó para fijar una prótesis de cadera y desde ahí comenzó a utilizarse como agente de fijación en cirugía ortopédica. Hoy es uno de los más usados en ortopedia gracias a la facilidad que ofrece para que el hueso crezca en torno a él y quede una prótesis bien integrada, por tanto, su uso debe asegurar una buena fijación del componente protésico.

Este cemento consta de dos componentes. El primero de ellos se trata del metilmetacrilato (MMA) y está en formato líquido, se le añade agentes antioxidantes como topanol o hidroquinona de los cuales depende la toxicidad del conjunto. Son necesarios para estabilizar el MMA para que no comience a polimerizar frente a la luz y al calor, y el N,N-Dimetil-paratoluidina que acelera la reacción para que polimerice y por tanto es necesario para poder llevar un control de la velocidad a la que reacciona la mezcla.

El otro componente está en forma de polvo y se trata de polimetilmetacrilato (PMMA) y es el homopolímero del metilmetaacrilato. A éste se le añade sulfato de bario o dióxido de zirconio para hacer el compuesto radiopaco (y poder visualizarlo en radiografías) y peróxido de benzoilo que tiende a su degradación, utilizado como catalizador de la polimerización⁽³⁴⁾.

Cuando ambas partes entran en contacto la N,N-Dimetil-paratoluidina activa el peróxido de benzoilo lo que hace que se inicie la polimerización. Este proceso es progresivo por lo que la mezcla, en un principio bastante fluida, se irá espesando hasta que se obtiene el material totalmente sólido y resistente. Se trata de una reacción exotérmica y se lleva a cabo en el quirófano justo antes de realizar el implante. Una vez que comienza la reacción no se puede retroceder.

Este material posee un gran interés ya que, además de cumplir con la función de fijación de la prótesis, su porosidad y demás características lo hacen ideal a la hora de liberar fármacos impregnados en él.

En la actualidad, se cuenta con distintas marcas de cementos que ya llevan una combinación de antibiótico consigo.

Marca comercial	Antibiótico adicionado (por 40 g de cemento)
Cemex® (Tecres)	Gentamicina (2,5%)
	Gentamicina + vancomicina
Simplex® (Striker)	Eritromicina y colistina (0,5 g/3.000.000 UI)
	Tobramicina (1 g)
Eurofix® (Synemed)	Gentamicina (0,5 g)
Palacos G® (Heraeus)	Gentamicina (0,5 g)
Copal G + C® (Heraeus)	Gentamicina + clindamicina (1/1 g)
Copal G + V® (Heraeus)	Gentamicina + vancomicina (0,5/2 g)
Refobacin® (Biomet)	Gentamicina (0,5 g)
Refobacin revision®	Gentamicina + clindamicina (1/1 g) (catálogo Biomet)

Tabla 3. Marcas comerciales de cementos cargados con antibióticos. Tomada de 13.

○ Polietileno

Cuando se habla del polietileno en cirugía ortopédica, se habla del polietileno de ultra alto peso molecular, ya que de este depende sus características en relación con prótesis articulares. Para que sea de ultra alto peso molecular este debe estar por encima de 3×10^6 g/mol que, cuanto más alto sea mayor será el grado de ramificación de la estructura, siendo esta una característica importante. Además, otra propiedad a tener en cuenta del polietileno es su microestructura. Se trata de una estructura de dos fases en las que hay cristales organizados, rodeados de moléculas que actúan de puente entre ellas, incrustados en una matriz desordenada. Esto le confiere una mayor resistencia al material de gran importancia en las aplicaciones ortopédicas. Se trata de un sólido que no llega a ser cristalino al 100%, del grado de cristalinidad depende la fragilidad del material⁽³⁵⁾.

Sus propiedades mecánicas hacen del polietileno un material de elección en cirugía ortopédica. El desgaste de este material, además sus características

fisicoquímicas, dependen del modo de fabricación de este. Se toma como aceptable un valor de 0.1 mm/año de resistencia al desgaste. En este aspecto es importante tener en cuenta la oxidación (provocada sobre todo en procesos de esterilización) del material ya que, puede llevar a la presencia de radicales libres y con ello la escisión de las cadenas de carbono, que modificaría aumentando la densidad del material (por tanto, la densidad del polietileno nos da una noción de su grado de oxidación), hace perder su homogeneidad, el grado de cristalización, el módulo de elasticidad, y disminución en el peso molecular, entre otros. En términos clínicos, esta alteración de densidad debilita el material, disminuyendo la resistencia a la fatiga y la fuerza estática y de elongación de este. Como resultado de todo ello, hace que el material sea más rígido y por tanto también más frágil⁽³⁶⁾ y es por ello, que actualmente se están llevando a cabo alternativas de esterilización del material. El polietileno es un material muy usado en todo el mundo para las piezas de las prótesis que son sometidas a la fricción por el grado bajo a ésta que presenta y por sus propiedades autolubricantes, aunque es un material cuyas propiedades dependen del proceso de fabricación ⁽³⁵⁾.

- Cerámicas

Se trata de cerámicas biocompatibles con el cuerpo humano. Presentan buenas condiciones en cuanto a la resistencia a la corrosión y al desgaste y una dureza alta. No obstante, lo que hace este material muy interesante es su porosidad gracias a la cual, el hueso podría crecer y hacer que la prótesis quede muy bien integrada en el hueso. Contienen fosfato de calcio, que forma parte del hueso natural en un 60%, por lo que se ha usado en su mayoría para procesos de regeneración del hueso dadas sus propiedades osteoconductoras e incluso osteoinductivas⁽²⁶⁾. Se trata de un mineral que se encuentra de forma natural en el hueso por lo que la biocompatibilidad en contacto con el cuerpo es muy alta, que además de estar presente en tejidos sólidos del cuerpo también es capaz de disolverse en el fluido corporal. Una característica muy importante de este material es su bioactividad. Ésta se basa en la presencia de iones tanto de calcio como de fosfato. Los de calcio forman en gran proporción parte del hueso, su

función es la de estimular las células maduras para inducir el crecimiento de hueso y con ello llevar a cabo la regeneración ósea, además, estimulan las vías de formación de osteoblastos aumentando su vida útil y regulan las funciones y la formación de resorción de los osteoclastos.^{(37) (38)}

Los iones de fósforo tienen funciones importantes desde el punto de vista fisiológico ya que está presente en grandes cantidades en una gran variedad de sustancias del organismo, como los ácidos nucleicos o el ATP. En el hueso se encuentra, junto con el calcio, en forma de fosfato (PO_4^{-3}), entre sus funciones se encuentra la regulación en el crecimiento y diferenciación de osteoblastos⁽³⁹⁾ y además inhibe la resorción ósea que llevan a cabo los osteoclastos. Por tanto, es importante para la formación y crecimiento del hueso.⁽⁴⁰⁾

La adhesión de los osteoblastos y los fenómenos de mineralización se ven favorecidos en sustratos arenosos con rugosidad, en un estudio⁽⁴¹⁾ se comprobó que la superficie rugosa de la hidroxiapatita tuvo una buena respuesta por parte de las células que crecían en ella, ya que se observó que la adhesión celular la resistencia al desprendimiento y la proliferación de las mismas aumentó a medida que aumentaba la superficie rugosa de la hidroxiapatita. Otro aspecto que también cobra importancia es la porosidad del material de manera que, cuanto más poroso era el material mayor era su contacto con el fluido corporal. Esto, ayuda a la adsorción de proteínas precursoras de formación del hueso aumentando su concentración en el implante y ayudando así al crecimiento óseo en torno al material⁽⁴²⁾. No obstante, esta propiedad también hace que este material sea frágil y tenga una baja resistencia frente a impactos.

El tipo de fosfato de calcio más utilizado en la cirugía ortopédica es la hidroxiapatita con fórmula molecular $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y con una relación entre calcio y fósforo de 1.67⁽⁴³⁾. Este compuesto cuenta con una baja solubilidad en contacto con fluidos biológicos y es osteoconductor⁽⁴⁴⁾.

Otro tipo también bastante utilizado en este campo es el fosfato tricálcico con fórmula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Tiene una relación entre calcio y potasio de 1.5 y una estructura de tipo cristalino. El tipo β -TCP es más estable y biodegradable que la versión alfa, por lo tanto, es la primera la que se usa para aspectos de

regeneración ósea. Provoca la proliferación de células precursoras de células óseas al igual que la hidroxiapatita, estas diferencias vienen dadas por la diferencia de la relación de calcio y fosfato. Su estabilidad es menor a la de la hidroxiapatita por lo que, en un estudio Ramay et al.⁽⁴⁵⁾ pensaron que lo idóneo sería una combinación de ambos compuestos, aprovechando así las ventajas biológicas del TCP con la estabilidad de la hidroxiapatita.

Luo et al.⁽³⁹⁾ han llevado a cabo un estudio para mejorar el aspecto de la fragilidad de este material, se añadió a cementos de hidroxiapatita unas fibras de tipo hidrófilo de polialcohol vinílico, y se midieron las características mecánicas por medio de máquinas. La mejora de las características mecánicas que se obtuvieron en este estudio coloca este material como una buena opción para rellenar los huecos en el hueso cuando se coloca una prótesis articular.

Malhotra et al.⁽⁴⁶⁾ han publicado un estudio en el que se compara la adhesión de distintas bacterias a distintos biomateriales (polietileno reticulado, titanio, acero inoxidable y aleación de cromo cobalto). Los resultados se muestran en la tabla.

Bacterias	Adherencia bacteriana			
	Aleación Co-Cr-Mo	Titanio	Acero inoxidable	Polietileno reticulado
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+
<i>Staphylococcus epidermis</i>	+	++	+++	++++
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	++++	+	++++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	-	-	+++

Tabla 4. Adherencia de distintos microorganismos a los diferentes materiales ortopédicos. Tomada de 46.

En términos generales, se observa que el material con menos adherencia bacteriana es la aleación de Co-Cr-Mo y, al contrario, la que más adherencia muestra es el polietileno reticulado. Este resultado muestra la influencia de la

rugosidad del material, siendo directamente proporcional, este aspecto también fue estudiado por Koseki et al.⁽⁴⁷⁾ entre distintos materiales (aleaciones de Co-Cr-Mo, aleación de titanio Ti₆Al₄V, titanio comercialmente puro y acero inoxidable) cuyo resultado muestra la aleación de cobre con mejores resultados, concluyéndose que las propiedades de este material en relación con su superficie y el comportamiento hidrófobo puede ser influyente en el crecimiento del biofilm bacteriano.

Como se puede deducir, a la hora de realizar una sustitución de prótesis de una articulación, es interesante conocer todos los materiales disponibles ya que, al componerse de varias piezas, se debe usar para cada una de ellas un material u otro, atendiendo a las condiciones en las que se encontrará después la prótesis. No será igual una prótesis en una persona joven de la que se espera una actividad física mayor que, por el contrario, un recambio articular en alguien que tendrá una vida sedentaria. En términos de coste, G. Fawsitt et al.⁽⁴⁸⁾ realizaron un estudio de 24 combinaciones de materiales para el implante articular, los cuales fueron: prótesis de metal sobre polietileno, metal sobre metal, cerámicas sobre polietileno y cerámica con cerámica. Para evaluar el coste, tuvo en cuenta tanto el dinero de cada implante como los años en calidad de vida ganados, midiendo las revisiones a las que se tuvieron que someter los implantes a lo largo del tiempo. El resultado fue favorable para la articulación hecha con metal sobre polietileno cementado para grupos de edad mayores de 65 años. Para los menores de esa edad, se dedujo que la opción más rentable podría ser la compuesta por cerámica. Este dato puede deberse a la capacidad de osteoinductividad de la que goza las cerámicas para favorecer el crecimiento de hueso de manera natural.

Furnes et al.⁽⁴⁹⁾ compararon la tasa de fracaso de algunos tipos de prótesis ofreciendo datos esperanzadores en cuanto a las articulaciones cementadas, ya que se estimó una supervivencia del 80% de la prótesis unicompartimentales cementadas, a lo largo de 10 años de uso, y del 92% en el caso de los reemplazos totales tricompartmentales.

Un material interesante y novedoso para aplicación ortopédica es el grafeno ⁽⁵⁰⁾, ya no solo por sus propiedades mecánicas si no también por su actividad antibacteriana. Dada la gran ventaja que suponen los polímeros para crear compuestos con unas condiciones biocompatibles óptimas se han desarrollado varias formas de combinar ambos compuestos. Con esto se han conseguido nanocompuestos que mejoran la actividad antibacteriana. Además, también se usa como vehículo para liberar antibióticos de manera controlada obteniendo una buena eficacia. No obstante, como aún no se conoce del todo bien el mecanismo que le confiere la capacidad antimicrobiana y, por la toxicidad que se le ha asociado, es un material que no está siendo utilizado en la actualidad. Lo más destacado es que, al haber realizado todas las pruebas sobre los organismos *E. coli* y *S. aureus* obteniendo buena respuesta lo hace muy interesante para la aplicación en la cirugía ortopédica.

Cementos cargados de antibiótico.

Cuando se produce una infección en una prótesis ósea, el objetivo del médico es erradicarla. Para ello es necesario el uso de fármacos antimicrobianos que funcionen frente al agente causal de dicha infección. Cuando se produce una infección ósea, este se trata de un tejido poco vascularizado, por lo que la terapia sistema con antibióticos es insuficiente para controlar la sepsis. Para que se pueda controlar es imprescindible que el antibiótico alcance concentraciones idóneas para actuar contra las bacterias responsables, llegue bien al sitio de infección, no genere resistencias y no sea tóxico. Al estar el hueso muy poco irrigado y, por tanto, para alcanzar una concentración óptima de antibiótico en el lugar de acción se requieren dosis muy altas de fármaco, lo que puede llevar a problemas de toxicidad. Por ello, una buena alternativa para abordar este problema es la profilaxis antibiótica mediante cementos óseos impregnados de antibiótico.

Para llevar a cabo este procedimiento, el antibiótico debe cumplir unas características. En primer lugar, debe ser un antibiótico que no altere las propiedades mecánicas del cemento, ya que es posible que afecte a su estructura y se dé un aflojamiento de la prótesis, debe cumplir las norma ISO

5833⁽⁵¹⁾. Además, debe ser estable incluso a temperaturas altas. Esto se debe a que la reacción de polimerización del cemento de polimetilmetacrilato (el más usado para esta práctica) alcanza una temperatura de hasta 80 °C. La dosis debe ser suficiente para frenar un posible proceso de infección y esta dosis eficaz debe ser baja y, además, tener un amplio espectro de actuación para que abarque los microorganismos más habituales de infección (*staphylococcus aureus* resistente a meticilina y bacilos aerobios gramnegativos). También debe contar con una buena y prolongada liberación de antibiótico.

El material más usado para el implante de prótesis articular es el polimetilmetacrilato ya que ofrece unas características de fijación de las prótesis bastante buenas. Como se ha explicado anteriormente en este documento, se trata de un cemento acrílico en dos fases, una sólida en forma de polvo y la parte líquida. La preparación se hace en el quirófano en el momento de la intervención lo cual permite moldearlo in situ. Por otro lado, se sabe que los antibióticos más usados son los aminoglucósidos y los glucopéptidos ya que ofrecen un amplio espectro de actuación siendo, además, la vancomicina, específica para el tratamiento de infección causada por *Staphylococcus*, siendo éstas las bacterias más comunes causantes de la complicación.

Gallo et al.⁽⁵²⁾ en el 2005 realizaron un estudio en el que evidenció el beneficio de cemento impregnado con antibiótico para evitar el crecimiento bacteriano. Se midió la carga bacteriana de cuatro muestras de cemento óseo: polietileno de alto peso molecular, cemento de polimetilmetacrilato sin antibiótico, impregnado con gentamicina y con la combinación de gentamicina y vancomicina. Con este estudio, además, también se mostró el beneficio del uso de una combinación de dos antibióticos en lugar de uno, ya que, la muestra de PMMA con gentamicina-vancomicina fue el que mejor resultado obtuvo de manera clara.

Propiedades del cemento

Son varios los factores de los que depende la liberación de antibiótico desde un cemento óseo. El tipo de antibiótico, el tipo de cemento y las condiciones en que éste es mezclado son alguno de ellos. Se trata de un proceso complejo en el que, primero se libera el fármaco contenido en la superficie del cemento y

después el fluido penetra en los poros del cemento disolviendo con ello el antibiótico que se encuentra impregnado en la zona más profunda de este.

El componente de elección en la actualidad para fijar una prótesis articular es el cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) por sus buenas características biológicas. Se trata de un material que se presenta en dos fases, la sólida en forma de polvo y la líquida. El proceso de mezcla de ambas se lleva a cabo in situ en el quirófano en el momento de la intervención quirúrgica. Se trata de un compuesto hidrófobo y, por tanto, dificulta la elución de antibiótico que se encuentra incrustado en los poros del material⁽⁵⁷⁾ permitiendo una tasa eficaz del 10% del antibiótico utilizado, este aspecto se puede ver afectado por el compuesto radioopaco que se utilice en la mezcla de cemento, el uso de estos compuestos tipo hidrófilo (sulfato de bario) mejora la elución de antibiótico pero conlleva un mayor riesgo de aflojamiento de la prótesis que, se ve disminuido cuando se usa un compuesto hidrófobo. Para este supuesto, Kang et al. ⁽⁵⁸⁾ han realizado un estudio sobre el uso de la hidroxiapatita como componente radioopaco del cemento de polimetilmetacrilato por sus ventajas en relación a la osteoconductividad y biocompatibilidad que proporciona. Como conclusión a este estudio se observó que la hidroxiapatita con forma de esfera de un tamaño de entre 100 y 500 μm tienen una buena dispersión por el cemento de polimetilmetacrilato. Gracias a esto se estableció que el PMMA en combinación con la hidroxiapatita proporcionaba unas mejores propiedades mecánicas que cuando se usa el sulfato de bario, teniendo unos valores muy similares a los del PMMA sin compuestos adicionados.

Lee et al.⁽⁵⁷⁾ realizaron un estudio con 4 tipos de cemento siendo estos: Simplex P, Osteobond, Palacos R y Depuy-CMW a los que se les añadió distintas dosis de vancomicina de tres fabricantes distintos. Con este estudio se observó que según la marca de cemento la liberación antibiótica se veía modificada, siendo la marca Palacos R el que mostró una mejor capacidad de liberación del antibiótico sin importar la dosis de vancomicina impregnada en él. La viscosidad del material es otro aspecto a tener en cuenta, se sabe que cuando en el proceso de mezcla la viscosidad es baja ésta se realiza mejor, pero, por el contrario, es más probable que falle el implante por riesgo de aflojamiento de la misma, el cual

es menor cuando la viscosidad es alta. Trela-Larsen et al.⁽⁵⁹⁾ realizaron un estudio prospectivo para comparar la tasa de falla de distintos cementos utilizados, de los cuales, se observó el mayor riesgo de necesitar una revisión de cirugía se vinculaba con los cementos DePuy CMW3 de viscosidad media con gentamicina y el SmartSet de alta viscosidad solo. Sin embargo, el DePuy CMW1 de alta viscosidad estuvo asociado a un número muy bajo de revisiones. Por otro lado, los cementos de tipo Simplex de viscosidad media tuvieron unos resultados similares a los Palacos de alta viscosidad. También concluyeron que el factor de estar en presencia o no de antibiótico no fue determinante para el riesgo de fallo en la prótesis.

Como se ha mencionado anteriormente, un factor que determina la liberación de antibiótico es el proceso de mezcla utilizado. Esto se puede llevar a cabo de dos maneras, o bien de manera manual o con un sistema de mezcla al vacío. Ya se sabe que la porosidad del material influye de manera proporcional en la liberación de fármaco, y, se sabe también que esta porosidad viene dada por la cantidad de aire que se incrusta en el material cuando se mezcla. Si la mezcla se realiza bajo condiciones de vacío, este aire se reduce de manera significativa disminuyendo la porosidad final del material. Este proceso ofrece varias ventajas ya que hace que aumenten de 70 a 90 MPa la resistencia (siendo 70MPa el mínimo requerido⁽⁵¹⁾) y de 10 a 30 MPa la resistencia a la fatiga. También evita la inhalación por parte del personal sanitario de vapores procedentes del proceso, pero, disminuye la capacidad de liberación del fármaco impregnado, ya que, la porosidad está muy disminuida en este caso. Por el contrario, mediante mezclado manual la porosidad del cemento aumenta, pero sus ventajas y desventajas son las contrarias que las de la mezcla a vacío. Disminuye la calidad de las propiedades mecánicas, pero aumenta la mejor liberación de antibiótico.

El coste económico de usar antibióticos cargados en cementos óseos es mayor que sin la carga de fármaco, esto le da un valor bastante limitado a la hora de poder utilizarlo, de ahí su bajo uso en la actualidad⁽¹³⁾. Es necesario seguir investigando esta línea ya que, dado el gran coste económico que supone una infección de prótesis, es un método bastante interesante a tener en cuenta.

Dosis y elección de antibiótico.

La dosis de antibiótico varía según la finalidad del tratamiento, aunque no está totalmente establecida, se usan dosis más altas de fármaco cuando se trata de una infección aguda, que se quiere eliminar, de más de 2g por cada 40g de cemento. En el caso de una profilaxis, las dosis de antibiótico son más bajas, variando en un rango de entre 0,5g y 2g por cada 40g de cemento. Este aspecto es de vital importancia ya que, como se ha indicado anteriormente, una dosificación demasiado alta puede llevar consigo al fallo de la prótesis. El antibiótico más usado en este procedimiento es la gentamicina, habiendo cemento comercializados ya con el antibiótico incluido en él, pero, con el desarrollo de resistencias bacterianas se está abriendo campo a la aplicación de otros antibióticos. Morejón et al.⁽⁵⁶⁾ realizaron un estudio in vitro para comprobar la eficacia durante 90 días de distintos antibióticos con propiedades físicas y químicas dispares y se obtuvo los siguientes resultados:

	% de liberación (días)			
	7	30	60	90
Cefalexina	5,4 +/- 0,6	7,3 +/- 1,0	7,9 +/- 1,2	8,3 +/- 1,2
Ciprofloxacina	5,4 +/- 0,4	7,7 +/- 0,1	8,8 +/- 0,1	9,40 +/- 0,2
Meropenem	6,8 +/- 0,2	8,7 +/- 0,4	9,6 +/- 0,6	10,2 +/- 0,6
Ceftriaxona	8,8 +/- 1,1	11,1 +/- 0,7	12,5 +/- 0,6	13,4 +/- 0,6
Cefazolina	13,4 +/- 1,4	15,0 +/- 1,4	15,8 +/- 1,4	16,3 +/- 1,4
Ceftazidima	13,4 +/- 2,1	15,2 +/- 2,4	16,1 +/- 2,5	16,7 +/- 2,6

Tabla 5. Porcentaje de liberación a medio y largo plazo de los distintos fármacos. Tomada de 56.

Según los datos de concentraciones inhibitorias mínimas para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus sp. coagulasa negativo* de estos antibióticos se observó que, en el primer día de, la ceftazidima (CIM 4-8 µg/ml para *S. aureus* y 8-16 µg/ml para *Staphylococcus sp.*), la cefazolina (8 µg/ml) y ciprofloxacina (0.5 µg/ml), liberaron entre 100 y 500 µg/ml, por lo que superarían con mucha

amplitud las concentraciones mínimas inhibitorias de cada una. En los siguientes días se observa una liberación más sostenida en el tiempo.

Por tanto, aunque el uso más extendido para este tratamiento hoy día sea la gentamicina y tobramicina (aminoglucósidos), dado sus amplios espectros de actuación y la gran seguridad terapéutica de ambos, hay que tener en cuenta otras opciones de antibiótico, como por ejemplo cefalosporinas, ya que hay estudios que muestran buenos resultados con su uso en la profilaxis antibiótica. Por otro lado, hay que tener claro que este tratamiento va dirigido frente a estafilococos resistentes a meticilina ya que supone la mayoría de los casos de infección por implante protésico, aunque, lo ideal es consultar los antecedentes de riesgo de infección de cada paciente individualizado.

En cuanto a la elección de incluir uno o una combinación de dos antibióticos en el cemento, también hay estudios con los que se demuestra que una combinación de dos fármacos mejoran las propiedades de elución comparado con cementos con un solo antibiótico (53) que, como ya se ha mencionado anteriormente muestra un aumento de la liberación de tobramicina en presencia de vancomicina. Esta sinergia viene mencionada por varios autores (15,54) aunque en la actualidad no está establecida una combinación ideal con la que se cubra todas las posibilidades de causa de infección.

Liberación de antibióticos en el cemento óseo acrílico.

La liberación de antibiótico en cemento depende de la composición del cemento y de las características tanto físicas como químicas del antibiótico. Respecto a la tobramicina y vancomicina Slane et al.⁽⁵³⁾ estudiaron la liberación de ambos antibióticos en cemento Palacos R con proporción 2:1 de fracción de polvo y líquido. Utilizó 12 grupos experimentales usando distintas concentraciones de tobramicina y vancomicina solos y combinados. Los resultados demostraron que el cemento con mayor dosis de antibiótico tenía las propiedades mecánicas más mermadas que las de dosis más bajas, y además, una mayor porosidad en el material. Este aumento de porosidad se observó en todas las muestras de cemento frente al control (cemento sin antibiótico) teniendo el mayor aumento la muestra con más carga de antibiótico (3g de cada uno de ellos). Tampoco tenía

mejores perfiles de liberación por lo que concluye que una carga alta de antibiótico no se traduce en una mejor liberación, en cambio, demuestra una mayor desventaja en cuanto a las variaciones de las propiedades mecánicas del cemento. La comparación de tobramicina y vancomicina concluye que la tobramicina tiene unas características de liberación mejor que la vancomicina, ya que obtuvieron una liberación acumulativa mayor para las muestras de cemento con la misma cantidad de ambos antibióticos. Además, se observó que la combinación en una misma muestra de ambos antibióticos, éstos tenían una acción sinérgica a favor de la tobramicina aumentando su elución en un 38% frente al 9,3% de la vancomicina, comparando las muestras que contenían solo 3g de tobramicina y otra que se combinó con 1g de vancomicina.

Anagnostakos et al.⁽⁵⁴⁾ estudió la liberación desde el cemento de gentamicina y vancomicina en casos de infecciones tardías. Se realizó un estudio con 28 pacientes a los que se administró antibiótico a través de espaciadores o perlas de cemento. En el caso de los espaciadores la concentración de vancomicina fue mayor que la de gentamicina tanto en los primeros días de administración como en los posteriores que duró el ensayo. Por su parte, en el formato de cemento de perlas, fue la gentamicina la que tuvo una mayor liberación en el primer día, pero en los siguientes, la concentración de vancomicina se elevó por encima de la gentamicina. Se observó que el pico máximo de concentración se dio en el primer día, a partir de ahí las concentraciones fueron bajando.

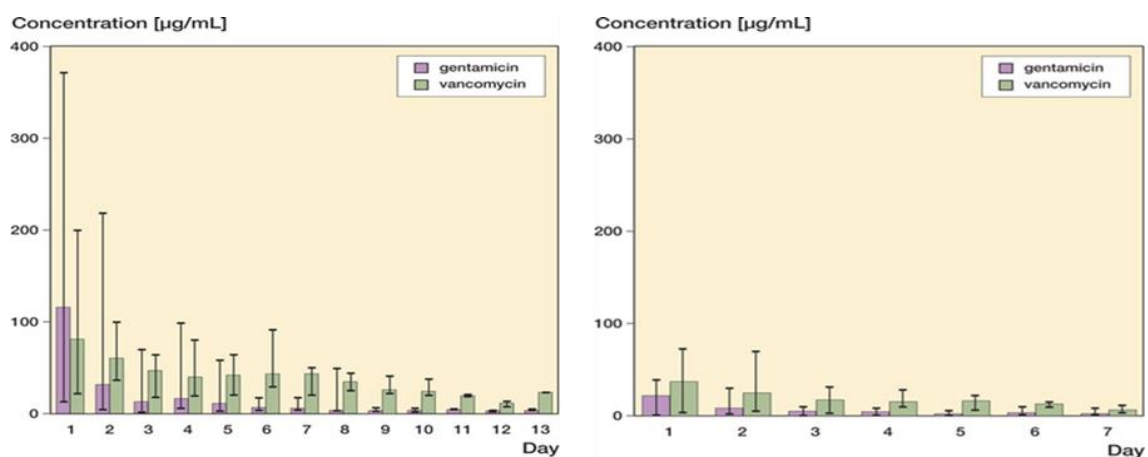


Figura 7. Liberación de gentamicina y vancomicina en espaciadores de cemento. A la izquierda, liberación desde perlas de cemento y a la derecha liberación desde espaciadores de cemento. Tomada de 54.

Sus resultados concluyen que el formato del cemento influye en la liberación de antibiótico siendo mayor cuando se trata de perlas que de espaciadores, se cree que por la mayor superficie de contacto con las que cuenta.

Sanz-Ruiz et al. ⁽⁵⁵⁾ desarrollaron un estudio para evaluar el comportamiento de rifampicina en cemento óseo, pero, esta vez el antibiótico está microencapsulado. Este antibiótico es muy eficaz frente a bacterias en fase estacionaria como las que caracterizan las que colonizan la prótesis articular creando el biofilm, por el contrario, se trata de un antibiótico que se sabe que evita la polimerización del polimetacrilato, lo que minimiza las propiedades que hacen de este material un atractivo en implantes óseos. Estas microcápsulas estaban hechas de alginato por medio de gelificación iónica y polihidroxibutirato valerato (PHBV), etilcelulosa y ácido esteárico mediante el método de evaporación del disolvente.

Utilizaron cuatro grupos: el grupo control de cemento en ausencia de rifampicina, el segundo cemento con rifampicina sin encapsular, un tercer grupo con la rifampicina encapsulada en PHVB y, por último, cemento óseo con rifampicina encapsulada en alginato. El estudio concluyó que esta microencapsulación no modifica las propiedades antimicrobianas del antibiótico y que la rifampicina en cápsula de alginato fue la que menos varió las propiedades mecánicas. No obstante, este estudio se llevó a cabo in vitro por lo que no se pueden extrapolar los resultados a la clínica real.

Como se puede deducir, distintos autores coinciden en el hecho de que la presencia de antibiótico en el cemento óseo ofrece concentraciones de este, siendo altas en los primeros días y más sostenidas en días posteriores. Hay estudios que indican que esta liberación se lleva a cabo desde pocos días después de la implantación hasta una duración de varias semanas. El mecanismo mediante el cual se da esta liberación es, en primer lugar, el antibiótico se libera desde la superficie del cemento y el que está en zonas más internas emerge hacia la superficie, el fluido del organismo disuelve este antibiótico y penetra también en el cemento por los poros de este disolviendo la

presencia residual que quede impregnado. Por ello, se sabe que la liberación de antibiótico viene determinada en gran medida por la porosidad del cemento usado.

Además, también se sabe que el peso molecular del antibiótico influye en esta velocidad, ya que aquel antibiótico con un peso molecular alto más dificultad de elución desde los poros del cemento. También hay que tener en cuenta la humectabilidad del material que, cuanto mayor es su valor, mejor liberación se obtiene porque el fármaco debe disolverse en el fluido corporal, por tanto, tratarse de una especie hidrosoluble.

CONCLUSIONES

1. La elección del antibiótico para infecciones postoperatorias debe ser totalmente individualizada para cada paciente atendiendo al riesgo de infección por *S. aureus* resistente a meticilina y al microorganismo nosocomial más frecuente de cada hospital.
2. Para pacientes con alto riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina el antibiótico de elección es la vancomicina.
3. La combinación de aminoglucósidos y peptidoglucanos tienen como resultado una acción sinérgica beneficiosa.
4. Los cementos óseos que han demostrado mejores propiedades para esta aplicación son los de polimetilmetacrilato, los de cerámica de hidroxiapatita y los de grafeno.
5. Es necesario determinar la dosis óptima para cada material y cada antibiótico en función de las características del material y las propiedades fisicoquímicas del antibiótico para optimizar el proceso de liberación y alcanzar niveles terapéuticos del fármaco en la zona de infección en torno a la prótesis
6. Los cementos óseos precargados con antibióticos han demostrado tener un gran potencial en la prevención y tratamiento de infecciones postoperatorias. Sin embargo, se requiere continuar la investigación en

esta línea ya que, supone un ahorro de recursos sanitarios y económicos a largo plazo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gallardo JLA. Anatomía funcional del aparato locomotor. Wanceulen S.L.; 2008. 117 p.
2. Articulaciones Clasificación y Funciones [Internet]. Artrosis. [citado 20 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://artrosisaldia.com/articulaciones-funciones-y-clasificacion/>
3. pp_2018_2068.pdf [Internet]. [citado 20 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/pp_2018_2068.pdf
4. Number of all-listed procedures for discharges from short-stay hospitals, by procedure category and age: United States, 2010. 2010;2.
5. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* abril de 2007;89(4):780-5.
6. seq_riyv_riv09.pdf [Internet]. [citado 7 de enero de 2019]. Disponible en: http://seq.es/wp-content/uploads/2012/04/seq_riyv_riv09.pdf
7. Sousa A, Carvalho A, Pereira C, Reis E, Santos AC, Abreu M, et al. Economic Impact of Prosthetic Joint Infection - an Evaluation Within the Portuguese National Health System. *J Bone Jt Infect.* 8 de septiembre de 2018;3(4):197-202.
8. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *JBJS.* 2003;85:75–80.
9. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 14 de octubre de 2004;351(16):1645-54.
10. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological Aetiology, Epidemiology, and Clinical Profile of Prosthetic Joint Infections: Are Current Antibiotic Prophylaxis Guidelines Effective? *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2012;56(5):2386-91.
11. Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1 de julio de 2012;65(2):158-68.
12. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* enero de 2013;56(1):e1-25.
13. Rodrigo-Pérez JL, Novoa-Parra CD, Pelayo de Tomás JM, Blas Dobón JA, Morales Suárez-Varea M. Uso del cemento con antibióticos como

- profilaxis en artroplastias de cadera: revisión de la bibliografía. *Rev Latinoam Cir Ortopédica*. 1 de julio de 2016;1(3):108-15.
14. Bonneville P. Operative treatment of early infection after internal fixation of limb fractures (exclusive of severe open fractures). *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. 2017;103(1S):S67-73.
 15. Bistolfi A, Massazza G, Verné E, Massè A, Deledda D, Ferraris S, et al. Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review. *ISRN Orthop* [Internet]. 7 de agosto de 2011 [citado 10 de abril de 2019];2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063209/>
 16. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 6 de enero de 2016;6(6):a027029.
 17. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. 1 de diciembre de 2010;13(6):151-71.
 18. Podnecky NL, Rhodes KA, Schweizer HP. Efflux Pump-mediated Drug Resistance in Burkholderia. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 [citado 24 de abril de 2019];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00305/full>
 19. Shah NJ. Reversing resistance: The next generation antibacterials. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(3):248-55.
 20. Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuk A, Lagacé-Wiens P, Karlowicz JA, et al. In Vitro Activity of Plazomicin against 5,015 Gram-Negative and Gram-Positive Clinical Isolates Obtained from Patients in Canadian Hospitals as Part of the CANWARD Study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother*. mayo de 2014;58(5):2554-63.
 21. Glucopéptidos - ScienceDirect [Internet]. [citado 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541012619254>
 22. Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. enero de 2003;21(3):157-65.
 23. Pedretti Z, Chen J, Barnett S. Tedizolid Use in Immunocompromised Patients. *Fed Pract*. julio de 2018;35(7):8-11.
 24. mensa.pdf [Internet]. [citado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/21/4/mensa.pdf>
 25. Kuppusamy R, Willcox M, Black DS, Kumar N. Short Cationic Peptidomimetic Antimicrobials. *Antibiotics*. junio de 2019;8(2):44.

26. Xu HH, Wang P, Wang L, Bao C, Chen Q, Weir MD, et al. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Res.* 2017;5:17056.
27. Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials.* 1 de mayo de 2006;27(15):2907-15.
28. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* octubre de 2001;10(Suppl 2):S96.
29. Comportamiento a fatiga del vástago de una prótesis para cadencia al caminar [Internet]. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-59442014000100001
30. Article04.pdf [Internet]. [citado 6 de enero de 2019]. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099/6814/Article04.pdf>
31. Brooks EK, Brooks RP, Ehrensberger MT. Effects of simulated inflammation on the corrosion of 316L stainless steel. *Mater Sci Eng C.* 1 de febrero de 2017;71:200-5.
32. Nan L, Yang K, Ren G. Anti-biofilm formation of a novel stainless steel against *Staphylococcus aureus*. *Mater Sci Eng C.* 1 de junio de 2015;51:356-61.
33. Gil FJ, Ginebra MP, Planell JA. Metales y aleaciones para la sustitución de tejidos duros. :6.
34. Hernández Cortés P, Ramírez Tabernero V, Acosta González FL. Repercusiones biológicas del cemento óseo de polimetilmetacrilato. *Rev Soc Andal Traumatol Ortop.* 1 de junio de 1999;19(1):33-43.
35. Merola M, Affatato S. Materials for Hip Prostheses: A Review of Wear and Loading Considerations. *Materials.* enero de 2019;12(3):495.
36. Lavernia CJ, Cardona D, Alcerro JC. [Polyethylene. Second part]. *Acta Ortop Mex.* junio de 2010;24(3):197-204.
37. Ben-Nissan: Advances in calcium phosphate biomaterials - Google Académico [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-642-53980-0>
38. The molecular understanding of osteoclast differentiation - ScienceDirect [Internet]. [citado 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328206007009?via%3Dihub>
39. Zhang: Unique roles of phosphorus in endochondral... - Google Académico [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en:

40. Mozar: High extracellular inorganic phosphate concentrati... - Google Académico [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.294>
41. Deligianni DD, Katsala ND, Koutsoukos PG, Missirlis YF. Effect of surface roughness of hydroxyapatite on human bone marrow cell adhesion, proliferation, differentiation and detachment strength. *Biomaterials*. 1 de enero de 2000;22(1):87-96.
42. Li X, van Blitterswijk CA, Feng Q, Cui F, Watari F. The effect of calcium phosphate microstructure on bone-related cells in vitro. *Biomaterials*. 1 de agosto de 2008;29(23):3306-16.
43. Eliaz N, Metoki N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications. *Materials* [Internet]. 24 de marzo de 2017 [citado 19 de diciembre de 2018];10(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506916/>
44. Ogata K, Imazato S, Ehara A, Ebisu S, Kinomoto Y, Nakano T, et al. Comparison of osteoblast responses to hydroxyapatite and hydroxyapatite/soluble calcium phosphate composites. *J Biomed Mater Res A*. 2005;72A(2):127-35.
45. Ramay: Biphasic calcium phosphate nanocomposite porous... - Google Académico [Internet]. [citado 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961203011724>
46. Malhotra R, Dhawan B, Garg B, Shankar V, Nag TC. A Comparison of Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on Commonly Used Orthopaedic Metal Implant Materials: An In vitro Study. *Indian J Orthop*. 2019;53(1):148-53.
47. Koseki H, Yonekura A, Shida T, Yoda I, Horiuchi H, Morinaga Y, et al. Early Staphylococcal Biofilm Formation on Solid Orthopaedic Implant Materials: In Vitro Study. *PLOS ONE*. 9 de octubre de 2014;9(10):e107588.
48. Choice of Prosthetic Implant Combinations in Total Hip Replacement: Cost-Effectiveness Analysis Using UK and Swedish Hip Joint Registries Data - Value in Health [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(18\)36160-6/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518361606%3Fshowall%3Dtrue#sec1](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(18)36160-6/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301518361606%3Fshowall%3Dtrue#sec1)
49. Mecanismos de falla después del reemplazo de rodilla primario unicompartmental y tricompartmental con cemento [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=17332100>

50. Kumar P, Huo P, Zhang R, Liu B. Antibacterial Properties of Graphene-Based Nanomaterials. *Nanomaterials*. mayo de 2019;9(5):737.
51. a 17:00 D 09:00 a 12:00 YD 14:00. ISO 5833:2002 [Internet]. ISO. [citado 10 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/03/09/30980.html>
52. Gallo J, Kolar M, Florschütz AV, Novotny R, Pantucek R, Kesselova M. IN VITRO TESTING OF GENTAMICIN-VANCOMYCIN LOADED BONE CEMENT TO PREVENT PROSTHETIC JOINT INFECTION. *Biomed Pap*. 1 de julio de 2005;149(1):153-8.
53. Slane J, Gietman B, Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *J Orthop Res*. 2018;36(4):1078-85.
54. Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop*. 1 de enero de 2009;80(2):193-7.
55. Sanz-Ruiz P, Carbó-Laso E, Real-Romero JCD, Arán-Ais F, Ballesteros-Iglesias Y, Paz-Jiménez E, et al. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement. *J Orthop Res*. 2018;36(1):459-66.
56. Morejón Alonso L, Cabrera González AD, Durán Ramos I, Brizuela Guerra N, Delgado García-Menocal JÁ, Fuentes Estévez G, et al. Liberación in vitro de fármacos desde cementos óseos acrílicos destinados a los recambios protésicos. *Rev Cuba Investig Bioméd*. marzo de 2017;36(1):1-9.
57. Lee S-H, Tai C-L, Chen S-Y, Chang C-H, Chang Y-H, Hsieh P-H. Elution and Mechanical Strength of Vancomycin-Loaded Bone Cement: In Vitro Study of the Influence of Brand Combination. *PLOS ONE*. 17 de noviembre de 2016;11(11):e0166545.
58. Kang I-G, Park C-I, Lee H, Kim H-E, Lee S-M. Hydroxyapatite Microspheres as an Additive to Enhance Radiopacity, Biocompatibility, and Osteoconductivity of Poly(methyl methacrylate) Bone Cement. *Materials*. febrero de 2018;11(2):258.
59. Trela-Larsen L, Sayers A, Blom AW, Webb JCJ, Whitehouse MR. The association between cement type and the subsequent risk of revision surgery in primary total hip replacement. *Acta Orthop*. 2 de enero de 2018;89(1):40-6.