ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Article

analesranf.com

ISSN (Online) 1697-4298

Evaluation of ciprofloxacin and vancomycin bioactivity loaded in bone cements

Title in Spanish: *Evaluación de la bioactividad de ciprofloxacino y vancomicina incorporados en cementos óseos poliacrílicos*

Javier Martínez-Moreno[1,2,3,*], Virginia Merino[1,2], Amparo Nácher[1,2], Mónica Climente[1,3], José Luis Rodrigo[4], Matilde Merino-Sanjuán[1,2]

[1]Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia. Valencia (Spain). [2]Instituto de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Centro Mixto Universidad Politécnica de Valencia-Universidad de Valencia (Spain). [3]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (Spain). [4]Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (Spain)

ABSTRACT: Antibiotic loaded bone cement used in prosthesis fixing, is a local release form that minimizes the prevalence and the complications that the antibiotics would unleash when administered intravenously. The aim of this work is to study in vitro release kinetics of ciprofloxacin and vancomycin loaded in different commercial cements and evaluate the bioactivity through a simulation exercise pharmacokinetics. Samples were prepared with commercial bone cement and ciprofloxacin and vancomycin hydrochloride (40:0,5:0,5). Release study were carried out under stirring in phosphate buffer, pH=7,4, for two months at 37ºC. The antibiotic amount and elution rate, were compared using ANOVA. In order to study the bioactivity, Monte Carlo simulation was performed. The ciprofloxacin released from samples for 8 weeks was 0.29±0.06 mg from the Palacos® cements, 0.44±0.06 mg from LimaCMT1® and 0.18±0.04 mg from Simplex®. The vancomycin released for 24 hours was 0.34±0.17 mg from Palacos® cement, 0.68±0.16 mg from LimaCMT1® and 0.17±0.02 mg from Simplex®. After this time the release stopped. The simulation study shows that during the first 72 hours, the antibiotic coverage would depends on the bone cement, the sensitivity of the microorganism and postoperative day. At subsequence times, it is expected that local bioactivity increases.

RESUMEN: La inclusión de antibióticos en el cemento óseo destinado a la fijación mecánica de las prótesis constituye un sistema de liberación local de antibiótico que permite minimizar la prevalencia y la gravedad de las reacciones adversas que pueden desencadenar los fármacos cuando éstos se administran por vía sistémica. El objetivo del trabajo es estudiar el mecanismo y cinética de liberación *in vitro* de ciprofloxacino y vancomicina incorporados en diferentes cementos óseos comerciales y evaluar la bioactividad mediante un ejercicio de simulación farmacocinética. Se prepararon mezclas de los cementos de estudio con ciprofloxacino clorhidrato y vancomicina (40:0,5:0,5). Los estudios de liberación se realizaron en agitación continua en solución salina de tampón fosfatos, pH=7,4, durante dos meses a 37ºC. El análisis estadístico de las cantidades de antibiótico liberadas acumuladas y las velocidades de elución se realizó mediante ANOVA. Con el fin estudiar la bioactividad, se realizó una simulación de Monte Carlo. La cantidad total liberada de ciprofloxacino en un periodo de 8 semanas fue de 0,29±0,06mg desde los cementos Palacos®, 0,44±0,06mg LimaCMT1® y 0,18±0,04mg Simplex®. La cantidad total de vancomicina liberada en 24 horas fue de 0,34±0,17mg desde el cemento Palacos®, 0,68±0,16mg LimaCMT1® y 0,17±0,02mg Simplex®. Transcurrido este tiempo la liberación cesó. El estudio de simulación, muestra que durante las primeras 72 horas, la cobertura antibiótica dependería tanto del cemento elegido como de la sensibilidad del microorganismo y el tiempo postquirúrgico. En tiempos posteriores, es de prever que la bioactividad local aumente.

[*]**Corresponding Author:** javigarvi@gmail.com

Received: Mars 12, 2015 **Accepted:** July 16, 2015

An Real Acad Farm Vol. 81, Nº 3 (2015), pp. 239-246

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La artroplastia de cadera/rodilla consiste en la cirugía ortopédica que reemplaza de forma total o parcial la articulación por un implante artificial llamado prótesis en aquellos casos en los que el daño de la articulación es irreversible. Una de las complicaciones más grave se asocia al desarrollo de alguna infección, que aunque presente prevalencia entre el 0,5% y el 3%, en algunos casos puede ser de gravedad elevada y conduce al fracaso de la intervención, incluso en algunos casos puede desencadenar la muerte del paciente. Para prevenir la génesis de complicaciones asociadas al desarrollo de infecciones, se ha propuesto, desde hace algún tiempo, la inclusión de antibióticos en el cemento óseo destinado a la

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

fijación mecánica de las prótesis, ya que los sistemas de liberación local de antibiótico facilitan el aprovechamiento del fármaco, a la vez que reducen la prevalencia y gravedad de las reacciones adversas que pueden desencadenar los fármacos cuando éstos se administran por vía sistémica (1).

La combinación de antibióticos con los cementos poliacrílicos fue descrita por primera vez por Buchholz y Engelbrecht (2). Los numerosos y variados trabajos de investigación publicados en este contexto son contradictorios en cuanto a su capacidad de protección en la prevención de infecciones, debido a la incertidumbre existente sobre el posible desarrollo de resistencias a los antibióticos tras una exposición prolongada a bajas dosis de antibiótico, la eficacia y el coste de este sistema de vehiculización. A pesar de ello, la evidencia clínica indica que el uso de cementos cargados con antibióticos reduce significativamente el riesgo de infección (3); por ello, en la práctica clínica habitual se utilizan, aunque la cinética y el mecanismo de liberación de la mayoría de los antibióticos interpuestos en la matriz acrílica siguen siendo aspectos desconocidos. Las variables que influyen en el proceso de liberación del antibiótico desde el cemento son múltiples, entre ellas destacan cantidad y tipo de antibiótico incorporado al cemento (4, 5). En este sentido, resaltar que la velocidad de liberación del antibiótico desde el cemento (cantidad/tiempo) es mayor cuando se incorpora en forma líquida. Sin embargo, la utilización de formas líquidas en esta práctica clínica está limitada debido a su influencia negativa sobre las propiedades mecánicas de los cementos. Por el contrario, los fármacos en estado sólido tienen un efecto insignificante sobre la estabilidad mecánica de cemento óseo, siempre y cuando la proporción antibiótico/cemento se mantenga por debajo del 10%. La dosis de antibiótico a utilizar no queda totalmente establecida, varía según sea para el tratamiento o para la profilaxis; en el caso de perseguir el tratamiento terapéutico, se suele aconsejar adicionar 4 gramos de antibiótico a 40 gramos de cemento acrílico. Por el contrario, para conseguir un efecto profiláctico se recomienda utilizar dosis menores a 1 g de antibiótico por 40 g de cemento. Otro factor importante a tener en cuenta es el tipo y porosidad del cemento óseo y forma de preparación de la mezcla(6-9), ya que la porosidad del polímero facilita el acceso de los fluidos de disolución a la matriz del polímero y, en consecuencia, la liberación de los antibióticos a partir del cemento. Por otra parte, la porosidad está relacionada, en gran medida, con el mayor o menor volumen de aire atrapado durante la manipulación, mezclado y amasado de la muestra. De ahí que las cantidades de antibiótico liberadas desde el cemento puedan diferir según se empleen productos comerciales de cemento óseo impregnado de antibiótico premezclados o, por el contrario, se utilicen las preparaciones mezcladas de forma manual en el momento previo a la intervención quirúrgica.

Se han comercializado cementos poliacrílicos, de uso en artroplastias, cargados con antibióticos aminoglicósidos, en particular gentamicina y tobramicina, y con antibióticos glucopéptidos (10), que han demostrado su utilidad clínica en términos de eficacia y seguridad del tratamiento. Sin embargo, el problema de su uso es que el número de cepas multirresistentes (10, 11), con capacidad de adherirse sobre el cemento, colonizándolo tras largos periodos de implantación se ha incrementado recientemente. De hecho, en el momento actual el incremento de resistencias de *Staphylococcus aureus* hacia los aminoglucósidos condiciona la eficacia terapéutica de este grupo de antibióticos. Se trata de una realidad preocupante, ya que el 30% de las infecciones de origen quirúrgico son causadas por la cepa *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (SARM), lo que determina las estrategias para el tratamiento y prevención de las infecciones en las prótesis articulares (12).

En este contexto, se ha considerado oportuno estudiar la cinética de liberación de nuevos antibióticos incorporados a distintos cementos óseos comerciales y de esta forma obtener información relevante orientada a facilitar la selección del fármaco más adecuado en términos de eficacia y seguridad, ampliando así la disponibilidad de tratamientos utilizados en cirugía ortopédica.

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona efectiva frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. La vancomicina es un glicopéptido sumamente efectivo frente a bacterias Gram-positivas. Ambos antibióticos se presentan en estado sólido, son estables a la temperatura de fraguado de los cementos y no alteran las características mecánicas de éstos, por lo que incorporados en cementos poliacrílicos son candidatos para su utilización en cirugía ortopédica (13).

El objetivo del trabajo que se presenta es estudiar el mecanismo y cinética de liberación *in vitro* de ciprofloxacino y vancomicina incorporados en proporciones profilácticas en diferentes cementos óseos comerciales y evaluar la bioactividad potencial de las mezclas mediante estudios de simulación farmacocinética.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El ciprofloxacino clorhidrato y la vancomicina han sido suministrados por Guinama (Valencia, España). De acuerdo con las especificaciones del proveedor ambos antibióticos cumplían las especificaciones marcadas por la Farmacopea Europea. Los cementos poliacrílicos Palacos® y Simplex® fueron adquiridos en Ibersugical (Valencia, España) y LimaCMT1® en Lima Implantes (Barcelona, España).

Las cantidades de antibiótico incorporadas al cemento se seleccionaron de acuerdo con las recomendaciones realizadas por diferentes autores (14-16) con la finalidad de alcanzar un efecto antibiótico profiláctico (1 g de antibiótico por 40 g de cemento).

Se preparó un lote de los cementos acrílicos Palacos®, Simplex® y LimaCMT1® con ciprofloxacino clorhidrato y vancomicina (40:0,5:0,5) siguiendo las instrucciones proporcionadas por los fabricantes. Las mezclas obtenidas

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

se introdujeron en moldes de teflón siguiendo la normativa ISO 5833-Anexo E, y se dejaron endurecer durante 24 horas. Previamente al ensayo de liberación, cada muestra se caracterizó en cuanto a peso, diámetro y espesor.

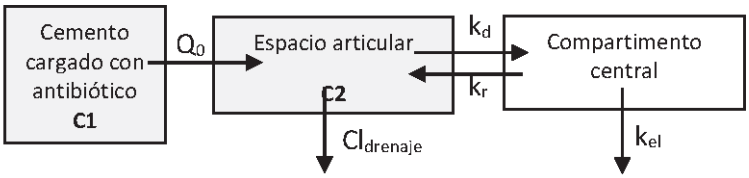
Los estudios de liberación del antibiótico se realizaron en un total de 9 muestras, 3 por cada cemento, manteniéndolas en condiciones de agitación continua en 10 mL de solución salina de tampón fosfatos, pH=7,4, durante 8 semanas en baño termostático a 37ºC. A intervalos de tiempo preestablecidos, la totalidad de la solución tampón fue recogida y reemplazada por 10mL de tampón fosfato salino pH=7,4. Este proceso permite garantizar las condiciones sumidero, es decir que la concentración del fármaco en el medio nunca supere el 20% de su hidrosolubilidad. Las muestras experimentales extraídas a cada tiempo de muestreo se guardaron en una cámara frigorífica a 5ºC hasta el momento de su cuantificación.

Para la determinación de ciprofloxacino se desarrolló y validó un método analítico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección UV (λ=254nm). Para ello, se utilizó como fase estacionaria una columna Kromasil® C18 (150x4,6 mm) y como fase móvil una mezcla acetonitrilo y ácido acético 0,1M en proporción volumétrica 20:80 (V/V). La exactitud y precisión del método analítico se evaluaron con la determinación del error relativo y el coeficiente de variación intra-muestra (inferior al 2,4% y al 1,5%, respectivamente, en el ámbito de concentraciones estudiadas). La determinación de vancomicina se realizó mediante inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes (ARCHITECT i1000SR) (17).

Las cantidades liberadas acumuladas, la velocidad de liberación y el logaritmo de la velocidad de liberación a partir de las muestras de ciprofloxacino combinado con vancomicina se evaluaron mediante la prueba estadística ANOVA.

Para evaluar la bioactividad de los antibióticos en las muestras estudiadas se realizaron simulaciones de Monte Carlo. Se simularon para 100 pacientes las concentraciones de antibiótico en la zona local del implante a las 24, 48 y 72 h utilizando el programa informático NONMEM versión VII. Para ello, se utilizaron los parámetros característicos del proceso de liberación de los antibióticos obtenidos en el estudio *in vitro* y los parámetros fisiológicos de volumen articular (1,6±1,1mL) (18) y aclaramiento local del fármaco, atribuido al drenaje de la herida a las 24, 48 y 72 h post-implante (20,42±11,3 mL/h; 9,33±11,02 mL/h y 4,11±2,95 mL/h respectivamente) (19).

El modelo farmacocinético aplicado para realizar la simulación de concentraciones de antimicrobiano en biofase (Figura 1) consta de dos compartimentos; cemento cargado con el antibiótico (C1) y espacio articular (C2). La liberación del antibiótico se realiza desde el compartimento C1 mediante una cinética de orden cero regida por la constante de velocidad Q_0 (mg/h). A su vez, el fármaco se elimina desde el compartimento C2 mediante una cinética de primer orden regida por la velocidad de drenaje de la herida (mL/h). Puesto que durante las 72 horas posteriores a la intervención el drenaje es muy elevado, se ha considerado despreciable la distribución (kd) y retorno del antibiótico (kr) desde el espacio articular (C2) a la circulación sistémica y viceversa. Por ello, para obtener las concentraciones simuladas en el lugar del implante (C2) sólo se han considerado los compartimentos sombreados de la Figura 1.



Q_0: velocidad de liberación del antibiótico desde el cemento (mg/h); $Cl_{drenaje}$: aclaramiento local del fármaco debido al drenaje de la herida (mL/h); k_d (h^{-1}): constante de distribución del antibiótico desde el lugar de implante al torrente circulatorio; k_r (h^{-1}): constante de retorno del antibiótico desde el torrente circulatorio al lugar de implante; kel (h^{-1}): constante de velocidad de eliminación del fármaco

Figura 1. Modelo farmacocinético utilizado para calcular las concentraciones de antimicrobiano en el lugar de implante de la prótesis.

La evaluación de la bioactividad de las mezclas a los tiempos seleccionados se ha realizado utilizando los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de *S. aureus Meticilin resistente* (CMI= 0,5-2 mcg/mL)(20) y *S. Coagulasa Negativos –SCN-* (CMI= 0,25-1 mcg/mL) (20), gérmenes sobre los que la vancomicina muestra actividad, y de *S. aureus* (CMI= 0,12-0.5 mcg/mL), *Pseudomonas aeruginosa* (CMI= 0,25-1mcg/mL) y *E. Coli* (CMI= 0,004-0,016 mcg/mL) (21), gérmenes sensibles al ciprofloxacino. Estos microorganismos han demostrado ser los responsables del 70% de las infecciones articulares desarrolladas en nuestro entorno (22). Se calculó para cada tiempo (24, 48 y 72 h) el porcentaje de pacientes cuya concentración de antibiótico en el lugar del implante (C2) sería superior a la CMI seleccionada.

3. RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las cantidades de ciprofloxacino clorhidrato liberadas acumuladas durante 2 meses y las cantidades de vancomicina liberadas acumuladas hasta las 72 horas. Las cantidades de ciprofloxacino y de vancomicina liberadas desde las mezclas de los antibióticos y el cemento LimaCMT1® fueron superiores a las cantidades de antibióticos liberadas desde el resto de mezclas estudiadas ($p<0,05$).

Tabla 1. Media y desviación estándar de la cantidad de ciprofloxacino y vancomicina (mg) liberados a los tiempos indicados desde los diferentes cementos poliacrílicos ensayados.

Tiempo (h)	Ciprofloxacino HCl						Vancomicina					
	Simplex®		LimaCMT1®		Palacos®		Simplex®		LimaCMT1®		Palacos®	
	MEDIA (mg)	SD	MEDIA (mg)	SD	MEDIA (mg)	SD	MEDIA (mg)	SD	MEDIA (mg)	SD	MEDIA (mg)	SD
24	0.134	0.018	0.318	0.032	0.209	0.045	0.174	0.021	0.659	0.141	0.339	0.166
48	0.144	0.019	0.351	0.044	0.229	0.047	-	-	0.677	0.161	-	-
72	0.144	0.022	0.367	0.050	0.235	0.047	-	-	0.681	0.162	-	-
1344	0.177	0.043	0.442	0.061	0.289	0.052	-	-	-	-	-	-

En la Figura 2 se representa la evolución de la velocidad de liberación de los antibióticos a partir de los cementos estudiados durante el desarrollo del ensayo. Los ensayos realizados con el ciprofloxacino muestran dos etapas; en la primera (primeras 48 h) la velocidad de liberación es rápida, y en la segunda la velocidad de liberación del antibiótico disminuye hasta que se mantiene en un valor constante. Por el contrario, los resultados obtenidos con vancomicina únicamente muestran una etapa, ya que durante las primeras 48 h del ensayo el antibiótico se libera rápidamente, pero en tiempos posteriores la velocidad de liberación del antibiótico cesa. La comparación estadística del logaritmo de la velocidad de liberación de ciprofloxacino, obtenida para cada uno de los cementos estudiados, puso de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la primera etapa del estudio (primeras 48 h) a favor de LimaCMT1®, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en tiempos posteriores a las 48 h del ensayo en los tres cementos óseos estudiados.

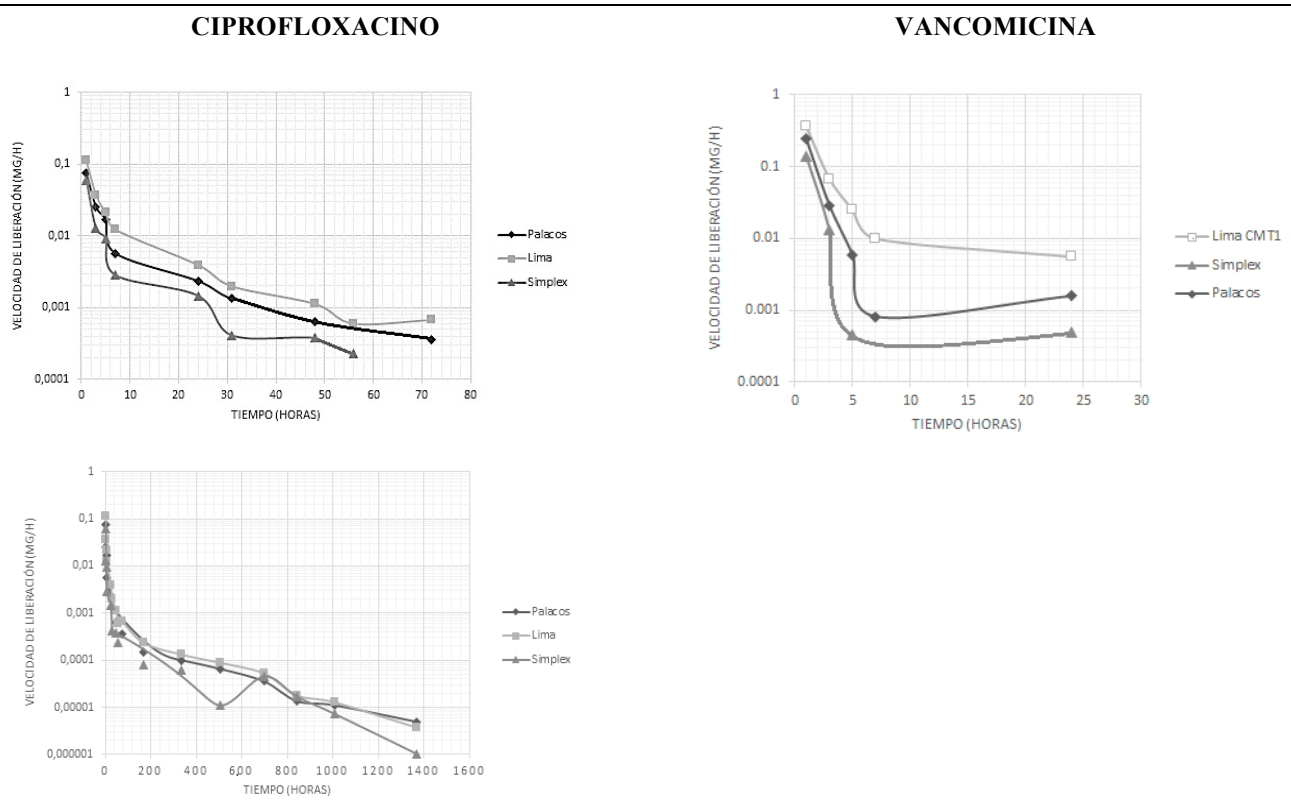


Figura 2. Velocidades de elución de ciprofloxacino clorhidrato y vancomicina desde los cementos poliacrílicos estudiados.

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

Mediante los ejercicios de simulación de Monte Carlo se ha obtenido una población simulada de 100 pacientes de una edad media de 69,17±14,28 años y de un peso medio de 74,18±14,47 kg. Las concentraciones simuladas de ciprofloxacino y vancomicina en el lugar del implante (apartado de material y método) indican que transcurridas 24 horas de la intervención, en más del 90% de los pacientes serían superiores a 0,1 y 0,2 mcg/mL, de ciprofloxacino y vancomicina respectivamente (Figura 3).

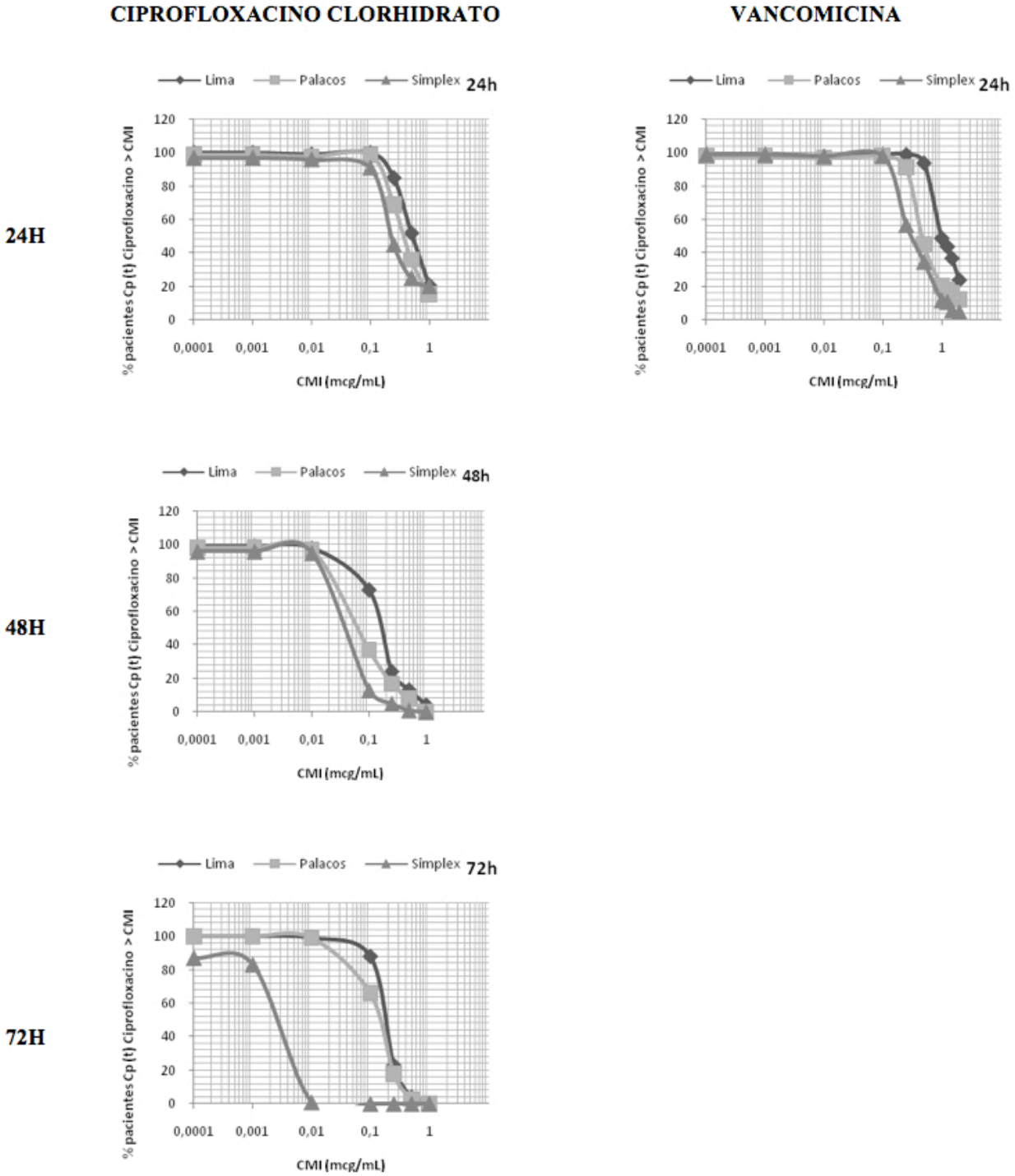


Figura 3. Evaluación de la bioactividad de las muestras estudiadas. En el eje de ordenadas se representa el porcentaje de pacientes cuya concentración de antibiótico en el lugar del implante, transcurridas 24, 48 y 72 h de la intervención para el ciprofloxacino y transcurridas 24 h de la intervención para la vancomicina, sería igual o superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI) indicada en el eje de abscisas.

4. DISCUSIÓN

La inclusión de antibióticos directamente en cementos poliacrílicos usados para la fijación de prótesis óseas

representa un sistema de liberación modificada de fármacos. Estos sistemas facilitan el acceso del antibiótico a la biofase y por ello aportan principalmente dos ventajas: el mayor aprovechamiento del fármaco en el lugar de acción y una disminución de reacciones adversas. La liberación modificada de fármacos a partir de sistemas matriciales exhibe un patrón de comportamiento común compuesto por dos etapas; una, de liberación inicial rápida, que por lo general ocurre durante las primeras 24-48 horas, y otra de liberación lenta, en tiempos posteriores a las 48 horas, en la que el fármaco se libera a una velocidad más lenta. La liberación inicial está fundamentalmente determinada por la cantidad de fármaco que queda adsorbido en la superficie de la matriz y la difusión por los poros y canales que componen su estructura interna, los cuales se llenan con el medio de incubación durante las primeras horas de ensayo. En la fase posterior, de liberación lenta, en la que la velocidad de liberación y la cantidad de fármaco liberada es inferior, contribuyen los procesos de difusión a través de los poros y canales del sistema matricial, los cuales se forman como producto del proceso de fabricación o por la modificación de la estructura matricial, como consecuencia de la disolución de componentes hidrosolubles de su composición.

La fase inicial, de velocidad de liberación elevada, es de menor duración para la vancomicina y presenta una velocidad más elevada que la obtenida para el ciprofloxacino. Este fenómeno se puede atribuir a la mayor solubilidad acuosa de la vancomicina (100 mg/mL frente a 30 mg/L del ciprofloxacino). Este hecho indica que la disolución de las partículas de vancomicina situadas sobre la superficie se realiza con mayor velocidad facilitándose la liberación y posterior disolución de las partículas próximas a la superficie en un periodo de tiempo breve.

Las cantidades de ciprofloxacino liberadas a partir de las mezclas evaluadas en este estudio son superiores a las cantidades de antibiótico liberadas en un estudio previo realizado en nuestro grupo de investigación en el que se evaluó la liberación del ciprofloxacino a partir de mezclas simples, constituidas por el antibiótico y los diferentes cementos óseos (225% superior en las mezclas combinadas con el cemento LimaCMT1®, un 183% con el cemento Palacos® y un 126% con el cemento Simplex®)(23). Estas diferencias permiten corroborar que el hecho de incorporar más de un fármaco a los cementos óseos potencia en gran medida la velocidad de liberación de ambos. En este caso la vancomicina incorporada en la mezcla, favorece la formación de un mayor número de poros y canales que facilitan la entrada de agua en la matriz y la posterior disolución del ciprofloxacino desde su interior.

Las cantidades de antibiótico liberadas así como la evolución temporal de la velocidad de liberación es mayor para las mezclas elaboradas con el cemento LimaCMT1® (Figuras 2 y 3). Estos resultados son compatibles con la menor porosidad del cemento Simplex® indicada por Stryker®, laboratorio fabricante del producto (24).

Las cantidades de antibiótico liberadas desde los cementos estudiados en combinación con los valores del aclaramiento local del fármaco, atribuido mayoritariamente al drenaje de la herida, y los valores del volumen de líquido en el espacio articular permitieron abordar el estudio de bioactividad simulada. Como se observa en la Figura 3, a las 24 horas post intervención quirúrgica las concentraciones de ciprofloxacino predichas en el lugar del implante son superiores a 0,1 mcg/mL con los tres cementos estudiados y las concentraciones de vancomicina superiores a 0,5, 0,3 y 0,1 mcg/mL en el caso de LimaCMT1®, Palacos® y Simplex®, respectivamente, en el total de la población simulada. Estos resultados indican que es de prever que la cobertura local con los antibióticos estudiados sea eficaz para patógenos sensibles a concentraciones inferiores a las indicadas. Transcurridas 48 h de la intervención, en el total de la población simulada, la concentración de ciprofloxacino en el lugar del implante se reduciría una décima parte; a las 72 h post-implante la concentración en el lugar del implante incrementaría y alcanzaría un valor equivalente al obtenido a las 24 h excepto en el caso del cemento Simplex®. En el caso de la vancomicina, a partir de las 24 horas posteriores a la intervención quirúrgica, la liberación del antibiótico desde los cementos Palacos® y Simplex® es nula, y a efectos prácticos también despreciable desde el cemento LimaCMT1®.

Las oscilaciones de concentración de ciprofloxacino durante los primeros días de la intervención quirúrgica, están relacionadas con la fluctuación y la variabilidad del drenaje de la herida quirúrgica producida durante las 72 horas posteriores a la intervención, ya que en este corto periodo de tiempo el drenaje local se reduce hasta alcanzar valores que representan entorno el 25% del valor inicial (20,42±11,3 mL/h; 9,33±11,02 mL/h y 4,11±2,95 mL/h respectivamente) (19). En general, el drenaje externo de la herida se retira a partir del tercer día de la intervención quirúrgica. A partir de este momento, la evolución temporal de la concentración de antibiótico en el lugar del implante estará condicionada por el proceso de distribución y retorno del fármaco a la circulación sistémica. Por ello, es de prever que a partir del tercer día post-intervención quirúrgica la concentración de fármaco en el lugar del implante de la prótesis alcance valores más elevados, aumentando si cabe la cobertura antibiótica obtenida durante los primeros días.

En resumen, el estudio realizado pone de manifiesto que la bioactividad de las muestras es dependiente del cemento acrílico, el día postquirúrgico, el microorganismo causante y su sensibilidad. Si se analiza la prevalencia de infecciones diagnosticadas en nuestro entorno se observa que *S. aureus* es el principal agente causante de las infecciones protésicas, ya que se ha aislado en un 30% del total de infecciones, mientras que otros microorganismos, entre ellos *S. Coagulasa Negativos y Pseudomonas aeruginos y E. Coli* se han aislado en un porcentaje inferior, 14% los dos primeros y 12% el último (22). Teniendo en cuenta esta situación y considerando que el ámbito de valores de la CMI de ciprofloxacino para *S.*

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

aureus Meticilin resistente está comprendido entre 0,5 y 2 mcg/mL únicamente se alcanzarían concentraciones efectivas en el lugar de acción para cepas sensibles al ciprofloxacino a concentraciones inferiores a 1 mcg/mL. La bioactividad de vancomicina durante las 24 horas posteriores a la intervención quirúrgica es superior a la de ciprofloxacino. Sin embargo, puede ser nula para tiempos posteriores ya que la cantidad de vancomicina retenida en el interior de la matriz no se libera al medio. Durante las primeras 72 horas posteriores a la intervención quirúrgica la velocidad de liberación del ciprofloxacino incorporado al cemento LimaCMT1® es superior, lo que indica que éste reúne una capacidad cinética ligeramente superior a los otros cementos ensayados. En tiempos posteriores la bioactividad del ciprofloxacino incorporado en los tres cementos estudiados es similar.

5. CONCLUSIONES

Los cementos poliacrílicos cargados con ciprofloxacino y vancomicina son sistemas de liberación modificada que asegurarían durante las primeras 72 h bioactividad frente algunos microorganismos, pero no garantizan una cobertura completa para todos los posibles agentes causantes. Ante una situación de mayor riesgo sería conveniente seleccionar el cemento LimaCMT1®, por las propiedades cinéticas ligeramente favorables en relación a los otros cementos estudiados, así como utilizar la combinación de antibióticos que facilite la velocidad de liberación del antibiótico desde la matriz. Por último, es deseable seguir investigando y profundizando en estos estudios con la finalidad de disponer de información que ayude a optimizar la incorporación de antibióticos a los cementos óseos para facilitar la selección de mezclas que aseguren una bioactividad elevada, fundamentalmente, durante los primeros tres días post implante de la prótesis articular.

6. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

7. REFERENCIAS

1. Anagnostakos K, Furst O and Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status. Acta Orthop. 2006; 77: 628-37.
2. Buchholz HW and Engelbrecht H. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. Chirurg. 1970; 41: 511-5.
3. Wang J, Zhu C, Cheng T, et al. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. PLoS One. 2013; 8: e82745.
4. Penner MJ, Masri BA and Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. J Arthroplasty. 1996; 11: 939-44.
5. Lawson KJ, Marks KE, Brems J and Rehm S. Vancomycin vs tobramycin elution from polymethylmethacrylate: an in vitro study. Orthopedics. 1990; 13: 521-4.
6. Penner MJ, Duncan CP and Masri BA. The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. J Arthroplasty. 1999; 14: 209-14.
7. DeLuise M and Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength. Orthopedics. 2004; 27: 1289-91.
8. Lewis G, Janna S and Bhattaram A. Influence of the method of blending an antibiotic powder with an acrylic bone cement powder on physical, mechanical, and thermal properties of the cured cement. Biomaterials. 2005; 26: 4317-25.
9. Neut D, van de Belt H, van Horn JR, van der Mei HC and Busscher HJ. The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. Acta Orthop Scand. 2003; 74: 670-6.
10. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D and Kelm J. Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: is it actually a problem? Acta Orthop. 2008; 79: 302-7.
11. Thomes B, Murray P and Bouchier-Hayes D. Development of resistant strains of Staphylococcus epidermidis on gentamicin-loaded bone cement in vivo. J Bone Joint Surg Br. 2002; 84: 758-60.
12. Baleani M, Persson C, Zolezzi C, Andollina A, Borrelli AM and Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. J Arthroplasty. 2008; 23: 1232-8.
13. Aslan TT, Oztemur Z, Cifci M, Tezeren G, Ozturk H and Bulut O. Biomechanical properties of ciprofloxacin loaded bone cement. Acta orthopaedica et traumatologica turcica. 2013; 47: 55-9.
14. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van Der Mei HC and Busscher HJ. Staphylococcus aureus biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. Biomaterials. 2001; 22: 1607-11.
15. Moojen DJ, Hentenaar B, Charles Vogely H, Verbout AJ, Castelein RM and Dhert WJ. In vitro release of antibiotics from commercial PMMA beads and articulating hip spacers. J Arthroplasty. 2008; 23: 1152-6.
16. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC and Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. Biomaterials. 2004; 25: 545-56.
17. Rukhsana J, Perrotta PL, Okorodudu AO, Petersen JR and Mohammad AA. Fit-for-purpose evaluation of architect i1000SR immunoassay analyzer. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2010; 411: 798-801.
18. Dwyer MK, Jones HL, Hogan MG, Field RE, McCarthy JC and Noble PC. The acetabular labrum regulates fluid circulation of the hip joint during functional activities. Am J Sports Med. 2014; 42: 812-

9.

19. López-Anglada Fernández E, García Villabrille S, Fernández Bances I, et al. Utilización de aprotinina como agente hemostático en la prótesis total de cadera. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2006; 50: 307-17.
20. Paiva RM, Mombach Pinheiro Machado AB, Zavascki AP and Barth AL. Vancomycin MIC for methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcus isolates: evaluation of the broth microdilution and Etest methods. Journal of clinical microbiology. 2010; 48: 4652-4.
21. Abujheisha K. Determinación de la carga critica como nuevo método alternativo al estándar de difusión en agar para establecer la sensibilidad y resistencia a los agentes antimicrobianos. Tesis Doctoral. Granada: Universidad de Granada, 2005, p. 177.
22. Camarena JJ, Rodrigo JL, González R, Chanza M and Nogueira JM. Infecciones nosocomiales de localización quirúrgica por gram negativos multirressitentes en COT con implantación de prótesis. Sevilla: XIII Reunión Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2008.
23. Martinez-Moreno J, Mura C, Merino V, Nacher A, Climente M and Merino-Sanjuan M. Study of the Influence of Bone Cement Type and Mixing Method on the Bioactivity and the Elution Kinetics of Ciprofloxacin. J Arthroplasty. 2015; 30: 1243-9.
24. Linden U. Fatigue properties of bone cement: Comparison of Mixing Techniques. . Acta Orthop Scand 1989; 60: 431-3.

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain