

Influencia de cefazolina y vancomicina en la resistencia al desgaste del cemento óseo

Impact of cefazolin and vancomycin on resistance to bone cement wear

Sanz Ruiz P¹, Paz Jiménez E², Del Real Romero JC², Abenojar Buendía J³, Vaquero Martín J¹, Forriol Campos F⁴

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Universidad Comillas-ICAI. Madrid. ³Dpto. Ciencia e Ingeniería de Materiales. Universidad Carlos III. Madrid. ⁴Universidad San Pablo CEU. Madrid

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Evaluar experimentalmente la influencia de la mezcla de dos antibióticos, vancomicina y cefazolina, sobre la resistencia al desgaste del cemento óseo (PMMA).

Material y métodos: Se definieron seis grupos de estudio en función del antibiótico y su dosis, realizando tres muestras por grupo, que fueron sometidas a desgaste de su superficie utilizando un tribómetro, según el estándar ASTM G99-05. Se midieron los coeficientes de rozamiento y se cuantificó el desgaste volumétrico de cada una de ellas. Obtuvimos imágenes de microscopía electrónica de barrido de cada muestra para observar la existencia de modificaciones en la superficie de las muestras.

Resultados: Todos los grupos presentaron datos de desgaste por debajo de los máximos admitidos para uso comercial. No se demostraron diferencias significativas en el coeficiente de fricción o en el desgaste volumétrico, salvo el grupo 4 (vancomicina 2,5% + cefazolina 2,5%), que presentó un mayor desgaste frente al grupo 3 (vancomicina 2,5%) ($p < 0,05$). Vimos una tendencia de mayor desgaste y menor homogeneidad en los grupos con cefazolina en su composición.

Conclusiones: Los cementos óseos actuales pueden soportar mezclas con altas dosis de antibióticos sin modificar sus propiedades mecánicas. Además de la cantidad de antibiótico, es determinante su elección, puesto que no todos los antibióticos afectan por igual a las propiedades del PMMA.

Palabras clave:

Desgaste, cemento óseo, infección protésica.

Abstract

Objective: To evaluate experimentally the impact of the mixture of two antibiotics, vancomycin, and cefazolin, on resistance to bone cement wear (PMMA).

Material and Methods: Six study groups were defined according to antibiotic and dose, performing three samples per group, which were subjected to wearing of the surface using a tribometer according to the ASTM G99-05 standard. The friction coefficients were measured and volumetric wear of each of them was quantified. We obtained electron scanning microscope images of each sample to observe the presence of changes in the surface of the samples.

Results: All groups had wear data below the maximum admitted for commercial use. No significant differences were shown in friction coefficient or volumetric wear, except in group 4 (2.5% vancomycin + 2.5% cefazolin), which showed greater wear versus group 3 (2.5% vancomycin) ($p < 0.05$). We saw a tendency towards greater wear and lower homogeneity in groups with cefazolin in its composition.

Conclusions: Current bone cements can withstand mixtures with high doses of antibiotics without altering their mechanical properties. In addition to the amount of antibiotic, the choice is decisive, as not all antibiotics equally affect the properties of PMMA.

Key words:

Wear, bone cement, prosthetic infection.

Correspondencia

P. Sanz Ruiz
Doctor Esquerdo 46, 28007, Madrid
Email: pablo.sanzruiz@gmail.com

Introducción

Desde la introducción del poli-metil-metacrilato (PMMA) como cemento óseo en los años 60 [1], este se ha mostrado como un elemento indispensable en la cirugía ortopédica y especialmente en la cirugía de sustitución protésica [2][3]. El interés por el PMMA ha resurgido por el aumento de las infecciones protésicas [4] y de las nuevas técnicas quirúrgicas basadas en el uso de PMMA como vector para la administración de altas dosis de antibiótico [3][5]. Esto ha conducido al desarrollo de proyectos para determinar las variaciones en las propiedades del PMMA al mezclarlo con distintos antibióticos [6], quedando lagunas sobre su aplicación como son la dosis máxima tolerada, la elección del antibiótico y la mejor forma de mezclado, entre otras. Además, la mayoría de estudios se basan en las propiedades mecánicas del cemento a flexión y compresión, no reflejando estos parámetros las propiedades reales en la cementación de vástagos de cadera o de rodilla, donde existen mayores solicitaciones en cizallamiento. Además, la mayoría de los estudios se realizan en seco, cuando el PMMA debe responder mecánicamente en un medio líquido y a una temperatura más o menos constante de 37° C. Nuestra hipótesis es que los cementos comerciales actuales son aptos para su uso con mezclas de antibióticos superiores al 10% del peso. Para ello, hemos diseñado un ensayo cuyo fin es medir el desgaste de un cemento óseo mezclado con distintas dosis de antibiótico.

Material y métodos

Utilizamos, como cemento para este estudio, Palacos G+R de alta viscosidad (Heraeus GmbH, Hanau, Alemania), un cemento comercial precargado con 0,5 g de gentamicina y ensayado en la literatura [7][8]. Como antibióticos empleamos vancomicina (Normon, Madrid, España) y cefazolina (Normon, Madrid, España), ambos en polvo. Para realizar el ensayo se definieron seis grupos, en función del tipo y dosis de antibiótico mezclada con el PMMA (Tabla 1). Para formar las muestras se empleó un molde prediseñado de silicona, obteniendo probetas de 30 mm de diámetro y 4 mm de espesor, según normativa ASTM F 732-00 [9]. Se realizaron tres probetas por grupo, analizando, finalmente, un total de 18 muestras.

La preparación del cemento se realizó en condiciones de temperatura y humedad relativa controladas, manteniéndolas en 19-20° C y en 55-60% de humedad relativa; el cemento previamente no fue enfriado.

Para la preparación del cemento, cada ampolla de 20 ml de monómero fue mezclada con un sobre de 40 g de polímero, añadidos en dicho orden en una batea de plástico reutili-

Tabla 1. Grupos de estudio

Grupo 1	Grupo 2
Palacos R+G	Palacos R+G 2,5% cefazolina
Grupo 3	Grupo 4
Palacos R+G 2,5 % vancomicina	Palacos R+G 5% vancomicina 2,5% cefazolina.
Grupo 5	Grupo 6
Palacos R+G 5% vancomicina	Palacos R+G 10% vancomicina

zable. La mezcla se realizó manualmente, removiendo en sentido horario mediante giros de frecuencia homogénea, durante un tiempo de 30 segundos cronometrados. En caso de ser necesaria la mezcla con antibiótico, previa a la mezcla del monómero y polímero, se hizo de manera independiente el polvo del polímero con el polvo del antibiótico en una batea, durante un mínimo de un minuto, hasta conseguir una mezcla homogénea. Una vez conseguida, se introdujo en los moldes de silicona usando una plancha de metal para taparlos y colocando un peso de 10 kg sobre los mismos. Una vez endurecidas las muestras (10 - 12 minutos), se desmontaron del molde de manera manual, buscando la existencia de imperfecciones que pudieran impedir su utilización.

La determinación del coeficiente de fricción y del desgaste volumétrico, en los diferentes grupos, también se determinó siguiendo la normativa ASTM G99-05 [10]. Para la realización de un desgaste controlado se empleó un tribómetro PIN-ON-DISK (Microtest, Madrid, España), con una bola de acero inoxidable 304, de 6 mm de diámetro. Las condiciones utilizadas en el ensayo fueron una carga normal aplicada de 15 N, un recorrido descrito de 1.000 m y una frecuencia de 120 rpm.

La medición del desgaste se realizó determinando el volumen perdido tras la aplicación del tribómetro, utilizando un perfilómetro Nikon Profile Proyector V-20^a) (Nikon instrument INT, NY, USA) para su cuantificación, definida en mm³/NM. Para ello fue necesario cuantificar el ancho de la pista de desgaste. Con estos datos se calculó el coeficiente de fricción de cada muestra estudiada, obteniendo imágenes de SEM (microscopía electrónica de barrido) de cada muestra, para analizar su superficie y apreciar posibles cambios en la misma.

Todos los datos obtenidos fueron evaluados mediante un análisis de la varianza (ANOVA), previa comproba-

ción de su distribución normal. La significación estadística se definió como un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el paquete informático SPSS18® (PASW Statistics 18) para Microsoft Windows®.

Resultados

Los valores de desgaste medio fueron para el grupo 1 de $0,1432 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ (0,1016-0,1813); grupo 2, de $0,1689 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ (0,0823-0,2345); grupo 3, de $0,0931 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ (0,0776-0,1114); grupo 4, de $0,2602 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ (0,1853-0,3288); grupo 5, de $0,1630 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ (0,1510-0,1868), y para el grupo 6, de $0,2121 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ (0,1523-0,2675) (Tabla 2).

La presencia de cefazolina o vancomicina mezclada con el cemento no aumentó el desgaste en relación al cemento sin antibiótico (grupo 1). Se objetivó que la mezcla de 2,5% cefazolina + 5% vancomicina (grupo 4) presentaba un mayor desgaste frente a la muestra con 2,5% de vancomicina (grupo 3) ($p < 0,05$). Las preparaciones que contenían cefazolina presentaron un desgaste medio de $0,2145 \text{ mm}^3/\text{Nm}$ frente a aquellas que no la presentaban, con un desgaste medio de $0,1528 \text{ mm}^3/\text{Nm}$, no existiendo diferencias estadísticas, aunque sí una tendencia ($p = 0,77$).

Los coeficientes de rozamiento medios calculados para los distintos grupos fueron para el grupo 1 de 0,61 (0,58 - 0,63); para el grupo 2, de 0,69 (0,48 - 0,90); para el grupo 3, de 0,70 (0,64 - 0,76); para el grupo 4, de 0,61 (0,65 - 0,72); para el grupo 5, de 0,71 (0,65-0,75), y para el grupo 6, de 0,65 (0,54-0,80) (Figura 1). No se objetivaron diferencias entre los coeficientes de rozamiento de los distintos grupos de estudio ni entre las muestras con cefazolina y aquellas que no la tuvieran.

Las imágenes obtenidas de microscopía electrónica de barrido mostraron una superficie de cemento más irregular en aquellos casos con mayor porcentaje de antibiótico, y una mayor homogeneidad de la mezcla en aquellos casos que no presentaban cefazolina en su composición.

Tabla 2. Desgaste medio por grupo probetas en seco

	Desgaste medio (DE) (mm^3/Nm) $\times 10^{(-4)}$
Grupo 1	0,1432 (0,0399)
Grupo 2	0,1689 (0,0782)
Grupo 3	0,0931 (0,0171)
Grupo 4	0,2602 (0,0719)
Grupo 5	0,1630 (0,0206)
Grupo 6	0,2121 (0,0577)

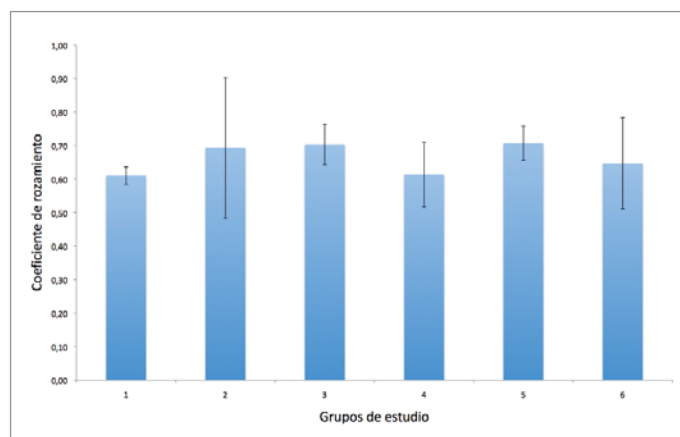


Fig. 1. Coeficiente de rozamiento medio para cada uno de los distintos grupos.

Discusión

Aunque los fabricantes de PMMA no recomiendan la adicción personalizada de antibiótico en la preparación del cemento, para evitar efectos adversos sobre las características mecánicas, los cirujanos ortopédicos frecuentemente añaden antibiótico a este cemento en grandes cantidades cuando tienen que tratar una infección [11]. El uso de cemento cargado con antibiótico como método de liberar altas dosis de antibiótico para el tratamiento de infecciones articulares en artroplastias se ha descrito ampliamente; no obstante el aumento de las resistencias existentes a los aminoglucósidos [12][13] liberados por el cemento comercial que ha estimulado el interés por la búsqueda de nuevos antibióticos [14][15]. La adicción de nuevos antibióticos provoca cambios en las propiedades mecánicas del cemento, pero estas no son importantes cuando se utiliza un espaciador, ya que este es temporal y no está sometido a soportar cargas, por lo que el cemento puede, en estos casos, contener altas dosis de antibióticos. No ocurre lo mismo cuando se usa en la fijación de una prótesis [16][17].

Uno de los antibióticos más utilizados es la vancomicina, por su facilidad de obtención, bajo coste y su eficacia bactericida contra la mayoría de las cepas de microorganismos responsables de las infecciones protésicas [18]. En nuestro caso, además de la vancomicina, hemos elegido la cefazolina al ser otro antibiótico con características microbiológicas similares aunque muy diferente desde el punto de vista de la bioquímica (hidrosolubilidad, peso molecular). La elección de Palacos G como cemento se basó en datos obtenidos de la literatura, donde aparece como uno de los PMMA más estudiados y conocidos, más consistentes y con mayor elución de antibiótico entre los cementos precargados comerciales [8][19]. No realizamos el mezclado en con-

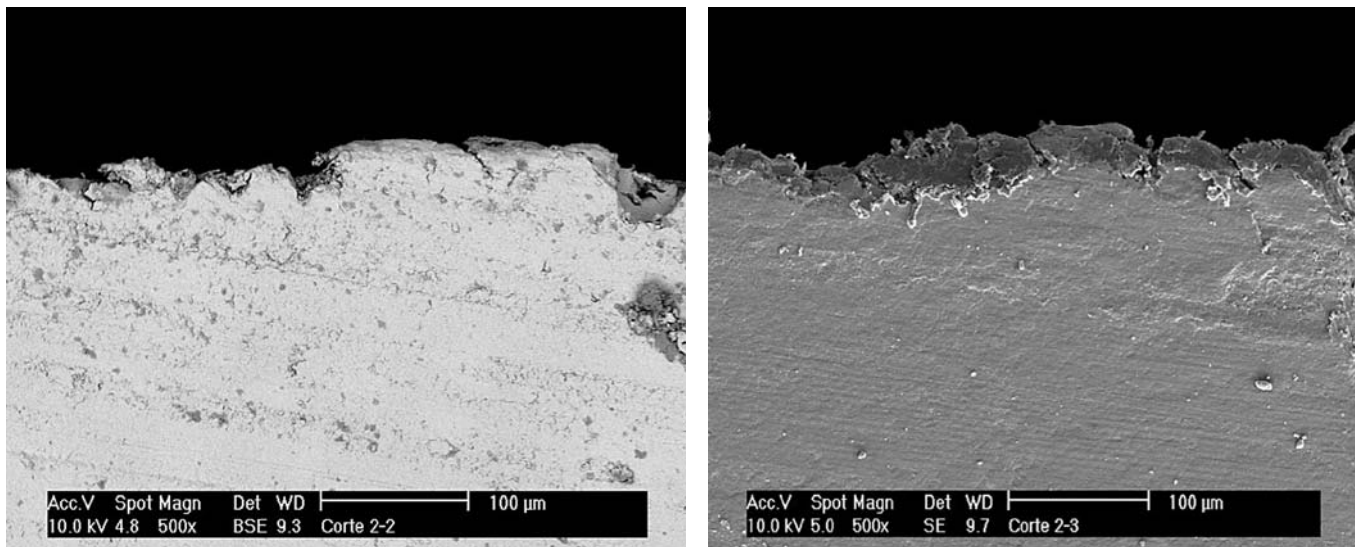


Fig. 2. Microscopía electrónica (500 aumentos) de una muestra a) con cefazolina (5% cefazolina) y b) sin este antibiótico.

diciones de vacío, pues no hay un consenso en la literatura [20] sobre si este procedimiento aumenta o disminuye la elución de los distintos antibióticos.

En nuestro trabajo hemos decidido estudiar el desgaste del cemento óseo mezclado con dos antibióticos distintos, puesto que la resistencia a compresión o a flexión no son las características mecánicas primordiales con un espaciador al ser, como hemos dicho, un implante temporal, y tampoco reflejan las condiciones mecánicas uniformes para todos los implantes cementados posibles del esqueleto; por el contrario, la determinación del desgaste afecta directamente a la elución del antibiótico mezclado con el cemento [21], aunque no existen suficientes datos en la literatura.

Apreciamos mayor desgaste en el grupo 4 (2,5% cefazolina + 5% vancomicina) frente al grupo 3 (2,5% vancomicina), pudiendo deberse a un efecto producido por la cefazolina que fragilizaría la superficie del cemento, aumentando su desgaste. Esta afirmación queda apoyada al estudiarse las muestras con cefazolina frente a aquellas que no la presentan, observando siempre mayor desgaste en el grupo con cefazolina, aunque no encontramos significación estadística, probablemente debido al tamaño de la muestra. Este aumento del desgaste también puede ser debido a una mayor interacción en la reacción de polimerización de la cefazolina que de la vancomicina, ya que presenta un menor peso molecular, lo que le permitiría una interposición más fácil. Se puede observar una diferencia en la homogeneidad de las muestras que llevan cefazolina (Figura 2) frente a aquellas que no la llevan (Figura 2), presentando estas últimas mayor homogeneidad de la mezcla antibiótico-PMMA, aunque no

encontramos diferencias significativas en los coeficientes de fricción de los distintos grupos.

En conclusión, la adición de cefazolina al cemento óseo produce un aumento del desgaste de este material que puede ser útil para aumentar la elución tanto de este como de otros antibióticos mezclados con el cemento usado, en los espaciadores en el primer tiempo de una revisión protésica o como sustitutivo óseo en infecciones osteomusculares. Este mismo efecto de aumento del desgaste nos hace desaconsejar el uso de ambos antibióticos mezclado con cemento como fijación de implantes, tanto en artroplastias primarias como en revisión, hasta tener un mejor conocimiento de los efectos de la cefazolina sola o en combinación con vancomicina sobre las propiedades mecánicas del PMMA. ■

Agradecimientos

Agradecimiento a FUNDACIÓN MAPFRE, que ha hecho posible la realización de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charnley J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg (Br)* 1960; 42-B:28-30.
2. Lidgren L, Bodelind B, Moller J. Bone cement improved by vacuum mixing and chilling. *Acta Orthop Scand* 1987; 58: 27-32.
3. Belkoff SM, Sanders JC, Jasper LE. The effect of the monomer-to-powder ratio on the material properties of acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res* 2002; 63:396-9.

4. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645-54.
5. Jaeblo T. Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg* 2010; 18: 297-305.
6. Lewis G. Properties of antibiotic-loaded acrylic bone cements for use in cemented arthroplasties: a state-of-the-art review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 89B: 558-74.
7. Kuehn KD. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. En: Bone cements. Kuehn KD (ed). Berlin: Springer Verlag, 2000, p. 7-20.
8. Gravius, S, Wirtz DC, Marx R, Maus U, Andereya S, Müller-Rath R, Mumme T. [Mechanical in vitro testing of fifteen commercial bone cements based on polymethylmethacrylate]. *Z Orthop Unfall* 2007 145(5): p. 579-85.
9. American Society for Testing and Materials. Standard test method for wear testing of polymeric materials used in total joint prostheses. 2011 (F732-00) <http://www.astm.org/Standards/F732.htm>.
10. American Society for Testing and Materials. Standard test method for wear testing with a Pin-on-Disk apparatus. 2010 (G99-05). <http://www.astm.org/Standards/G99.htm>.
11. Hanssen AD, Spanghehl MG. Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427: 79-85.
12. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992. 257: 1064-73.
13. Tunney MM, Ramage G, Patrick S, Nixon JR, Murphy PG, Gorman SP. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3002-5.
14. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, *et al.* The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: a pharmacokinetic study. *J Arthroplasty* 2002; 17: 619-26.
15. Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, DeBoer D, Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1999; 14:339-46.
16. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard in opposition. *J Arthroplasty* 2004; 19(Suppl 1):73-7.
17. Schurman DJ, Trindade C, Hirshman HP, Moser K, Kajiyama G, Stevens P. Antibiotic-acrylic bone cement composites. Studies of gentamicin and Palacos. *J Bone Joint Surg (Am)* 1978; 60-A: 978-84.
18. Gonzalez Della Valle A, Bostrom M, Brause B, Harney C, Salvati EA. Effective bactericidal activity of tobramycin and vancomycin eluted from acrylic bone cement. *Acta Orthop Scand* 2001; 72:237-40.
19. Simpson PM, Dall GE, Breusch SJ, Heisel C. [In vitro elution and mechanical properties of antibiotic-loaded Smart-Set HV and Palacos R acrylic bone cements]. *Orthopade* 2005; 34:1255-62.
20. Meyer J, Piller G, Spiegel CA, Hetzel S, Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg (Am)* 2011; 93-A:2049-56.
21. Dodds S, Smith TJ, Akid R, Stephenson J, Nichol T, Banerjee RD, *et al.*, Contrasting effects of physical wear on elution of two antibiotics from orthopaedic cement. *Antimicrob Agents Chemother* 2011.

Conflicto de intereses

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