



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Tesis doctoral

**Estudio experimental *in vitro* de la influencia
de la adición de anestésicos locales
en las propiedades de elución y trabajabilidad
del cemento óseo de polimetilmetacrilato
con gentamicina**

Doctorando: Mariano Balaguer Castro

Directores: Dra. Montsant Jornet Gibert
Dr. Pere Torner Pifarré
Dr. Enric Cáceres Palou (hasta agosto de 2018)

Tutora: Dra. Nayana Joshi Jubert

Barcelona, 2019

Fuentes de financiación

Este proyecto ha sido parcialmente financiado por el *Premi Dr. Josep Trueta d'ajut a la recerca* de la *Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia (SCCOT)* de 2017 y por la *Ajuda per incentivar la iniciació en la recerca en la 14^a Convocatòria de les Beques Taulí* de la *Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell* de 2017.

Conflictos de interés

El autor declara que no existen conflictos de interés.

*Un viaje de mil millas empieza
con el primer paso.*

Lao Tse

*Ojalá nos encontremos allí.
Querrá decir que ustedes han llegado.
Querrá decir que lo conseguí también yo...*

Jorge Bucay

Agradecimientos

Alcanzar el final de este camino parecía muy difícil y parecía que no iba a llegar, pero aquí estoy, cerrando una etapa que he vivido con mucha ilusión pero que no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas que han colaborado de diferentes formas en este proyecto, ya sea trabajando o animándome a seguir y terminar (por fin...).

En primer lugar, quería agradecer a mis padres, mis ejemplos a seguir, Guillermo y María Delia; siempre habéis estado a nuestro lado, pacientes e incansables, y desde pequeños nos inculcasteis la cultura del esfuerzo y a cuestionarnos las cosas.

A mis hermanos, Fede y Nico, por estar siempre ahí y por las horas de debate en las comidas.

Al Dr. Pere Torner, per la idea, el suport i per ser el meu mentor, per creure en mi des dels inicis i deixar-me volar.

A la Dra. Nayana Joshi i al Dr. Enric Cáceres, per la seva ajuda i haver acceptat la tutoria d'aquest treball.

A Josep Rincón, por todo el soporte que nos diste en nuestros primeros pasos en el mundo de la investigación.

Al Dr. Joan Carles Oliva por las aportaciones a nivel metodológico, revisión y soporte estadístico.

Al Dr. Eugenio Berlanga, la Dra. Queralt Gorgas, la Dra. Carmen Díaz y la Dra. Mónica Gómez y al departamento de farmacia de la Corporació Sanitària Parc Taulí (CSPT) por el soporte metodológico y la ayuda en la realización de las pruebas necesarias para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Néstor Albiñana y a Neus Gómez por la ayuda y por facilitarme toda la parte experimental de esta tesis.

A mis compañeros y compañeras del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, adjuntos y residentes, de quirófano, planta y urgencias

de la CSPT, que habéis pasado de ser mis maestros en la residencia a ser mis compañeros, de los que he aprendido mucho y espero poder seguir haciéndolo en el futuro.

Al Dr. Juan Carlos Martínez Pastor, por apostar por mí y brindarme la oportunidad de seguir creciendo.

A la Marta Vilches, per la maquetació de la tesi i el disseny de la portada.

A l'Albert Cano, junts vam començar aquesta aventura, i espero que l'acabem junts també, després de totes les voltes que hem donat, gràcies per la motivació, el suport i pels concerts.

Al Dr. Francesc Marcano y a Ferran Fillat, nos hemos ido motivando desde que nos conocemos, por muchos más proyectos juntos en el futuro.

A Montse Monfort, Mònica Salomó y Sergi Coderch por las horas dedicadas tanto en la tesis como en los cafés.

A Christian Yela, por tu amistad y ayuda en la tesis y por darme otra visión del mundo de la rodilla.

A Fede Reinoso, por tu amistad, por insistir en que acabe y motivarme a ello.

A Adrià Cidre i Laia Ropals, gràcies per ajudar-me a gestionar el temps i acollir-nos a casa vostra i per les classes de kite.

A los Yayos, a los Abus y a los Ruizes & Co, por el tiempo y el soporte familiar que me han permitido seguir avanzando.

A mi familia argentina, aún en la distancia siempre cerca en el corazón.

Y a todos aquellos que de alguna forma u otra me habéis ayudado, ya sea estando, animándome o haciéndome reír.

Finalment, voldria fer un agraïment especial a la Dra. Montsant Jornet. Gràcies per acceptar la direcció d'aquesta tesi, per les hores de treball, escriptura, revisió, suport, coaching, empenta, bona música, garnatxa i "consistència". Sempre disponible i positiva. Sense tu no hauria pogut arribat fins aquí.

A todos, muchas gracias.

Laura, sin ti nada de esto hubiera sido posible, por la paciencia, el amor y el cariño, por las aportaciones a esta tesis y por brindarme la posibilidad de llevar a buen puerto este proyecto. Gracias por tu soporte incondicional, por todas las horas que no he estado y por ser la mejor madre del mundo. A mis hijos, Hugo, Lucía y Carla, mi motor diario y mi fuente de felicidad.

Os quiero.

Índice

Fuentes de financiación	I
Conflictos de interés	I
Agradecimientos	V
Índice	IX
Índice de tablas	XIII
Índice de figuras	XV
Abreviaturas	XVII
Resumen	1
1. Introducción	7
1.1. Artroplastia total de rodilla	9
1.1.1. Epidemiología.....	9
1.1.2. Indicaciones de las artroplastias totales de rodilla	9
1.1.3. Contraindicaciones de las artroplastias totales de rodilla.....	10
1.1.4. Complicaciones de las artroplastias totales de rodilla.....	10
1.1.5. Fijación de los implantes.....	10
1.1.6. Resultados tras una artroplastia total de rodilla.....	11
1.2. Dolor musculoesquelético	11
1.2.1. Patrones clínicos del dolor musculoesquelético	11
1.2.2. Dolor articular	12
1.2.3. Dolor óseo.....	12
1.2.3.1. Tipos de hueso y composición.....	12
1.2.3.2. Inervación ósea.....	13
1.2.4. Dolor muscular o miofascial.....	13
1.3. Dolor nociceptivo y neuropático	14
1.4. Dolor postquirúrgico	15
1.4.1. Dolor agudo postoperatorio.....	15
1.4.2. Dolor crónico postoperatorio	16
1.4.3. Dolor postartroplastia	17
1.4.4. Manejo multimodal en la artroplastia total de rodilla	18
1.4.5. Tratamiento actual del dolor perioperatorio	19
1.5. Anestésicos locales.....	21
1.5.1. Historia.....	21
1.5.2. Estructura molecular.....	21
1.5.3. Mecanismo de acción y farmacocinética	22

1.5.3.1. Biotransformación y excreción	23
1.5.4. Características de los diferentes anestésicos locales	23
1.5.5. Toxicidad de los anestésicos locales.....	24
1.5.5.1. Toxicidad sistémica.....	24
1.5.5.2. Reacciones tóxicas en el sistema nervioso central	24
1.5.5.3. Toxicidad del sistema cardiovascular.....	25
1.5.5.4. Acidosis e hipoxia	25
1.5.6. Lidocaína.....	26
1.5.6.1. Características	26
1.5.6.2. Indicaciones terapéuticas.....	27
1.5.6.3. Farmacocinética y farmacodinamia	27
1.5.6.4. Dosis máxima	27
1.5.7. Bupivacaína.....	27
1.5.7.1. Características	28
1.5.7.2. Indicaciones terapéuticas.....	28
1.5.7.3. Farmacocinética y farmacodinamia	28
1.5.7.4. Dosis máxima	29
1.6. Cementos óseos.....	29
1.6.1. Historia.....	29
1.6.2. Composición	30
1.6.2.1. Componente líquido.....	30
1.6.2.1.1. Metilmetacrilato	30
1.6.2.1.2. Dimetil-para-toluidina.....	30
1.6.2.1.3. Hidroquinona.....	30
1.6.2.2. Componentes del polvo	31
1.6.2.2.1. Polímeros y copolímeros.....	31
1.6.2.2.2. Peróxido de benzoilo	31
1.6.2.2.3. Radiopacificadores	31
1.6.2.2.4. Agente colorante	31
1.6.3. Polimerización o Curado.....	31
1.6.3.1. Fases del proceso de polimerización.....	32
1.6.3.2. Viscosidad	33
1.6.3.3. Tipos de cementos según su viscosidad.....	33
1.6.4. Usos clínicos	33
1.6.4.1. Cemento como carrier de fármacos.....	34
1.6.4.2. Uso de cemento cargado con antibiótico.....	35
1.6.5. Normativa para evaluar y registrar los cementos óseos	35
2. Justificación del estudio.....	37
3. Hipótesis y Objetivos	41
3.1. Hipótesis.....	43
3.1.1. Estudio de elución	43
3.1.2. Estudio de trabajabilidad	43

3.2. Objetivos.....	44
3.2.1. Primario.....	44
3.2.2. Secundarios	44
4. Material y métodos.....	45
4.1. Diseño del estudio	47
4.2. Normativa	47
4.3. Consideraciones éticas	49
4.4. Diseño y creación de los moldes.....	49
4.5. Cemento óseo/PMMA.....	51
4.6. Anestésicos	52
4.7. Ubicación, condiciones de laboratorio y conservación de los componentes	52
4.8. Grupos de estudio	52
4.9. Mezcla.....	53
4.9.1. Material necesario	53
4.9.2. Procedimiento	53
4.10. Estudio de elución.....	54
4.10.1. Material necesario	54
4.10.2. Procedimiento	56
4.11. Estudio de trabajabilidad	57
4.11.1. Tiempo pastoso (t_d)	57
4.11.1.1. Material necesario.....	57
4.11.1.2. Procedimiento.....	58
4.11.2. Temperatura máxima (T_{max}), temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f).....	58
4.11.2.1. Definiciones	58
4.11.2.1.1. Temperatura máxima (T_{max})	58
4.11.2.1.2. Temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f)	58
4.11.2.2. Material necesario.....	59
4.11.3. Temperatura máxima (T_{max})	60
4.11.3.1. Procedimiento.....	60
4.11.4. Tiempo de fraguado (t_f).....	61
4.11.4.1. Procedimiento.....	61
4.12. Control de calidad.....	62
4.13. Análisis de datos estadísticos	62

5. Resultados	65
5.1. Estudio de elución.....	67
5.1.1. Características de los especímenes.....	67
5.1.2. Elución de gentamicina en tampón fosfato salino	69
5.1.3. Elución de lidocaína en tampón fosfato salino.....	74
5.1.4. Elución de bupivacaína en tampón fosfato salino.....	78
5.1.5. Validación de la concentración de anestésicos locales criopreservados.....	83
5.2. Estudio de trabajabilidad.....	84
6. Discusión.....	89
6.1. Elución de gentamicina	92
6.2. Elución de anestésicos locales.....	93
6.3. Estudio de trabajabilidad.....	94
6.4. Limitaciones del estudio.....	96
6.5. Aplicabilidad.....	97
6.6. Líneas futuras	98
7. Conclusiones	99
7.1. Hipótesis.....	101
7.1.1. Estudio de elución	101
7.1.2. Estudio de trabajabilidad	101
7.2. Objetivos.....	101
7.2.1. Objetivo primario	101
7.2.2. Objetivos secundarios	102
Bibliografía.....	103
Anexos.....	115
Anexo 1. Normativa para evaluar y registrar los cementos óseos	117
Anexo 2. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (Barcelona)	122
Anexo 3. Calibración de los termopares	123

Índice de tablas

Tabla 1. Diferencias entre dolor nociceptivo y neuropático.	15
Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de diferentes técnicas analgésicas de uso común tras una ATR	20
Tabla 3. Características de diferentes anestésicos locales.	24
Tabla 4. Composición de Palacos® MV+G (= Palamed® G).	51
Tabla 5. Composición de la solución de PBS en mmol/l y en g/l	55
Tabla 6. Características de los especímenes seleccionados para el estudio de elución.	68
Tabla 7. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo G.....	69
Tabla 8. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GL.....	69
Tabla 9. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GB.	70
Tabla 10. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GLB.	70
Tabla 11. Elución media de gentamicina en función del tiempo de contacto con el PBS ($\mu\text{g/ml/h}$) en los grupos G, GL, GB y GLB.	71
Tabla 12. Gentamicina eluida acumulada ($\mu\text{g/ml}$ y %) en los grupos G, GL, GB y GLB.....	72
Tabla 14. Concentración de lidocaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GL.	74
Tabla 15. Concentración de lidocaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GLB.....	75
Tabla 16. Elución media de lidocaína en función del tiempo de contacto con el PBS ($\mu\text{g/ml/h}$) en los grupos GL y GLB.....	75
Tabla 17. Lidocaína eluida acumulada ($\mu\text{g/ml}$ y %) en los grupos GL y GLB.	77
Tabla 18. Índice de similitud (f_2) de elución de lidocaína.	78
Tabla 19. Concentración de bupivacaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GB.....	78
Tabla 20. Concentración de bupivacaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GLB.....	79

Tabla 21. Elución media de bupivacaína en función del tiempo de contacto con el PBS ($\mu\text{g/ml/h}$) en los grupos GB y GLB.	79
Tabla 22. Bupivacaína eluida acumulada ($\mu\text{g/ml}$ y %) en los grupos GL y GLB.	81
Tabla 23. Índice de similitud (f_2) de elución de bupivacaína.	83
Tabla 24. Concentración de lidocaína (mg/ml) en una muestra congelada a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ y en una muestra mantenida en una estufa a $37\text{ }^\circ\text{C}$ respecto a la concentración esperada.....	83
Tabla 25. Concentración de bupivacaína (mg/ml) en una muestra congelada a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ y en una muestra mantenida en una estufa a $37\text{ }^\circ\text{C}$ respecto a la concentración esperada.	84
Tabla 26. Tiempo pastoso (t_d), temperatura máxima (T_{max}), temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f) de las muestras analizadas.	85
Tabla 27. Características de trabajabilidad (t_d , T_{max} , T_f , t_f y T_{amb}) de los grupos G, GL, GB y GLB.....	85
Tabla 28. Criterios de la Comunidad Europea para evaluar los cementos óseos.	117
Tabla 29. Criterios de la Food and Drug Administration para evaluar los cementos óseos.....	119

Índice de figuras

Figura 1.	Estructura molecular de la lidocaína.....	26
Figura 2.	Estructura molecular de la bupivacaína.	28
Figura 3.	Diagrama del estudio.....	48
Figura 4.	Esquema y Diseño 3D de los moldes para el estudio de elución....	49
Figura 5.	Esquema y diseño 3D de los moldes para el estudio de T_{max} y t_f ...	50
Figura 6.	Gráfico de tiempos de trabajo para mezcla manual del cemento óseo Palamed® G no enfriado previamente.	54
Figura 7.	Adaptación del modelo de la representación gráfica de la ASTM F451-16 para determinación de la T_{max} , T_f y t_f	61
Figura 8.	Especímenes y molde	67
Figura 9.	Elución media de gentamicina ($\mu\text{g/ml/h}$) en función del tiempo de contacto con el PBS en los grupos G, GL, GB y GLB.	71
Figura 10.	Concentración media acumulada de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en PBS en los grupos G, GL, GB y GLB.	73
Figura 11.	Elución media de lidocaína ($\mu\text{g/ml/h}$) en función del tiempo de contacto con el PBS en los grupos GL y GLB.....	76
Figura 12.	Concentración media acumulada de lidocaína ($\mu\text{g/ml}$) en PBS en los grupos GL y GLB.	77
Figura 13.	Elución media de bupivacaína ($\mu\text{g/ml/h}$) en función del tiempo de contacto con el PBS en los grupos GB y GLB.	80
Figura 14.	Concentración media acumulada de bupivacaína ($\mu\text{g/ml}$) en PBS en los grupos GB y GLB.	82
Figura 15.	Gráfico de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) por tiempo (s) del grupo G.	86
Figura 16.	Gráfico de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) por tiempo (s) del grupo GL.	86
Figura 17.	Gráfico de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) por tiempo (s) del grupo GB.	87
Figura 18.	Gráfico de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) por tiempo (s) del grupo GLB.	87
Figura 19.	Gráfico de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) por tiempo (s) de los grupos G, GL, GB y GLB.....	88

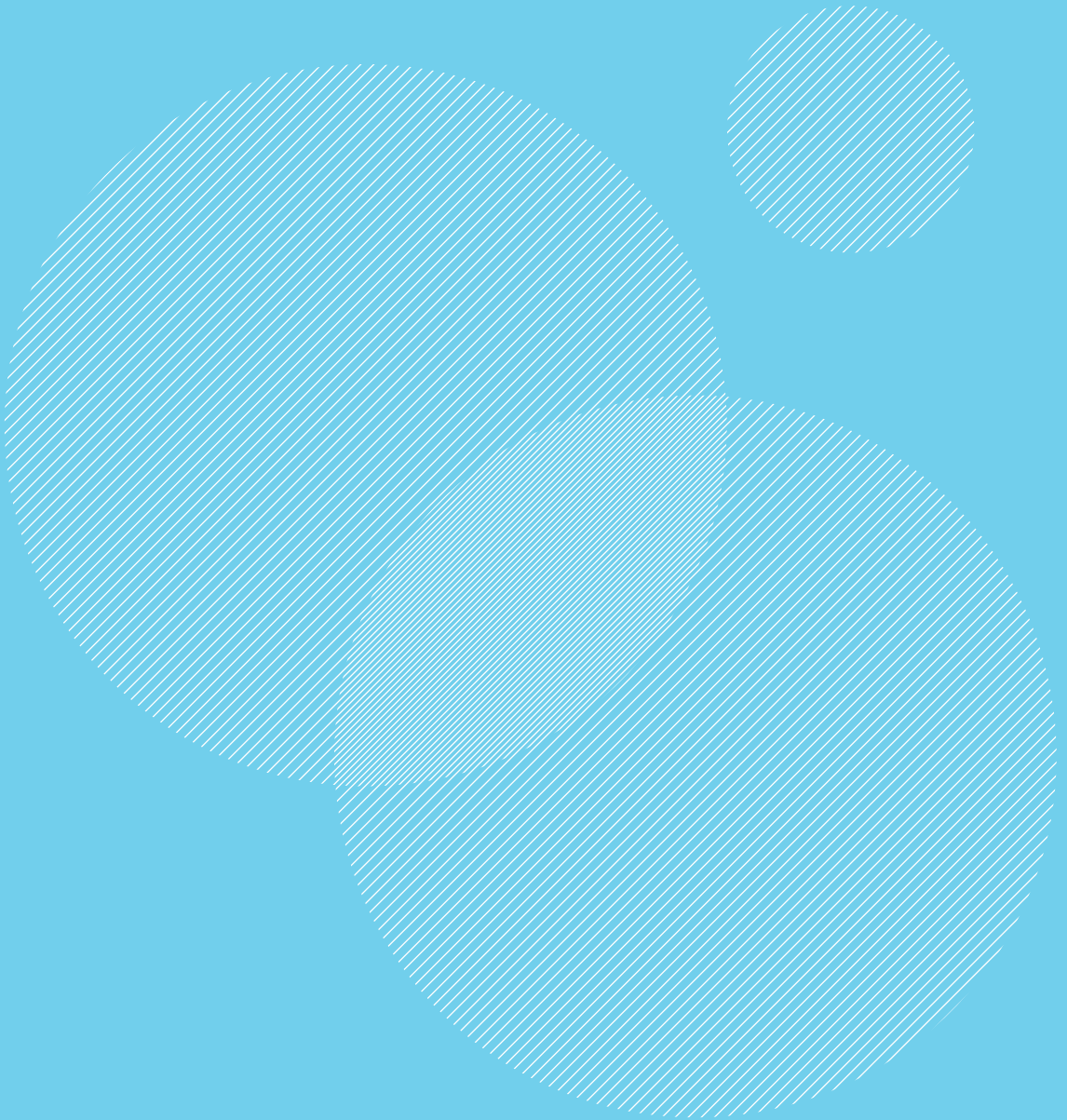
Abreviaturas

AINES	Antiinflamatorios No Esteroides
AL	Anestésicos Locales
ALAC	<i>Antibiotic-Loaded Acrylic Cement</i> (Cemento Acrílico Cargado con Antibiótico)
ALBC	<i>Antibiotic-Loaded Bone Cement</i> (Cemento Óseo Cargado con Antibiótico)
ANOVA	<i>Analysis Of Variance</i> (Análisis de la Varianza)
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i> (Sociedad Americana para Pruebas y Materiales)
ATP	Adenosin Trifosfato
ATR	Artroplastia Total de Rodilla
BCA	Bloqueo del Canal de los Adductores
BDNF	Factor Neurotrófico Cerebral
BNC	Bloqueo del Nervio Ciático
BNF	Bloqueo del Nervio Femoral
BPO	Peróxido de Benzilo
C-SAM	<i>C-mode Scanning Acoustical Microscopy</i> (Microscopía Acústica de Barrido en Modo C)
CE	Comunidad Europea
COX-2	Ciclooxigenasa 2
DAP	Dolor Agudo Postoperatorio
DCPO	Dolor Crónico Postoperatorio
DIN	<i>Deutsches Institut für Normung</i> (Instituto Alemán para la Normalización)
DMA	<i>Dynamic Mechanical Analysis</i> (Análisis Mecánico Dinámico)
DmpT	Dimetil-Para-Toluidina
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetría Diferencial de Barrido)
ECG	Electrocardiograma

EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia Europea del Medicamento)
EVA	Escala Visual Analógica
f_2	Índice de Similitud
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Alimentos y Medicamentos)
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared</i> (Espectrometría Infrarroja por Transformadas de Fourier)
GC	<i>Gas Chromatography</i> (Cromatografía de Gases)
GDNF	Factor Neurotrófico Derivado de la Glía
GPC	<i>Gel Permeation Chromatography</i> (Cromatografía por Permeación de Gel)
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento)
HQ	Hidroquinona
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor)
IB4	Isolectina B4
ICP/MS	<i>Inductively coupled plasma</i> (Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente)
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> (Organización Internacional de Normalización)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)
LC-MS/MS	<i>Liquid Chromatography–Mass Spectrometry</i> (Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masa)
LIA	<i>Local Infiltration Analgesia</i> (Infiltración Local de Analgesia)
MMA	Metilmetacrilato
MS	<i>Mass Spectroscopy</i> (Espectrometría de Masas)
NGF	Factor de Crecimiento Neuronal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i> (Tampón Fosfato Salino)
PCA	<i>Patient Controlled Analgesia</i> (Analgesia Controlada por el Paciente)
PMMA	Polimetilmetacrilato
POM	Polioximetileno
PRGC	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
RM-Líquidos	Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos
SCV	Sistema Cardiovascular
SD	<i>Standard Deviation</i> (Desviación Estándar)
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (Microscopía Electrónica de Barrido)

SLAM	<i>Scanning Laser Acoustical Microscopy</i> (Microscopía Confocal de Barrido Láser)
SNC	Sistema Nervioso Central
T_{amb}	Temperatura Ambiente
t_d	<i>Doughing Time</i> (Tiempo Pastoso)
t_f	Tiempo de Fraguado
T_f	Temperatura de Fraguado
TGA	<i>Thermogravimetric Analysis</i> (Análisis Termogravimétrico)
T_{max}	Temperatura Máxima

Resumen



Resumen

Introducción

El dolor postquirúrgico tras la implantación de una artroplastia total de rodilla (ATR) generalmente es moderado o severo y puede ser de difícil control, especialmente durante los tres primeros días (72 horas). Además, aproximadamente la mitad de los pacientes post ATR presentan dolor extremo inmediatamente después de la cirugía. Actualmente, para el manejo de este dolor postquirúrgico, no existe un *gold standard*, dado que se pueden administrar analgésicos a través de diferentes vías y ninguna de éstas es ideal, dado que las reacciones adversas son frecuentes y pueden surgir complicaciones. Un sistema ideal de administración de analgésicos debería poder proporcionar dosis terapéuticas, no tóxicas, en el sitio quirúrgico, especialmente durante las primeras 72 horas.

El cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA) se ha utilizado como *carrier* de fármacos, sobretodo de antibióticos.

Basándonos en los principios de la infiltración local de analgesia (LIA) para el manejo del dolor postoperatorio agudo, en la existencia del dolor óseo derivado de los cortes que realizamos para la implantación de la ATR y en el hecho de que en nuestro medio la gran mayoría de las ATR son cementadas, nos hemos planteado la posibilidad de añadir un anestésico local al cemento, dado que el cemento está en contacto con el periostio y la médula ósea.

El objetivo de este estudio es valorar la posibilidad de utilizar el cemento óseo de PMMA con gentamicina como transportador de anestésicos locales y valorar si la lidocaína y la bupivacaína añadidas eluyen del cemento óseo sin alterar la elución de la gentamicina ni las propiedades de trabajabilidad.

Material y Métodos

Se ha realizado un estudio *in vitro* para analizar la elución de la gentamicina y los anestésicos locales, lidocaína y bupivacaína, así como las propiedades de trabajabilidad del cemento óseo de PMMA. Este estudio, se ha dividido en dos subestudios, por un lado, un estudio de elución de anestésicos locales y gentamicina en una solución de tampón fosfato salino y por el otro lado, un estudio de las propiedades de trabajabilidad del cemento de PMMA con gentamicina mezclado con los anestésicos locales, que incluye: el estudio del tiempo

pastoso (t_p), el estudio de temperatura máxima (T_{max}), el estudio de temperatura de fraguado (T_f) y el estudio del tiempo de fraguado (t_f).

Se ha utilizado Palamed® G como cemento óseo de PMMA con gentamicina.

Se crearon cuatro grupos de estudio, el grupo G, como grupo control, sin anestésico local; el grupo GL, Palamed® G mezclado con 0,20 g de lidocaína, el grupo GB, Palamed® G mezclado con 0,14 g de bupivacaína y el grupo GLB, Palamed® G mezclado con 0,20 g de lidocaína y 0,14 g de bupivacaína.

Para el estudio de elución se sumergieron unos cilindros de 6x12 mm de cemento óseo de PMMA con gentamicina mezclada con lidocaína y/o bupivacaína según el grupo en PBS y se analizó la concentración de gentamicina mediante inmunoluminiscencia, y de lidocaína y bupivacaína mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas durante 14 días.

Para el estudio de trabajabilidad se midió el tiempo pastoso, la temperatura máxima, la temperatura de fraguado y el tiempo de fraguado siguiendo las normas de la ISO 5833:2002 en los cuatro grupos.

Resultados

La elución de gentamicina ha oscilado entre el 8,34% y el 9,34% a los 14 días con un índice de similitud (f_2) similar en los cuatro grupos (G, GL, GB, y GLB). La elución de lidocaína ha oscilado entre el 32,60% en el grupo GLB y el 38,48% en el grupo GL a los 14 días, con un f_2 similar en los 2 grupos que contenían lidocaína. El porcentaje total de elución de bupivacaína ha oscilado entre el 4,53% en el grupo GB y el 4,59% en el grupo GLB, con un f_2 similar en ambos grupos.

El tiempo pastoso ha oscilado entre 187,5 y 202,5 segundos, sin observarse diferencias entre los grupos en el t_p . Se han observado diferencias en la temperatura máxima entre el grupo G (67,47 °C) y el grupo GB (75,02 °C), sin encontrar diferencias entre el grupo G y los grupos GL (73,33 °C) y GLB (64,38 °C).

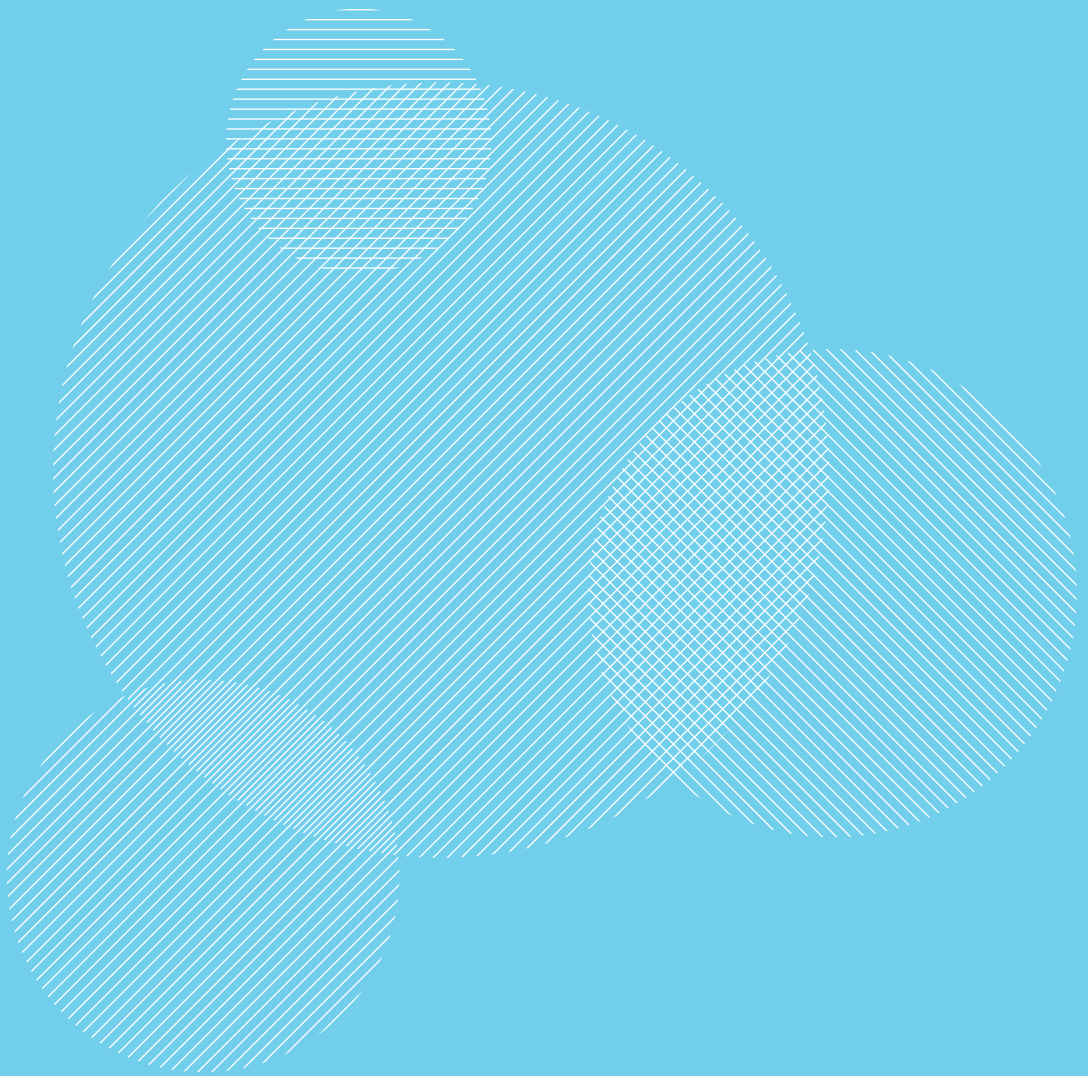
Se encontraron diferencias en la temperatura de fraguado entre el grupo G (44,94 °C) y los grupos GL (48,47 °C) y GB (49,47 °C), sin encontrar diferencias entre el grupo G y el grupo GLB (43,90 °C).

Conclusiones

La adición de anestésicos locales, lidocaína y/o bupivacaína, en el componente en polvo del cemento óseo, permite la elución del anestésico local a un medio líquido y no altera la elución de la gentamicina.

La adición de anestésicos locales, lidocaína y/o bupivacaína, en el componente en polvo del cemento óseo altera las propiedades de trabajabilidad. Concretamente, la adición de bupivacaína aumenta la temperatura máxima respecto al grupo con solo gentamicina y la temperatura de fraguado es superior en los grupos que contienen lidocaína o la combinación de lidocaína y bupivacaína. La adición de AL no modifica el tiempo pastoso.

Introducción



1. Introducción

1.1. Artroplastia total de rodilla

1.1.1. Epidemiología

La artroplastia es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes para el manejo del dolor crónico refractario de rodilla (1) y consiste en la resección de las superficies articulares dañadas y su sustitución mediante componentes metálicos y de polietileno. Los objetivos primarios de este tipo de cirugía electiva son mejorar el dolor y la función de la rodilla.

La artroplastia total de rodilla (ATR) es un procedimiento más frecuentemente realizado en mujeres y en el rango de edad comprendido entre los 65 y los 84 años (2).

La incidencia de ATR se calcula dividiendo el número de artroplastias primarias de rodilla por el número de habitantes, siendo en 2012 de 21/10.000 hab en Dinamarca, 14/10.000 hab en Noruega, 21/10.000 hab en Suecia y de 28/10.000 hab en Finlandia (2,3).

En Estados Unidos se realizan alrededor de 700.000 ATR/año, en Suecia cerca de 14.000 ATR/año (1,2,4) y en Cataluña alrededor de 7.500 ATR/año (5).

1.1.2. Indicaciones de las artroplastias totales de rodilla

Los tres diagnósticos más frecuentemente relacionados con la implantación de una ATR, suponiendo alrededor del 98% de los casos, son la gonartrosis (>90%), la artritis reumatoide y la artropatía postraumática (2). Otras causas menos frecuentes como la necrosis avascular, los tumores, las fracturas patológicas o la artropatía post artritis séptica también pueden llevar a la necesidad de una ATR.

Los criterios mayores para indicar una ATR incluyen la artropatía (artrosis, osteonecrosis) confirmada radiológicamente, dolor intermitente o constante de rodilla de al menos 3-6 meses de duración, respuesta inadecuada al tratamiento conservador tanto farmacológico como no farmacológico que haya tenido una duración mínima de 3-6 meses e impacto negativo en la calidad de vida del paciente (6).

Como criterios menores o secundarios para indicar una ATR encontramos la restricción de la marcha o de la bipedestación y/o la restricción para subir y bajar escaleras, la dificultad para sentarse o arrodillarse, deformidad varo/valgo de las extremidades inferiores, inestabilidad de la rodilla, disimetría de las extremidades inferiores y dificultad para realizar actividades de la vida diaria (6).

1.1.3. Contraindicaciones de las artroplastias totales de rodilla

Entre las contraindicaciones para implantar una ATR estarían las siguientes: infección de la rodilla afecta, infección sistémica concomitante, aparato extensor de la rodilla incompetente, isquemia crónica de las extremidades inferiores, esqueleto inmaduro (por la cercanía de las fisis en la rodilla) o un evento cardiovascular agudo (6,7).

1.1.4. Complicaciones de las artroplastias totales de rodilla

En las ATR existen complicaciones que pueden llevar a un mal resultado postoperatorio. Estas complicaciones se pueden clasificar en tempranas o perioperatorias y en complicaciones tardías.

Dentro de las complicaciones perioperatorias podemos encontrar la infección, el sangrado, la lesión neurovascular, los problemas de cicatrización, la trombosis, el dolor, las fracturas periprotésicas y las lesiones ligamentosas.

Como complicaciones tardías encontramos el síndrome de dolor regional complejo, la inestabilidad, la mala alineación o malposición de los componentes protésicos, la sobre o infradimensión de los componentes protésicos, el pinzamiento de tejidos blandos adyacentes, la rigidez o artrofibrosis, el desgaste de los componentes o el aflojamiento aséptico de la prótesis, la insuficiencia o ruptura del aparato extensor, el desplazamiento anómalo de la rótula en el componente femoral (*maltracking* patelar), la luxación patelar, la sobrecarga patelofemoral en patelas no protetizadas, la patela alta o baja, el hemartros o derrames de repetición y la ruptura del implante (8–10).

1.1.5. Fijación de los implantes

Según el tipo de fijación al hueso las ATR pueden ser cementadas, no cementadas o híbridas. En las ATR cementadas los componentes femoral y tibial se fijan al hueso mediante cementos óseos de polimetilmetacrilato, en las ATR no cementadas la fijación es directa al hueso y en las ATR híbridas la tibia se cementa y el fémur no.

Los porcentajes de preferencia de uso de un sistema de fijación u otro varían ampliamente según los países, siendo la fijación cementada la más usada (11–15).

La tasa de fallo para la fijación cementada oscila entre el 3,8% y el 9,0% y para la fijación no cementada entre el 4,8% y el 23,0% según datos de los registros de artroplastias de Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido y Suecia (11).

1.1.6. Resultados tras una artroplastia total de rodilla

Entre el 80 y el 89% de los pacientes están satisfechos tras una ATR. Estos porcentajes se mantienen constantes, independientemente de las mejoras en los implantes y la protocolización de los procedimientos, dejando entre un 11 y un 20% de pacientes no satisfechos con el resultado (16–18).

La insatisfacción tras una ATR es multifactorial, aunque una de las causas más frecuentes e importantes es el hecho de no cumplir con las expectativas del paciente. Otros factores preoperatorios relacionados con una mayor insatisfacción del paciente tras una ATR son los siguientes: la edad avanzada, los pacientes jóvenes que viven solos, el sexo femenino, una flexión menor a 90°, el dolor en reposo y patologías concomitantes como la artritis reumatoide o la depresión (17,18). Entre los factores postoperatorios que determinan una mayor insatisfacción destaca cualquier complicación que requiera un nuevo ingreso hospitalario (18).

El factor que más favorece la satisfacción del paciente es la mejoría de dolor que se produce tras la ATR, por lo que un mal control del dolor puede ser causa importante de insatisfacción.

1.2. Dolor musculoesquelético

El dolor del aparato locomotor es uno de los más frecuentes y, generalmente, se asocia a una alteración de la función articular. De hecho, es posible afirmar que el dolor musculoesquelético lidera la causa de incapacidad en el mundo. La osteoartritis o artrosis es una enfermedad degenerativa de gran prevalencia en la población adulta y constituye la primera causa de dolor crónico musculoesquelético y de discapacidad en la población de mayor edad, lo que la convierte en un importante problema de salud (19).

Las causas más importantes de dolor del aparato locomotor son los traumatismos, las sobrecargas, los procesos inflamatorios y las enfermedades degenerativas del aparato locomotor (20).

1.2.1. Patrones clínicos del dolor musculoesquelético

Según la distribución del dolor, podemos diferenciar los siguientes tipos de dolor: dolor localizado, en el que el dolor se percibe en la estructura que lo ocasiona; dolor referido, en el

que la sensación dolorosa se proyecta a distancia, siguiendo una distribución segmentaria (por ejemplo, dolor referido en la rodilla de origen en la cadera o dolor miofascial); dolor irradiado, este se debe a la irradiación o compresión de una estructura neurológica (raíz, plexo, etc.) en cuyo caso seguirá la distribución neurológica correspondiente (21).

Atendiendo a la estructura anatómica lesionada, el dolor puede ser (21):

- Dolor articular: cuando el proceso es agudo, el dolor suele estar bien localizado y, normalmente, se describe como quemante, punzante o pulsante. Cuando el proceso está más evolucionado, el dolor es más sordo, asociando descargas agudas con el movimiento articular.
- Dolor óseo: en estos casos, el dolor no está tan bien localizado como el articular. Se trata de una sensación más profunda y difusa. Si asocia a fenómenos inflamatorios y puede tener carácter pulsante. Puede estar originado por traumatismos, inflamación o infiltración tumoral.
- Dolor muscular: es poco localizado y difuso, con sensación de tensión o presión local. El vientre muscular es menos sensible al dolor que las fascias, tendones y ligamentos, siendo el periostio el tejido más sensible al dolor.

1.2.2. Dolor articular

Se pueden considerar cuatro fuentes de implicación en relación con la fisiopatología del dolor articular: cambios degenerativos, inflamatorios, neuromusculares y puramente musculares mecánicos (22,23).

Los patrones clínicos del dolor articular más frecuentes son el de la osteoartritis, el de la artritis reumatoide y el de la espondilitis anquilosante (23).

1.2.3. Dolor óseo

El dolor se asocia con casi todas las afecciones del tejido óseo tales como las fracturas, los tumores, la osteomielitis, la artrosis y los edemas medulares, y representa una carga importante tanto en términos de calidad de vida como en costes, tanto a nivel individual como para los sistemas sanitarios (24).

1.2.3.1. Tipos de hueso y composición

Estructuralmente podemos definir cuatro tipos de huesos en función de su morfología: huesos largos si predomina una de las dimensiones sobre las otras dos, por ejemplo el fémur; huesos cortos cuando las tres dimensiones son similares, por ejemplo los huesos del carpo; huesos planos si predominan dos dimensiones sobre la tercera, por ejemplo la

escápula; y huesos irregulares cuando presentan formas complejas, como por ejemplo las vértebras (25).

Los huesos largos están formados por distintas capas, que de externo a interno son el periostio, el hueso compacto o cortical, el hueso esponjoso o trabecular, el endostio y la cavidad medular.

1.2.3.2. Inervación ósea

Estudios inmunohistoquímicos han descrito que las fibras que inervan el hueso mineralizado, la médula ósea y el periostio son tanto de origen sensitivo como autonómico (26).

Parece que tanto el periostio como la cavidad medular de los huesos están inervados por neuronas aferentes primarias capaces de transducir y transmitir la información nociceptiva. Estas neuronas aferentes proveen al sistema nervioso central de información que provoca un dolor primario derivado del hueso (24).

Este conjunto de neuronas expresan combinaciones variables de marcadores característicos de las neuronas nociceptivas, incluyendo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), la sustancia P, el receptor tirosin quinasa A y/o se unen a la isolectina B4 (IB4) (24).

Se sabe poco sobre la actividad de las neuronas aferentes de la médula ósea. No se sabe si responden o cómo responden a los estímulos mecánicos, térmicos o químicos (24).

Existe evidencia limitada de que las neuronas aferentes del hueso periférico puedan sensibilizarse o que puedan ser activadas por múltiples tipos de estímulos. Actualmente esto solo se ha demostrado en las unidades periósticas. En el sistema nervioso central, las neuronas del asta dorsal espinal pueden activarse mediante estímulos nociceptivos aplicados al hueso. Algunas pueden sensibilizarse en condiciones patológicas y pueden contribuir a la hiperalgesia secundaria o al dolor referido asociado con la patología ósea (24).

Así, las terminaciones nerviosas aferentes pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad osteoarticular a través de una excesiva liberación de neuropéptidos y otros mediadores de la inflamación en los tejidos articulares, dando lugar a una hiperexcitabilidad en estas terminaciones nerviosas que, finalmente, conlleva dolor óseo (23).

Dado la falta de conocimiento actual sobre la fisiopatología del dolor óseo es difícil realizar un abordaje correcto de éste (24).

1.2.4. Dolor muscular o miofascial

El término de dolor miofascial se usa para describir un estado de dolor originado en el músculo y su fascia. Se trata de un trastorno no inflamatorio específico, distinto de otros procesos dolorosos de los tejidos blandos. Se caracteriza por dolor regional, con unos

patrones de irradiación que son específicos para cada músculo o grupo muscular y que no siguen un patrón metamérico, sino de tipo referido. La característica que define e identifica el dolor muscular es la presencia de uno o más puntos gatillo miofasciales. La clínica y los puntos gatillo son las claves diagnósticas (23).

1.3. Dolor nociceptivo y neuropático

Atendiendo a la fisiopatología del dolor podemos clasificar el dolor como nociceptivo y neuropático.

El dolor nociceptivo se produce en respuesta a la liberación de mediadores inflamatorios locales ante una lesión tisular. Estos marcadores incluyen: prostaglandinas, interleucinas, citocinas y neurotrofinas (factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), neurotrofinas-3 o neurotrofina-5, factor neurotrófico cerebral (BDNF)) (27).

El paciente puede presentar dolor mantenido en el tiempo y una respuesta exacerbada a estímulos en el lugar de la lesión (hiperalgesia primaria) (27) y alrededor de la cicatriz (hiperalgesia secundaria). Este dolor responde de forma eficaz a los antiinflamatorios y analgésicos (28).

El dolor neuropático se define como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o una enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Abarca cualquier tipo de dolor persistente, somático o visceral, que con el tiempo desarrolle cambios en las estructuras nerviosas involucradas en la transmisión del mismo.

Cuando se produce una enfermedad o lesión en el sistema somatosensorial se inician una serie de cambios en el sistema de conducción del dolor que actúan como amplificadores del mismo. Entre los mecanismos implicados en el dolor neuropático se conocen los siguientes: actividad ectópica, sensibilización periférica, sensibilización central, disminución de la modulación inhibitoria y activación de la microglía.

Centrándonos únicamente en los conceptos de sensibilización periférica y central, entendemos por sensibilización periférica la hiperexcitabilidad de las aferencias primarias y la reducción de su umbral de excitación. Se considera un mecanismo fisiopatológico de primera línea en el caso de dolor inflamatorio y, actualmente, se sabe que desempeña un papel importante en el dolor neuropático.

La sensibilización central se define como un aumento reversible de la excitabilidad y de la eficacia sináptica de neuronas de las vías centrales nociceptivas que se puede manifestar como alodinia, hiperalgesia, sumación temporal e hiperalgesia secundaria (dolor y alodinia más allá del dermatoma del nervio afectado o lesionado) (23).

El dolor neuropático presenta fenómenos sensitivos negativos como hipoestesia y pérdida de sensación de temperatura o presión, y positivos como dolores espontáneos, disestesias, alodinia, hiperalgesia e hiperpatía. Este dolor suele ser resistente a los antiinflamatorios y a los analgésicos convencionales (28).

La Tabla 1 muestra las diferencias entre el dolor nociceptivo y el dolor neuropático (23).

Tabla 1. Diferencias entre dolor nociceptivo y neuropático.

Dolor	Nociceptivo	Neuropático
Etiopatogenia	Activación de nociceptores (periféricos/viscerales)	Lesión del sistema nervioso (periférico/central)
Estímulo doloroso	Presencia de estímulo doloroso	Puede aparecer en ausencia de estímulo doloroso
Intensidad del dolor	Acorde con la intensidad del estímulo	Sin proporción con la intensidad de la lesión
Aparición del dolor	Predecible	Impredecible
Respuesta al tratamiento	Respuesta homogénea	Respuesta errática y poco predecible

1.4. Dolor postquirúrgico

Atendiendo a la duración del dolor, la clasificación más frecuente del dolor es como dolor agudo y dolor crónico (29).

1.4.1. Dolor agudo postoperatorio

Se considera como dolor agudo una respuesta normal, fisiológica y predecible del organismo frente a una agresión quirúrgica, física o traumática. Se caracteriza por un comienzo bien definido, presencia de síntomas y signos físicos objetivos y por acompañarse de hiperreactividad del sistema nervioso autónomo (23).

El dolor postoperatorio es uno de los ejemplos clásicos de dolor agudo. Toda intervención quirúrgica se asocia a un dolor agudo postoperatorio (DAP) cuya intensidad va disminuyendo durante los primeros días y semanas, conforme avanza el proceso de reparación tisular (28). A diferencia del dolor crónico, en el dolor agudo existe una correlación importante entre la intensidad del dolor y la patología desencadenante, y su evolución natural es a disminuir progresivamente hasta desaparecer cuando se produce la curación de la lesión

que lo subyace (23). El dolor agudo responde bien al tratamiento, al contrario de lo que sucede con el dolor crónico, cuya respuesta es irregular.

Al hablar del dolor agudo, generalmente nos referimos al dolor nociceptivo, aunque un dolor agudo también puede ser neuropático (23).

El dolor agudo tiene una importante función biológica de protección para evitar la extensión de la lesión. Por dicho motivo, se suele acompañar de reflejos protectores, como el de retirada, el espasmo muscular y las respuestas autonómicas (23).

Incluso breves períodos de estimulación dolorosa pueden conducir a cambios neuronales que contribuirán al desarrollo de posibles estados de dolor persistente; por ese motivo es importante conseguir un manejo correcto del dolor postoperatorio, para mejorar la función, la rehabilitación y para atenuar la progresión del dolor agudo a crónico (30).

1.4.2. Dolor crónico postoperatorio

El dolor crónico se puede definir como un dolor que persiste después del curso habitual de una enfermedad aguda, habiendo pasado un tiempo razonable para curar la lesión, o que se asocia con un proceso patológico crónico que causa dolor continuo, el cual se repite a intervalos durante meses o años (23).

La *International Association for the Study of Pain (IASP)* define el dolor crónico postoperatorio (DCPO) como (31-33):

- Dolor persistente al menos tres meses posteriores a la cirugía (diferentes autores proponen umbrales de duración de dos a seis meses).
- Dolor no presente previamente a la cirugía, o con características diferentes y/o intensidad aumentada respecto al existente previo a la cirugía.
- Dolor localizado en el área quirúrgica o un área referida.
- Exclusión de otras posibles causas de dolor (por ejemplo recurrencia oncológica, infección).

Entre las características del dolor crónico podemos destacar las siguientes: persistencia temporal más allá de la reparación tisular y ser secundario a cambios fisiopatológicos que se producen en el sistema nociceptivo.

A diferencia del dolor agudo, que constituye un síntoma de enfermedad, el dolor crónico constituye una enfermedad en sí mismo (23).

A escala mundial, el dolor crónico es la causa más frecuente de sufrimiento y discapacidad, con un impacto significativo sobre la calidad de vida de las personas (23).

El DCPO normalmente incluye tanto componentes nociceptivos como neuropáticos. Las características neuropáticas aparecen aproximadamente en un 30% de los pacientes con DCPO, una prevalencia que varía según el tipo de intervención (32). La prevalencia de aparición de dolor neuropático postoperatorio varía en función de la técnica de screening utilizada (34). La lesión nerviosa es un factor importante, pero no el único, para la aparición del dolor neuropático (32).

Los factores asociados al DCPO se pueden dividir según el periodo operatorio en preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios.

Entre los preoperatorios podemos encontrar la predisposición genética, la presencia de dolor preoperatorio, las reintervenciones sobre la misma zona anatómica, el sexo femenino, la edad inferior a 55 años en cirugía toracoabdominal o la edad avanzada en cirugía ortopédica y los factores biopsicosociales como la ansiedad preoperatoria, la falta de soporte social, el catastrofismo y/o los conflictos jurídicos y/o laborales (23).

Los factores intraoperatorios incluyen las cirugías mayores e invasivas, cirugías de larga duración y el tipo de anestesia utilizada, siendo más frecuente su aparición en anestesia general que en anestesia locorregional (23).

Dentro de los factores postoperatorios están un DAP elevado, que el dolor sea de características neuropáticas y la aparición de complicaciones postoperatorias. El dolor postoperatorio elevado suele presentarse acompañado de una mala recuperación funcional y de depresión y es fuente de insatisfacción, sobre todo si no se cumplen las expectativas del paciente. Todos estos factores ayudan a la amplificación dolorosa. La ansiedad y el insomnio también pueden agravar el cuadro doloroso.

En cirugía ortopédica la incidencia de DCPO oscila entre el 10-30% (35).

Este DCPO tras una ATR puede tener un impacto biopsicosocial en los individuos además de un impacto económico importante, dado que puede afectar a las tres esferas: biológica, psicológica y social (36). A nivel biológico está relacionado con la limitación funcional, la mala salud general, el uso crónico de opioides y los problemas de sueño. A nivel psicológico está relacionado con la depresión, la insatisfacción y la ansiedad. A nivel social está relacionado con la exclusión social y el aislamiento, la baja capacidad para trabajar además de interferir en las relaciones sociales.

1.4.3. Dolor postartroplastia

Uno de los temas no resueltos completamente es el manejo del dolor postoperatorio tras la implantación de una prótesis. La cirugía protésica implica una agresión a los tejidos que puede producir inflamación y dolor. El dolor post ATR generalmente es moderado o severo y puede ser de difícil control (37). Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan dolor extremo inmediatamente después de la cirugía (38).

El mal control del dolor post ATR puede demorar la rehabilitación funcional del paciente, aumentar la necesidad de uso de opioides (39), así como provocar la transición del dolor agudo postoperatorio a crónico.

El dolor severo postoperatorio se ha asociado con un aumento del riesgo de complicaciones y comorbilidades, la disrupción del sueño, la disfunción cognitiva y el aumento de la ansiedad del paciente. Las complicaciones médicas asociadas a un manejo inadecuado del dolor incluyen la trombosis venosa, la isquemia coronaria, el infarto agudo de miocardio, el íleo paralítico, la retención aguda de orina y la neumonía (39–42).

El tratamiento del dolor postoperatorio en las ATR es un tema complejo y controvertido, ya que no está clara cuál es la mejor técnica analgésica ni anestésica (37,42–46) aunque hay una tendencia cada vez mayor a la aproximación del manejo multimodal del dolor (38,39,46).

1.4.4. Manejo multimodal en la artroplastia total de rodilla

El manejo multimodal antes, durante y después de la cirugía de ATR incluye múltiples especialidades y profesionales (anestesiólogos, traumatólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas y personal de enfermería), así como a los propios pacientes y a sus familiares. El manejo multimodal incluye también la formación preoperatoria de los pacientes, así como la discusión con éstos sobre las expectativas postoperatorias en relación al dolor y a la mejoría funcional.

Actualmente, en muchos hospitales se están utilizando vías clínicas rápidas o protocolos de recuperación acelerada (*fast-track*), basadas en el manejo multimodal, que protocolizan todo el proceso relacionado con una ATR para disminuir la variabilidad, mejorar el uso de los recursos, la información a los pacientes y la satisfacción con todo el proceso de implantación de una ATR (47). El abordaje multimodal añadido a la rehabilitación precoz permite un mejor resultado postquirúrgico en términos de movilización precoz, disminución de las complicaciones postoperatorias y disminución del dolor postoperatorio, consiguiendo disminuir el consumo de opioides, mejorar la satisfacción del paciente tras una artroplastia, y reducir la estancia hospitalaria y consecuentemente los costes derivados de este procedimiento invasivo (39). La disminución de la estancia no es el objetivo principal, sino la consecuencia positiva del tratamiento efectivo y la optimización de recursos.

Un elemento clave en el manejo multimodal de la ATR es la analgesia multimodal. La analgesia multimodal es una estrategia encaminada a reducir el consumo de opioides combinando varias técnicas intervencionistas y farmacológicas preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias.

La analgesia multimodal se inicia en el prequirófano con la administración de fármacos para realizar una analgesia preventiva. La analgesia preventiva limita la sensibilización del sistema nervioso a los estímulos quirúrgicos dolorosos al bloquear la transmisión de información eferente nociva desde el sistema nervioso periférico hasta la médula espinal y el cerebro,

así que, para que sea efectiva, debe administrarse antes de la incisión quirúrgica (39). Los fármacos comúnmente usados para la analgesia preventiva incluyen opioides de acción corta y larga, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). A la administración de fármacos se le puede añadir técnicas de bloqueo locorregional.

Intraoperatoriamente se pueden administrar fármacos periarticulares como opioides, antiinflamatorios y anestésicos locales.

Postoperatoriamente la analgesia multimodal puede incluir la crioterapia, los analgésicos, los AINES e inhibidores de la COX-2, así como los anticonvulsivantes.

1.4.5. Tratamiento actual del dolor perioperatorio

Actualmente existen diferentes técnicas analgésicas para reducir el dolor postoperatorio tras la implantación de una ATR.

Los objetivos primarios de estas técnicas son reducir el dolor, el consumo de opioides y consecuentemente los efectos secundarios relacionados con los opioides, así como facilitar una mejor rehabilitación, al poder iniciarla de forma precoz y con menos dolor (37).

Aunque actualmente no existe un *gold standard* para el manejo del dolor postoperatorio (37), las técnicas más empleadas en la literatura actual son la administración de AINES y opioides, ya sea en dosis únicas o como analgesia endovenosa controlada por el paciente (PCA, de sus siglas en inglés *Patient Controlled Analgesia*), los bloqueos de nervios periféricos como el bloqueo del nervio femoral (BNF), el bloqueo del nervio ciático (BNC) o el bloqueo del canal de los aductores (BCA), la analgesia epidural con o sin catéter, la administración de morfina intratecal, la infiltración de analgesia local (LIA, de sus siglas en inglés *Local Infiltration Analgesia*) y la infiltración intrarticular o la combinación de varias de estas técnicas (37,42,48–50). En la Tabla 2 se muestran las ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas analgésicas.

Kerr y Kohan (51) publicaron en 2008 la técnica de infiltración de analgésico local (LIA), consistente en inyectar un volumen de 150-170 ml de una mezcla de 250 a 300 mg de hidrocóloro de ropivacaína, 30 mg de ketorolaco trometamol, 0,5 mg de epinefrina y solución salina en los diferentes tejidos de la rodilla (cápsula posterior, cápsula anterior, tejidos alrededor de los ligamentos colaterales medial y lateral de la rodilla y tejido subcutáneo).

Desde la publicación de Kerr y Kohan, se han publicado diferentes combinaciones de fármacos para la LIA desde ropivacaína sola a combinaciones de fármacos que pueden incluir los AINES, los opioides, la clonidina o los corticoides (52).

Se han publicado diferentes estudios sobre la terapia combinada de la LIA con bloqueos de nervios periféricos. A pesar de que no queda claro que ambas técnicas tengan un efecto sinérgico, un metanálisis reciente (53) concluye que la asociación de LIA con el BCA puede mejorar el dolor en reposo medido con la escala visual analógica (EVA), reducir el

consumo de opioides y aumentar la distancia caminada en las primeras 24 horas, además de reducir la duración del ingreso hospitalario.

Uno de los problemas asociados a la LIA, especialmente en las artroplastias de rodilla unicompartimentales y en aquellas en las que no se protetiza la patela, es la condrotoxicidad de los anestésicos locales. Estos fármacos tienen efectos clínicos sobre los condrocitos, incluida la disminución del metabolismo celular, el aumento de la apoptosis, la necrosis y la degeneración tisular, aumentando por tanto el riesgo de artrosis precoz (49).

El uso concomitante de AINES o paracetamol y las técnicas anestésicas regionales permite un mejor control del dolor postoperatorio y una reducción de los efectos secundarios (54).

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de diferentes técnicas analgésicas de uso común tras una ATR

Técnica	Ventajas	Inconvenientes
Analgésia epidural	Buena calidad analgésica, posibilidad de regular la dosis de fármaco administrado mediante PCA.	Retención aguda de orina, debilidad muscular, bloqueo sensitivo y/o motor, retraso en la rehabilitación, bloqueo de ambas extremidades, hipotensión por bloqueo simpático.
Bloqueo del nervio femoral	Bloqueo selectivo de la extremidad intervenida, posibilidad de movilización precoz.	Entumecimiento de la extremidad, hipoestesia, debilidad o parálisis del cuádriceps aumentando el riesgo de caídas, analgesia únicamente de la cara anterior de la rodilla.
Bloqueo del nervio ciático	Bloqueo selectivo de la extremidad intervenida, posibilidad de movilización precoz.	Bloqueo motor, analgesia únicamente de la cara posterior de la rodilla.
Bloqueo del canal de los adductores	No bloqueo motor, solo bloqueo sensitivo, menor riesgo caídas.	No bloqueo del margen lateral rodilla.
Infiltración local de analgesia	No bloqueo motor, solo analgesia	Condrotoxicidad y artrosis precoz especialmente en artroplastias unicompartimentales de rodilla
Opioides	Analgésia sistémica potente.	Náuseas, vómitos, prurito, vértigo, retención urinaria, insuficiencia respiratoria.
AINES	Analgésia y efecto antiinflamatorio tras la agresión quirúrgica.	Irritación o sangrado gastrointestinal, disfunción plaquetaria, insuficiencia renal, hipertensión arterial y eventos cardiovasculares.

1.5. Anestésicos locales

1.5.1. Historia

Se atribuye el uso clínico de la anestesia local y regional a Koller y colaboradores, que en 1884 publicaron sus estudios para producir anestesia ocular mediante el uso de cocaína en ranas, conejos, perros y humanos (55).

Debido a los efectos indeseables de la cocaína, tales como la toxicidad sistémica y la adicción, se estudiaron nuevas moléculas anestésicas para sustituirla. En 1904, Einhorn patentó dieciocho derivados para-aminobenzoicos, siendo uno de ellos la novocaína, posteriormente renombrada como procaína en Estados Unidos (55). En años posteriores se desarrollaron otros anestésicos: dibucaína (Meischner, 1925), tetracaína (Eisler, 1928), lidocaína (Löfgren, Lundquist, 1943), cloroprocaína (Marks, Rubin, 1949), mepivacaína (Ekenstam, 1956), bupivacaína (Ekenstam, 1957), prilocaína (Löfgren, Tegner, 1969), etidocaína (Adams, Kronberg, Takman, 1972), ropivacaína (Ekenstam, Sandberg, 1996) y levobupivacaína (Ekenstam y otros, 1999) (55, 56).

1.5.2. Estructura molecular

La estructura molecular de todos los anestésicos locales (AL) se compone de un anillo aromático, un enlace intermedio éster o amida y una amina terciaria (57,58).

Los AL se clasifican en aminoésteres o aminoamidas según el enlace intermedio. Los anestésicos locales del grupo aminoéster más frecuentemente utilizados son la procaína, la cloroprocaína, la tetracaína y la cocaína. Las aminoamidas más empleadas son la lidocaína, la mepivacaína, la prilocaína, la bupivacaína (racémica y su levoenantiómero, la levobupivacaína), la ropivacaína y la etidocaína.

Los anestésicos locales ésteres y amidas se diferencian por su estabilidad química, su lugar de biotransformación y su potencial alérgico. Las amidas son muy estables, mientras que los ésteres en solución son relativamente inestables. Los aminoésteres son hidrolizados en el plasma por las enzimas colinesterasas, mientras que las amidas se degradan por la ruta hepática, dependiente del citocromo P-450 (58). El ácido p-aminobenzoico es uno de los metabolitos de los compuestos tipo éster que puede inducir reacciones alérgicas en un pequeño porcentaje de pacientes. Durante el metabolismo de las aminoamidas no se genera ácido p-aminobenzoico, y es extremadamente raro encontrar casos de reacciones alérgicas a estos compuestos (58).

1.5.3. Mecanismo de acción y farmacocinética

Para comprender el mecanismo de acción de los anestésicos locales conviene recordar brevemente la fisiología de la conducción nerviosa.

La membrana neural es capaz de mantener una diferencia de voltaje de 60 a 90 mV entre el medio intracelular y el exterior celular gracias a que, en condiciones de reposo, es relativamente impermeable a los iones de sodio y selectivamente permeable a los de potasio (58). La transmisión del impulso nervioso depende de este gradiente eléctrico a través de la membrana. La aplicación de un estímulo de suficiente intensidad conduce un cambio en el potencial de membrana, y con ello lleva a la despolarización del nervio y a la propagación del impulso. La despolarización se debe a la entrada de iones de sodio (Na^+) desde el espacio extracelular al intracelular, mientras que la repolarización se debe a la salida de los iones de potasio (K^+) desde el espacio intracelular al extracelular. La bomba de Na^+/K^+ , mecanismo activo que emplea como fuente de energía el adenosín trifosfato (ATP), permite restablecer el equilibrio en la membrana nerviosa tras completarse el potencial de acción (59).

Los AL interrumpen la conducción neuronal por inhibición de la entrada de los iones de Na^+ a través de los canales de sodio dependientes de voltaje de la membrana neuronal (57,58).

Los factores que más influyen en las diferencias entre uno u otro anestésico local son la liposolubilidad (cuanto mayor, más potencia y toxicidad), el grado de unión a proteínas plasmáticas (cuanto mayor, mayor duración) y el pK_a (cuanto más fisiológico, mayor fracción no ionizada y menor tiempo de latencia) (60).

Se denomina pK_a al pH en el cual la concentración de anestésico local en forma no ionizada (liposoluble o forma terciaria) y la concentración ionizada (hidrosoluble o forma cuaternaria) son iguales. La forma liposoluble es la que atraviesa las estructuras perineuronales y la membrana axonal, y una vez dentro es la forma ionizada o hidrosoluble la que se une a los receptores. Así, cuanto mayor sea la proporción de forma no ionizada o liposoluble, el inicio de acción será más rápido, ya que difunde mejor en los tejidos (61).

La proporción de anestésico local en forma ionizada y en forma no ionizada está determinada por la constante de ionización (pK_a) para cada anestésico y se calcula utilizando la fórmula de Henderson-Hasselbach (57,58):

$$\log (\text{Forma catiónica cargada} / \text{Forma básica no cargada}) = \text{pK}_a - \text{pH}$$

Así, el inicio de acción de un anestésico local depende del pK_a , pero también de la dosis y de la concentración del fármaco.

Los anestésicos locales son bases débiles que tienen un $\text{pK}_a > 7,4$. Cuando el anestésico se inyecta en un tejido existe una proporción de anestésico local en forma ionizada y otra en forma no ionizada. El pH corporal es menor que el pK_a , es decir, es más ácido. Cuanto más próximo sea el pK_a del anestésico al pH tisular (es decir, cuanto menor sea

el pK_a o mayor sea el pH tisular) implicará que, al contacto con el tejido, habrá mayor proporción de la forma liposoluble, que tiene mayor capacidad de atravesar el perineuro y por tanto el inicio de acción será más rápido. Esto explica que la adición de bicarbonato, que alcaliniza el medio (sube el pH) favorezca un inicio de acción más rápido. Por otro lado, la disminución del pH tisular (medio más ácido) retrasa el inicio de acción al impedir la formación de anestésico liposoluble no ionizado. Esto explica que zonas isquémicas o infectadas (con pH ácido) no respondan a anestésicos locales (61).

La duración del efecto anestésico se debe a la afinidad de la molécula a la unión a proteínas y a la liposolubilidad del fármaco. Cuanta mayor tendencia al enlace AL-proteína, mayor tiempo se mantendrá el bloqueo nervioso (por ejemplo, el enlace a proteínas de la bupivacaína es del 95% vs 55% en el caso de la mepivacaína) y cuanto más liposoluble, inicio de acción más rápido y efecto anestésico más potente. La duración también viene determinada por el tiempo en que la molécula se mantiene en contacto con las fibras nerviosas; es por esto que en ocasiones se añaden vasopresores, como la adrenalina, a los AL para demorar su absorción y prolongar su efecto (57). Así, algunas soluciones anestésicas pueden asociar un compuesto vasoconstrictor, generalmente adrenalina (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o al 1:200.000), para disminuir la tasa de absorción vascular, permitiendo así que más moléculas del anestésico alcancen la membrana nerviosa, lo que mejora la profundidad y la duración de la anestesia. También se usa la adición de la adrenalina para reducir el riesgo de una inyección intravascular involuntaria gracias a la vasoconstricción que produce (58,61,62).

La concentración del AL en sangre viene determinada por la dosis y el volumen administrado, la tasa de absorción a partir del sitio de administración, la tasa de distribución por los tejidos acorde a la liposolubilidad y características de unión a proteínas y por la tasa de biotransformación y eliminación del fármaco (58,62). Los factores del paciente, como la edad, la situación cardiovascular y la función hepática, también influyen sobre la disposición fisiológica y la concentración plasmática resultante del anestésico local (58).

1.5.3.1. Biotransformación y excreción

La eliminación de los AL varía en función de su composición química. Los compuestos tipo aminoéster sufren una hidrólisis en el plasma por medio de las enzimas pseudocolinesterasas. La degradación enzimática de los compuestos tipo aminoamida se produce principalmente por la ruta hepática. La excreción de los metabolitos de los AL tipo amida tiene lugar a través del riñón. La eliminación urinaria del fármaco no metabolizado es inferior al 5% (58).

1.5.4. Características de los diferentes anestésicos locales

En la siguiente tabla (Tabla 3), se presentan las características de pK_a , tiempo de inicio de efecto, porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, tiempo de duración del efecto anestésico y la dosis máxima en mg/kg (63).

Tabla 3. Características de diferentes anestésicos locales.
 Adaptada de *Oxford Handbook of Anaesthesia*.

Anestésico local	pK_a	Inicio del efecto	Unión a proteínas (%)	Duración de la acción	Dosis máxima en mg/kg (teniendo en cuenta el peso ideal para su cálculo)
Bupivacaína	8,1	Medio	95	Largo	2 (3 con vasoconstrictor)
Levobupivacaína	8,1	Medio	95	Largo	2
Ropivacaína	8,1	Medio	94	Largo	3
Mepivacaína	7,7	Rápido	75	Medio	5
Prilocaina	7,7	Rápido	55	Medio	6 (8 con adrenalina)
Lidocaína	7,7	Rápido	65	Medio	3,5 (7 con adrenalina)
Articaína	7,8	Muy rápido	70	Medio	7
Tetracaína	8,5	Lento	75	Largo	1,5
Procaína	8,9	Lento	6	Corto	12
Cocaína	8,6	Rápido	90	Corto	1,5

1.5.5. Toxicidad de los anestésicos locales

Los anestésicos locales son compuestos relativamente seguros si se administran en las dosis adecuadas y en la localización anatómica correcta. Sin embargo, pueden producirse reacciones tóxicas locales o sistémicas, generalmente como resultado de la inyección intravascular inadvertida o intratecal, o por la administración de una dosis excesiva (58).

1.5.5.1. Toxicidad sistémica

Las reacciones sistémicas producidas por los AL tienen lugar principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema cardiovascular (SCV). Por lo general, el SNC es más susceptible que el SCV a la administración sistémica de los anestésicos locales, por lo que las dosis y los niveles plasmáticos necesarios para producir reacciones tóxicas en el SNC suelen ser inferiores a los requeridos para producir un colapso circulatorio (58).

1.5.5.2. Reacciones tóxicas en el sistema nervioso central

En el SNC los síntomas iniciales de la toxicidad inducida por los AL son el vértigo y la sensación de mareo, seguidos de alteraciones visuales y auditivas, como la dificultad para

enfocar o los acúfenos. Otros síntomas pueden ser la desorientación y la somnolencia. Estos síntomas pueden ir seguidos de estremecimientos, espasmos musculares y temblores y por último se presentan convulsiones generalizadas de carácter tónico-clónico. Si las dosis son suficientemente elevadas puede producirse una depresión generalizada del sistema nervioso central, pudiendo llevar a una depresión respiratoria que puede desembocar en un paro respiratorio (57,58).

1.5.5.3. Toxicidad del sistema cardiovascular

En el SCV los AL pueden ejercer acciones directas sobre el corazón y los vasos sanguíneos periféricos e indirectas sobre la circulación, por medio del bloqueo de la actividad eferente simpática o parasimpática.

A nivel cardíaco, los AL pueden producir alteraciones electrofisiológicas prolongando los tiempos de conducción, manifestándose como aumento del intervalo PR y alargamiento del complejo QRS en el electrocardiograma (ECG). Las concentraciones muy elevadas de los AL deprimen la actividad de marcapasos espontáneo del nódulo sinusal, lo que da lugar a una bradicardia sinusal y a un paro sinusal. Todos los AL ejercen sobre el músculo cardíaco una acción inotrópica negativa dependiente de la dosis (58).

Los efectos cardiovasculares indirectos se producen en el bloqueo espinal o epidural intenso, produciendo una hipotensión arterial grave pudiendo desencadenar incluso un paro cardíaco perioperatorio. Esta complicación con frecuencia es debida a anestesia raquídea que alcanza dermatomos muy superiores a los previstos, el empleo liberal de sedantes (no ajustado a protocolos), la evolución de paro cardíaco tras un periodo de hipotensión acompañado de bradicardia, la dilatación frecuente en el diagnóstico del problema, el retraso a la hora de instaurar medidas de soporte respiratorio y la demora en la administración de combinaciones de agonistas adrenérgicos directos α o β como la adrenalina (58).

1.5.5.4. Acidosis e hipoxia

La hipercapnia, la acidosis y la hipoxemia potencia la acción inotrópica y cronotrópica negativa de los AL sobre el tejido cardíaco aislado. La hipercapnia, la acidosis y la hipoxia aparecen con mucha rapidez en algunos pacientes tras sufrir convulsiones inducidas por la inyección intravascular rápida e inadvertida de anestésicos locales. Por tanto, la depresión cardiovascular observada en algunos pacientes tras la inyección intravenosa accidental de los AL puede deberse en parte a la acidosis y a la hipoxia producida por las convulsiones, lo que empeora la cardiotoxicidad intrínseca del anestésico local (58).

1.5.6. Lidocaína

Se trata de una molécula perteneciente al grupo de aminoamidas, sintetizada por Löfgren y Lundquist en 1943, con una estructura molecular compuesta por un anillo aromático, un enlace intermedio amida y una amina terciaria cuya fórmula es $C_{14}H_{22}N_2O$ y su nombre IUPAC (IUPAC de sus siglas en inglés, *International Union of Pure and Applied Chemistry*) o sistemático es 2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamida (64). La figura 1 representa su estructura molecular (64).

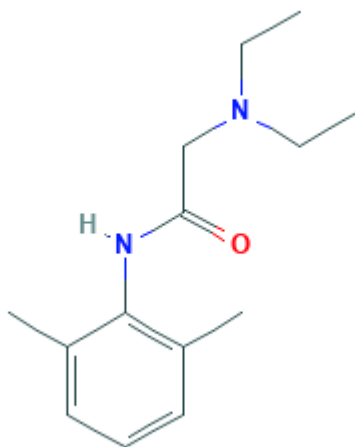


Figura 1. Estructura molecular de la lidocaína.

1.5.6.1. Características

La forma estable hidrocloreto de lidocaína ($C_{14}H_{23}ClN_2O$) es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Tiene un peso molecular de 234,343 g/mol.

Su temperatura de fusión es de 38,5 °C y el punto de ebullición es de 181 °C.

El pK_a es de 7,7.

Es muy soluble en agua y fácilmente soluble en alcohol.

1.5.6.2. Indicaciones terapéuticas

La lidocaína se utiliza para la anestesia local y regional, utilizándose en técnicas como la infiltración, el bloqueo nervioso, epidural o espinal. También tiene acción como agente antiarrítmico para el tratamiento agudo de las arritmias ventriculares, aunque no como primera elección. Se usa de forma frecuente para la anestesia local oftálmica y como analgésico tópico.

1.5.6.3. Farmacocinética y farmacodinamia

La lidocaína produce una pérdida reversible de la sensibilidad, impidiendo o disminuyendo la conducción de los impulsos de los nervios sensoriales en las proximidades de su lugar de acción, siendo el lugar primario de acción la membrana celular. Se absorbe con relativa rapidez después de su administración parenteral, con un inicio de acción rápido, de 45-90 segundos (65, 66). Después de una dosis intravenosa, las concentraciones plasmáticas caen rápidamente, con una vida media inicial de menos de 30 minutos y una vida media de eliminación de 1 a 2 horas (66).

El compuesto se absorbe fácilmente desde los lugares de inyección, incluyendo el músculo y el tracto gastrointestinal, las membranas mucosas y la piel lesionada, y se absorbe poco a través de la piel intacta (66). El volumen de distribución es de 1,1-2,1 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 60-80%, siendo marcada la unión a la α 1-glicoproteína ácida.

Se metaboliza el 90% en el hígado por las oxidasas microsomales de función mixta. Se elimina por la orina el 70% de estos metabolitos y un 10% de la lidocaína sin metabolizar (67).

1.5.6.4. Dosis máxima

La dosis máxima no debe sobrepasar los 3,5 mg/kg sin vasoconstrictor o los 7 mg/kg con vasoconstrictor (58).

1.5.7. Bupivacaína

La bupivacaína es un anestésico local lipofílico de tipo amida. Fue sintetizada por Ekenstam en 1957, con una estructura molecular compuesta por un anillo aromático, un enlace intermedio amida y una amina terciaria cuya fórmula es $C_{18}H_{28}N_2O$ y su nombre IUPAC o sistemático es 1-butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamida (64). La figura 2 representa su estructura molecular (68).

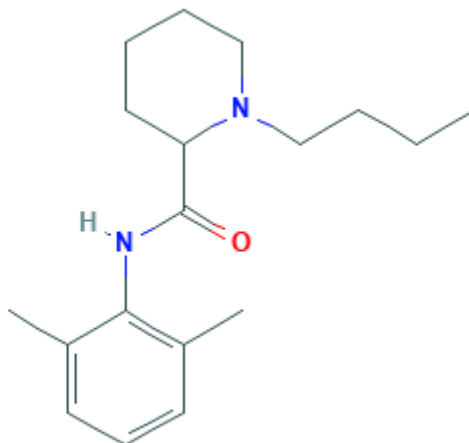


Figura 2. Estructura molecular de la bupivacaína.

1.5.7.1. Características

La forma estable hidrocloreto de bupivacaína ($C_{18}H_{29}ClN_2O$) es un polvo cristalino blanco. Tiene un peso molecular de 288,435 g/mol.

Su temperatura de fusión es de 107-108 °C y el punto de ebullición es de 423,4 °C (69).

El pK_a es de 8,1.

Es soluble en agua y fácilmente soluble en alcohol.

1.5.7.2. Indicaciones terapéuticas

La bupivacaína se utiliza para la anestesia local y regional, utilizándose en técnicas como la infiltración, el bloqueo nervioso, epidural o espinal. También se usa para el bloqueo simpático así como para la anestesia peribulbar en cirugía oftálmica.

1.5.7.3. Farmacocinética y farmacodinamia

Su inicio de acción es moderadamente lento pero su efecto anestésico local es de mayor duración, comparado con la mayoría de las otras drogas del mismo grupo (115). El inicio de acción es dependiente de la dosis y de la vía de administración, y se sitúa entre 1 y 17 minutos.

La duración del efecto también es dependiente de la dosis y de la vía de administración, y puede ser entre 2 y 9 horas.

La bupivacaína se une a las proteínas plasmáticas en una extensión de aproximadamente el 95%, se une de forma marcada a la α 1-glicoproteína ácida. Tiene un metabolismo hepático y una semivida de eliminación dependiente de la edad del individuo que oscila entre las 8,1 horas en neonatos y entre 1,5 y 5,5 horas en adultos.

Solo se excreta un 6% de bupivacaína sin metabolizar por vía urinaria (65).

1.5.7.4. Dosis máxima

La dosis máxima no debe sobrepasar los 2 mg/kg sin vasoconstrictor y los 3 mg/kg con vasoconstrictor (65).

1.6. Cementos óseos

1.6.1. Historia

El polimetilmetacrilato se dio a conocer por la industria química en 1843 y se llamó *Acide Acrylique*, nombre derivado de *acreolan* la palabra latina para vinagre, ácido o acre y se refiere al olor penetrante del monómero (70,71).

En 1901 Otto Röhm finalizó su tesis “Sobre los productos de polimerización del ácido acrílico” (72). Posteriormente fundó la compañía *Röhm and Haas* y en 1933 registró la marca *Plexiglas®* (72). Esto llevó al nacimiento de las dentaduras utilizando metilmetacrilato (MMA). Esta técnica fue patentada por Bauer (1935; patente DRP 652821) (73).

En 1936, la compañía Kulzer (1935; patente DRP 737058) descubrió que podía producir una pasta, mezclando una base de polimetilmetacrilato (PMMA) en polvo y un monómero líquido, que se endurecía al añadirle como catalizador peróxido de benzoilo (BPO) y calentar la mezcla a 100 °C en un molde de piedra (74,75).

En 1938, estas mezclas de PMMA se utilizaron por primera vez para cerrar defectos craneales en monos. Posteriormente, el polímero fraguado por calor *Paladon 65®*, fue usado para cerrar defectos craneales en humanos, produciendo placas preformadas en el laboratorio y ajustándolas posteriormente con el material endurecido sobre el defecto (75).

En 1943, químicos alemanes descubrieron que la polimerización del metilmetacrilato (MMA) se producía a temperatura ambiente si se añadía un co-iniciador, una amina terciaria, como la dimetil-p-toluidina, con el BPO (compañías *Degussa* y *Kulzer* 1943; patente DRP 973 590), obteniendo buenos resultados e iniciando un protocolo de producción industrial del PMMA como cemento óseo en 1943. Este proceso sigue siendo válido hoy en día. Después de la segunda guerra mundial, aumentaron considerablemente las investigaciones para producir materiales dentales, protésicos y de relleno de cavidades (75,76).

En 1945 y 1950, Scales y Herschell y Judet y Judet utilizaron prótesis de PMMA como cabeza femoral para la artrosis de cadera. Su uso como medio para mejorar la fijación de los implantes fue liderado en 1953 por Haboush, pero el trabajo que extendió su uso fue el artículo de Charnley (70,77) de 1970 en el que usó el PMMA para fijar de forma segura los componentes acetabular y femoral en prótesis de cadera y para transferir las cargas al hueso (70).

1.6.2. Composición

Los cementos óseos se comercializan como una mezcla de dos componentes, consistentes en un componente líquido, el monómero, y un componente en polvo, el polímero.

Todos los cementos actualmente en el mercado se basan en la misma sustancia química: el metilmetacrilato (MMA).

1.6.2.1. Componente líquido

1.6.2.1.1. Metilmetacrilato

El monómero líquido está compuesto casi en su mayoría por metilmetacrilato. Químicamente, el MMA es un éster de ácido metacrílico, es incoloro, transparente e inflamable con un olor característico.

La molécula de MMA contiene un doble enlace de carbono (C=C) polimerizable.

El MMA tiene un punto de fusión a $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ y hierve a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tiene un peso molecular de $100,13\text{ g/mol}$ y su densidad es $0,944\text{ g/cm}^3$, siendo mayor que la del aire. A $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ la presión de vapor es de 47 mbar . Es ligeramente soluble en agua (75).

1.6.2.1.2. Dimetil-para-toluidina

Aparte de MMA, el componente líquido también contiene dimetil-para-toluidina (DmpT) como activador/co-iniciador para la polimerización de los radicales. Químicamente, la DmpT es una amina ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$), es transparente e incolora con una densidad de $0,937\text{ g/cm}^3$. No es soluble en agua y tiene un punto de ebullición de $83,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El ratio de MMA/DmpT en el monómero líquido del cemento generalmente es 98:2 (75).

1.6.2.1.3. Hidroquinona

Adicionalmente, el monómero líquido es estabilizado mediante pequeñas cantidades de hidroquinona (HQ) para evitar la polimerización prematura. La concentración es extremadamente baja, entre 25 y 100 ppm. Químicamente la HQ es un captador de radicales. El líquido es una sustancia fenólica sensible a la luz y a temperaturas elevadas (75).

1.6.2.2. Componentes del polvo

1.6.2.2.1. Polímeros y copolímeros

Los componentes del polvo consisten en perlas de polímero esféricas hechas de homopolímero de PMMA o copolímeros de MMA o mezclas de ellos (75).

El peso molecular del PMMA varía entre las diferentes marcas comercializadas y entre los métodos de esterilización utilizados, pudiendo oscilar entre 100.000 y 1.000.000 g/mol (70,78).

1.6.2.2.2. Peróxido de benzoilo

El polvo del cemento óseo contiene peróxido de benzoilo (BPO) $C_{14}H_{10}O_4$ como iniciador de la reacción de polimerización. Los cristales de BPO son blancos con un punto de fusión de 105 °C y descomposición térmica alrededor de los 80 °C. La cantidad de BPO varía entre 0,5% y más del 2% según la marca.

La cantidad de BPO es esencial para el fraguado del cemento y para la temperatura de fraguado. A mayor cantidad de BPO menor tiempo de fraguado y mayor temperatura de fraguado (75).

1.6.2.2.3. Radiopacificadores

Las sustancias radiopacas como el dióxido de zirconio (ZrO_2) o el sulfato de bario ($BaSO_4$) son añadidas al componente en polvo del cemento en un rango entre el 8 y el 15%. Ninguna de ellas se integra en las cadenas del polímero, pero se distribuyen de manera equitativa a lo largo de la matriz polimerizada (74). Su función queda limitada a la visualización del cemento en las imágenes radiológicas. Existe una tendencia hacia el uso de dióxido de zirconio dada su mayor radiopacidad (75).

1.6.2.2.4. Agente colorante

Algunos cementos óseos comercializados añaden clorofila (E141) (*Palacos®*, *Copal®*, *Osteopal®*, *Bone Cement®*) o *FD&C Blue aluminum lake (Cobalt™)* como agente colorante para poder distinguir el cemento del hueso en el campo quirúrgico (75).

1.6.3. Polimerización o Curado

Cuando se mezclan el polvo y el líquido se inicia la reacción de polimerización.

Dos procesos se inician al mezclar los componentes: uno físico y uno químico.

Durante el primer proceso físico, el polímero en polvo absorbe el monómero líquido, formando un fluido o masa más o menos líquida. El segundo proceso químico, la reacción

de curado, es la reacción de la polimerización del monómero, que implica una reacción de polimerización por adición de tipo radicalario (79). Este proceso se inicia por la liberación de radicales libres a baja temperatura que produce la interacción del BPO del polvo con el DmpT del líquido. Estos radicales inducen la formación de cadenas de PMMA, al unirse al doble enlace de carbono (C=C) del MMA. Estas cadenas poliméricas pueden alcanzar pesos moleculares del orden de 10^5 - 10^6 g/mol o más (75).

La polimerización es una reacción exotérmica en la que va aumentando la temperatura según aumenta la viscosidad y se lleva a cabo la polimerización. Se liberan 52 KJ (13 Kcal) por mol de MMA, equivalente a una producción de calor de $1,4 \times 10^8$ a $1,7 \times 10^8$ J/m³ de cemento (75).

Se han registrado picos de temperatura *in vitro* de 80-90 °C. Los estudios *in vivo* han demostrado temperaturas que oscilan entre 48 y 56 °C pero en tiempos no superiores a dos o tres minutos. Las causas que justifican esta diferencia de temperatura son que el cemento se usa *in vivo* en finas capas de 3-5 mm y que existen estructuras que actúan como disipadores térmicos tales como el hueso y otros tejidos adyacentes, la prótesis y la circulación sanguínea (70,73,80,81).

Al producirse la polimerización, también se produce una contracción de volumen debido a la disminución de la distancia molecular por la creación de cadenas poliméricas. Esta contracción de volumen *in vitro* puede alcanzar el 21% pero *in vivo* oscila entre el 6-7% debido a la absorción de líquidos biológicos (75,82).

1.6.3.1. Fases del proceso de polimerización

Se distinguen cuatro fases en la preparación del cemento:

Fase de mezclado, con una duración de 30 segundos a 1 minuto, se mezcla el componente líquido con el sólido hasta conseguir una mezcla homogénea. Se produce la humectación e inicio de la polimerización. En esta fase el cemento es relativamente líquido, poco viscoso, muy móvil y pegajoso.

Fase de espera, con una duración variable según la marca, en la que aumenta la polimerización, aumentando las cadenas poliméricas y la viscosidad. El cemento sigue siendo pegajoso.

Fase de trabajo, entre 2 y 4 minutos, en la que el cemento deja de estar pegajoso y se puede aplicar. Siguen ampliándose las cadenas poliméricas, y el cemento se torna menos móvil y más viscoso. Empieza a generar calor.

Fase de endurecimiento, oscila entre 1 y 2 minutos. En esta fase el cemento no es móvil, se ha endurecido, ya no se produce crecimiento de las cadenas poliméricas y se alcanza el pico de temperatura de la reacción exotérmica (75).

Las fases antes descritas son muy sensibles a factores ambientales. Las temperaturas bajas durante el almacenamiento y mezclado y la humedad elevada prolongan los tiempos de secado, alargando la duración de las fases de espera, de trabajo y de endurecimiento (70, 83). Otros factores que pueden alterar las características de trabajo son el tipo de esterilización utilizado (por radiación o gas), la secuencia de mezcla de los componentes, el tipo de guantes utilizado, el uso o no de mezcla en vacío y la adición de fármacos (75).

1.6.3.2. Viscosidad

El cemento óseo en su fase líquida se comporta como un fluido no newtoniano, que son aquellos cuya viscosidad varía con la temperatura y con la tensión cortante que se les aplica. En este tipo de fluidos, la viscosidad disminuye a medida que se incrementa la velocidad de cizallamiento o corte, lo que se denomina comportamiento pseudo-plástico o comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento.

La viscosidad de todos los cementos aumenta durante la fase de polimerización al alargarse las cadenas de polímero (84).

1.6.3.3. Tipos de cementos según su viscosidad

El cemento debe ser líquido el tiempo suficiente para poder trabajar con él y poder penetrar en el intersticio del hueso esponjoso logrando micro interbloqueo (70). Los cementos de PMMA se dividen en cementos de baja, media o alta viscosidad.

Los cementos de baja viscosidad son cementos con una fase líquida de larga duración. La mezcla sigue siendo pegajosa durante más de 3-4 minutos. Tienen una fase de trabajo corta y el final de la fase de trabajo y el curado completo no difieren más de 1-2 minutos (73,75).

Los cementos de viscosidad media son cementos con una fase líquida o de humectación más corta que los cementos de alta viscosidad. Generalmente la mezcla no es pegajosa después de 3 minutos. Durante la fase de trabajo la viscosidad sigue siendo más o menos la misma y se incrementa lenta pero continuamente como en los cementos de alta viscosidad. El curado sucede 1,5-2 minutos después del final de la fase de trabajo (73,75).

Finalmente, los cementos de viscosidad alta son cementos con una fase líquida o de humectación corta, en los que además la fase pegajosa es corta. La viscosidad permanece inalterada durante la fase de trabajo y se incrementa lentamente hacia el final de esta fase. Generalmente la fase de trabajo es larga. El curado se produce 1,5-2 minutos después del final de la fase de trabajo (73,75).

1.6.4. Usos clínicos

El cemento PMMA se utiliza en la práctica clínica habitual para la fijación de artroplastias totales o parciales de rodilla, cadera y hombro, para realizar vertebroplastias y cifoplastias,

para rellenar espacios y/o cavidades como en la patología tumoral, en fracturas patológicas, en pseudoartrosis o en procesos sépticos (75,85).

Sus funciones principales son la fijación de la articulación artificial, la fijación del implante en el hueso, la distribución de cargas de la prótesis al hueso y como un transportador de fármacos (*carrier*), sobretodo de antibióticos.

1.6.4.1. Cemento como *carrier* de fármacos

En los años 70, Buchholz y Engelbrecht (86), añadieron antibióticos al cemento óseo con la idea de alcanzar altas concentraciones de antibiótico en el área de implantación y del *locus* infeccioso, evitando altas concentraciones sistémicas. La superficie del cemento actúa como una barrera local a la colonización bacteriana.

La liberación de fármacos del PMMA sigue las leyes de difusión y está influenciada por la penetración de los fluidos disolventes en la matriz del polímero a través de la superficie, de los poros y de las grietas del cemento (87).

Para que un fármaco se pueda añadir al PMMA y pueda eluir debe cumplir una serie de características fisicoquímicas: ser altamente soluble en agua, ser esterilizable mediante radiación (gamma) o gas (óxido de etileno), ser estable térmicamente y químicamente inerte durante la polimerización, tener poca o ninguna influencia en las propiedades mecánicas del cemento, tener un buen patrón de elución del cemento curado y ser estable durante el almacenamiento hasta su uso (88).

La elución de fármacos del cemento óseo presenta un patrón de elución característico en tres fases: una fase exponencial en las primeras 24 horas, una fase decreciente y una fase final de elución baja pero constante (82, 89, 90). La fase exponencial depende el área de difusión, de la superficie de contacto (a mayor superficie, mayor elución), de la porosidad de la mezcla y de la hidrosolubilidad, del tamaño de las partículas y del contenido del fármaco. Este pico de concentración elevada inicial es necesario con el uso de antibióticos para evitar la colonización protésica en los momentos de mayor riesgo (82). La fase de elución constante requiere que los fluidos disolventes penetren en los poros y las grietas de interconexión por lo que esta fase está muy influenciada por la porosidad del cemento y por la composición de éste (91).

Se han añadido diferentes fármacos al cemento óseo: antibióticos como ácido fusídico, amikacina, ampicilina, bacitracina, cefazolina, cefalotina, cefotaxima, cefuroxima, ciprofloxacino, clindamicina, cloxacilina, colisitina, daptomicina, eritromicina, gentamicina, fosfomicina, levofloxacino, meropenem, moxifloxacino, neomicina, ofloxacino, penicilina G, rifampicina, tobramicina, tetraciclina, vancomicina (75, 82, 86, 92–95), antimicóticos como anfotericina B, voriconazol (96–98), quimioterápicos como doxorubicina, cisplatino y metotrexate (99,100) y anestésicos locales como lidocaína, tetracaína, bupivacaína y prilocaína (101).

Las combinaciones comercializadas más comunes de PMMA con antibióticos son el PMMA con sulfato de gentamicina o con tobramicina y vancomicina.

Para la adición manual de fármacos, generalmente antibióticos, es importante que se añadan en forma de polvo al componente en polvo para no alterar la proporción de monómero líquido-polímero en polvo, ya que interferiría en la polimerización y conduciría a la pérdida de la estabilidad mecánica del material. Además no se deben sobrepasar los 4 g de fármaco por 40 g de cemento (10% del peso total) (75,102).

1.6.4.2. Uso de cemento cargado con antibiótico

El uso de cemento óseo cargado con antibiótico (ALBC de sus siglas en inglés *Antibiotic-loaded Bone Cement* o ALAC de sus siglas en inglés *Antibiotic-loaded Acrylic Cement*) para la fijación de los componentes protésicos de una ATR primaria, varía de forma significativa entre los países que disponen de registros de artroplastias, alcanzando valores por encima del 90% en Noruega, Suecia y Reino Unido (103–106). En Cataluña se utiliza el ALBC en alrededor del 30% de ATR (107) y en Australia la tendencia es creciente. En Estados Unidos su uso está menos extendido (105).

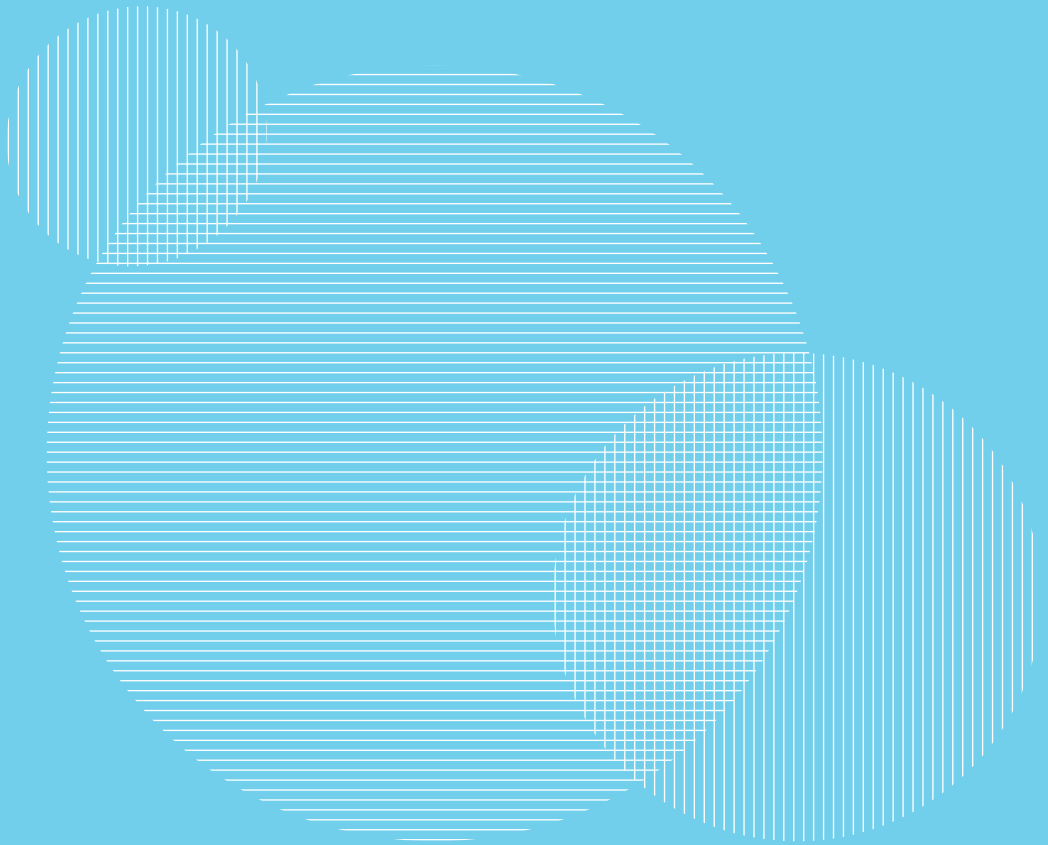
Como ventajas potenciales encontramos la profilaxis de infecciones debido a la dosis elevada de antibiótico a nivel local. Dentro de las posibles desventajas encontramos la posibilidad de pérdida de capacidades mecánicas en ALBC con dosis elevadas de antibiótico (>4 g) como la disminución de la resistencia a la compresión. En dosis bajas se ha descrito la disminución de la resistencia a la tracción (108). Otros factores que preocupan sobre el uso del ALBC es la posible toxicidad sistémica del antibiótico, la posibilidad de alergias al principio activo y/o la aparición de cepas bacterianas resistentes al antibiótico además del incremento de costes al ser el ALBC más caro que el cemento óseo sin fármacos (106,108).

No se han encontrado tasas superiores de aflojamiento por el uso rutinario de ALBC y su uso sugiere un efecto protector contra la infección profunda en artroplastias de cadera, aunque no queda demostrado en las ATR (109).

1.6.5. Normativa para evaluar y registrar los cementos óseos

Existen una serie de requerimientos técnicos en la Comunidad Europea (CE) y según la *Food and Drug Administration* (FDA) para el uso en humanos de los cementos óseos de PMMA. Estos requerimientos están divididos según diferentes propiedades como la trabajabilidad, la composición del polvo y del líquido, los tests mecánicos y la vida útil. Todas estas propiedades están reguladas por diferentes normativas, tanto de la Organización Internacional para la Normalización (ISO de sus siglas en inglés *International Organization for Standardization*) como de la *American Society for Testing and Materials* (ASTM) (ver Tabla 28 y 29 en anexos 1).

Justificación del estudio



2. Justificación del estudio

Actualmente en nuestro centro de trabajo, la *Corporació Sanitària Parc Taulí*, los pacientes que van a ser intervenidos de una ATR siguen una vía clínica rápida o protocolo de recuperación acelerada (*Fast Track*) de aproximadamente 48h desde su ingreso hasta el alta hospitalaria. Se trata de un manejo multimodal e interdisciplinario ya que implica al paciente, a familiares y a diferentes servicios del hospital (Anestesiología, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Enfermería, Fisioterapia y Medicina Física y Rehabilitación).

Esta vía consiste en el ingreso el mismo día de la intervención, una anestesia lo más ajustada posible para acelerar el inicio de la rehabilitación, la supresión de bloqueos motores como el bloqueo del nervio femoral y/o ciático y la sustitución de éstos por la infiltración capsular mediante un anestésico local (LIA). Además, se retira la isquemia antes del cierre para mejorar la hemostasia, se colocan vendajes ligeros para facilitar la movilización precoz y se inicia la movilización y la sedestación dentro de las primeras 12 horas posteriores a la intervención. A las 24 horas de la implantación de la ATR los pacientes inician la deambulaci3n asistida y los ejercicios de movilización activa de la rodilla y a las 48 horas suben y bajan escaleras previo al alta hospitalaria, siempre y cuando no aparezcan complicaciones postoperatorias. Para poder llevar a cabo este protocolo es muy importante el manejo correcto del dolor postoperatorio, para poder iniciar una movilización y rehabilitaci3n precoz y no prolongar el tiempo de ingreso con el coste sobreañadido que esto implica.

El dolor post ATR generalmente es moderado o severo y puede ser de difícil control (37), especialmente durante los tres primeros días (72 horas). Además, aproximadamente la mitad de los pacientes post ATR presentan dolor extremo inmediatamente después de la cirugía (38). Actualmente, para el manejo de este dolor postquirúrgico, no existe un *gold standard* (37,42–46), dado que se pueden administrar analgésicos a través de diferentes vías aunque ninguna de las vías es ideal dado que las reacciones adversas son frecuentes y pueden surgir complicaciones (101).

Un sistema ideal de administraci3n de analgésicos debería poder proporcionar dosis terapéuticas, no tóxicas, en el sitio quirúrgico, especialmente durante las primeras 72 horas.

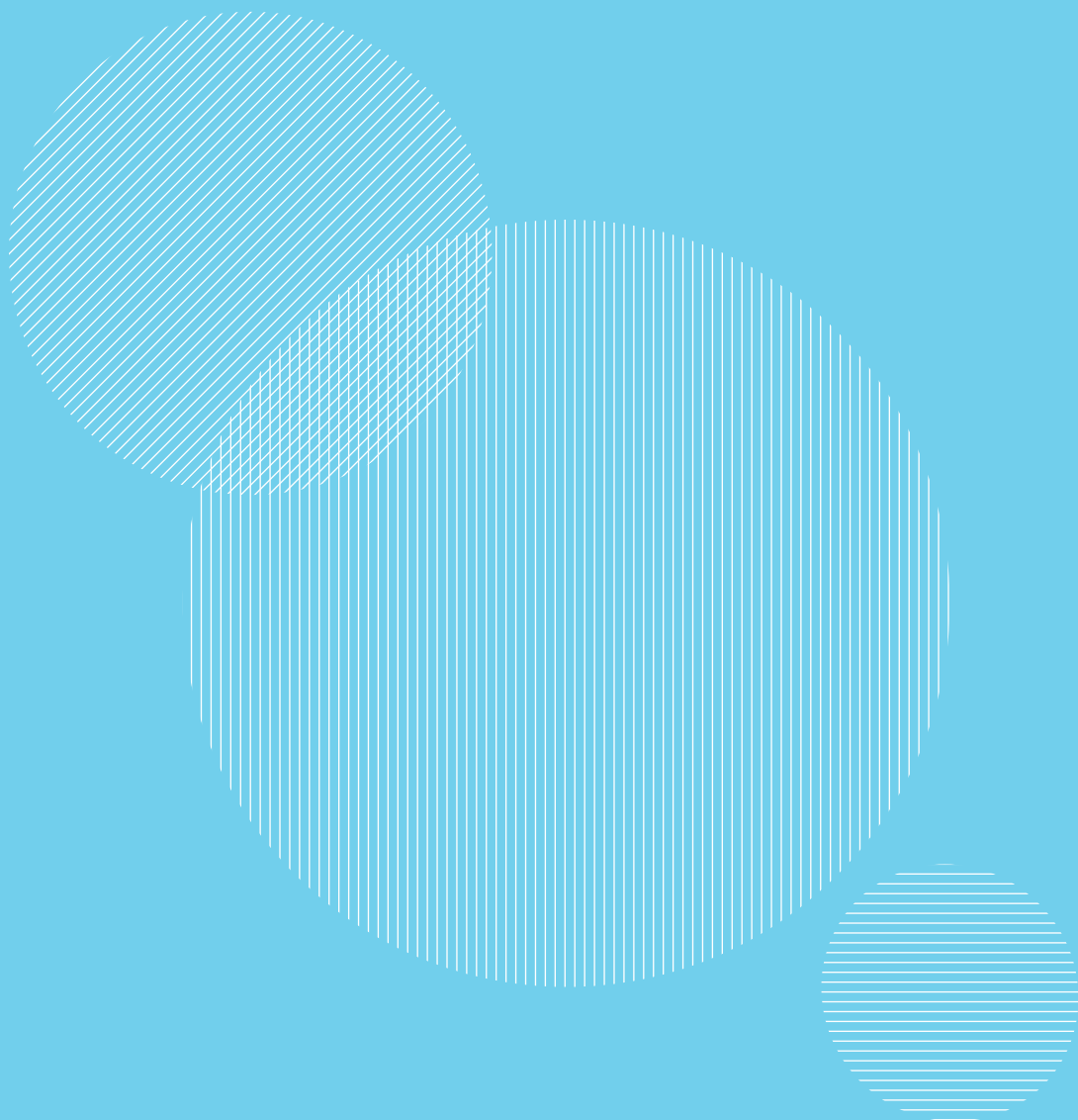
El uso del cemento óseo como *carrier* de anestésicos locales podría proporcionar un alivio del dolor en el sitio quirúrgico, evitando las complicaciones asociadas a otras técnicas como los bloqueos locorreionales, sobretodo durante los tres primeros días post ATR.

El cemento óseo que utilizamos en la actualidad en nuestro centro para la fijación de los componentes protésicos, es un cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) con gentamicina como antibiótico (ALBC). Este cemento óseo tiene la función de fijación de los componentes protésicos y contiene gentamicina para intentar disminuir la tasa de infección tras la implantación de una ATR.

Basándonos en los principios de la LIA para el manejo del dolor postoperatorio agudo, en la existencia del dolor óseo derivado de los cortes que realizamos para la implantación de la ATR y en el hecho de que en nuestro medio la gran mayoría de ATR son cementadas, nos hemos planteado la posibilidad de añadir un anestésico local al cemento, dadas las propiedades conocidas del PMMA como transportador o *carrier* de fármacos, y que el cemento está en contacto con el periostio y la médula ósea. El objetivo es intentar conseguir un mejor control del dolor postoperatorio y valorar si la adición de estos anestésicos locales altera o no la elución de la gentamicina presente en la formulación del cemento.

Para poder analizar estas variables, es necesario realizar un estudio *in vitro* para estudiar la elución de los fármacos, así como las propiedades de trabajabilidad de este cemento, para en un futuro poder ser usado en la práctica clínica diaria y así poder mejorar el control del DAP, especialmente durante las primeras 72 horas.

Hipótesis y Objetivos



3. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

La adición de AL al cemento óseo de PMMA con antibiótico es viable porque permite la elución del AL, no altera la elución del antibiótico y no afecta a las propiedades de trabajabilidad del cemento.

Para contrastar nuestra hipótesis, nos hemos planteado dos estudios: por un lado, un estudio de elución del antibiótico (gentamicina) y del AL (lidocaína y bupivacaína) en el cemento óseo de PMMA; por otro lado, un estudio de las propiedades de trabajabilidad del cemento óseo con antibiótico, añadiendo o no AL.

3.1.1. Estudio de elución

H0: La adición de anestésicos locales (lidocaína y/o bupivacaína) en el componente en polvo del cemento óseo no permite la elución del anestésico local a un medio líquido y altera la elución de la gentamicina.

H1: La adición de anestésicos locales (lidocaína y/o bupivacaína) en el componente en polvo del cemento óseo permite la elución del anestésico local a un medio líquido y no altera la elución de la gentamicina.

3.1.2. Estudio de trabajabilidad

H0: La adición de anestésicos locales (lidocaína y/o bupivacaína) en el componente en polvo del cemento óseo altera las propiedades de trabajabilidad: tiempo pastoso, temperatura máxima, temperatura de fraguado y tiempo de fraguado.

H1: La adición de anestésicos locales (lidocaína y/o bupivacaína) en el componente en polvo del cemento óseo no altera las propiedades de trabajabilidad: tiempo pastoso, temperatura máxima, temperatura de fraguado y tiempo de fraguado.

3.2. Objetivos

3.2.1. Primario

Determinar la elución de gentamicina, lidocaína y bupivacaína del cemento óseo a una solución de tampón fosfato salino en diferentes puntos de corte temporales y analizar si la adición de estos anestésicos locales modifica el patrón de elución de la gentamicina.

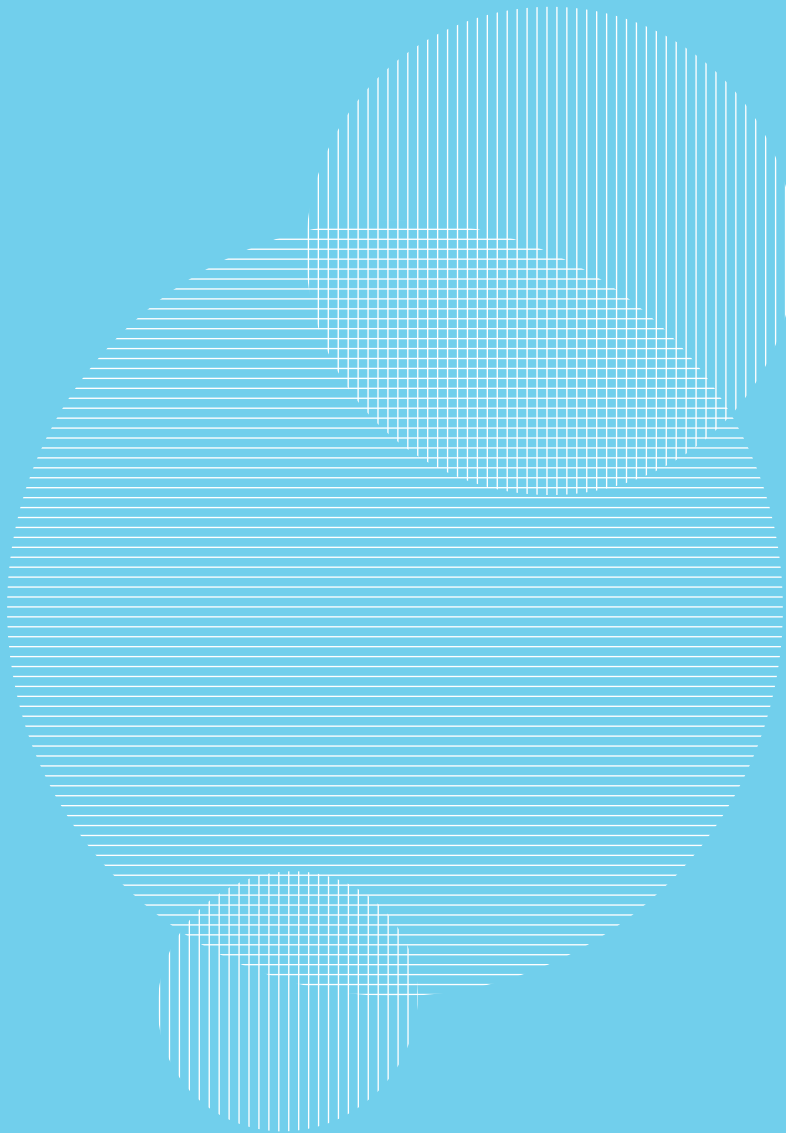
3.2.2. Secundarios

Analizar si la adición de anestésicos locales al componente en polvo del cemento óseo altera las propiedades de trabajabilidad y curado del cemento óseo con gentamicina.

Para poder analizar la trabajabilidad y curado del cemento óseo se ha dividido este objetivo en cuatro subapartados siguiendo la normativa vigente:

- Determinar el tiempo pastoso de las diferentes formulaciones y comparar el tiempo pastoso entre las diferentes formulaciones y el grupo control.
- Determinar la temperatura máxima del proceso de curado de las diferentes formulaciones y comparar la temperatura máxima entre las diferentes formulaciones y el grupo control.
- Determinar la temperatura de fraguado de las diferentes formulaciones y comparar la temperatura de fraguado entre las diferentes formulaciones y el grupo control.
- Determinar el tiempo de fraguado de las diferentes formulaciones y comparar el tiempo de fraguado entre las diferentes formulaciones y el grupo control.

Material y métodos



4. Material y Métodos

4.1. Diseño del estudio

Para poder contrastar la hipótesis y cumplir los objetivos de este estudio, se ha realizado un estudio experimental *in vitro* para analizar la elución de la gentamicina y los anestésicos locales así como las propiedades de trabajabilidad del cemento de PMMA siguiendo la regulación de la Comunidad Europea y de la FDA (de sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) sobre cementos de PMMA (ver Tabla 28 y 29 en anexos 1).

Este estudio se ha dividido en dos subestudios:

- Estudio de elución de anestésicos y gentamicina en solución de tampón fosfato salino (PBS de sus siglas en inglés *phosphate buffered saline*) criopreservado. Además del estudio de elución de los fármacos antes descritos se ha realizado, de forma paralela, la validación de la concentración de anestésicos en muestras congeladas.
- Estudio de las propiedades de trabajabilidad del cemento de PMMA con gentamicina mezclado con anestésicos locales, que incluye: el estudio del tiempo pastoso (t_d), el estudio de temperatura máxima (T_{max}), el estudio de tiempo de fraguado (t_f) y de temperatura de fraguado (T_f).

La figura 3 (ver página siguiente) muestra el diagrama del estudio.

4.2. Normativa

El estudio ha sido llevado a cabo siguiendo la normativa del estándar internacional *ISO 5833:2002 Implants for surgery-Acrylic resin cements* (110) y del *Standard Specification for Acrylic Bone Cement ASTM F451-16* (111).

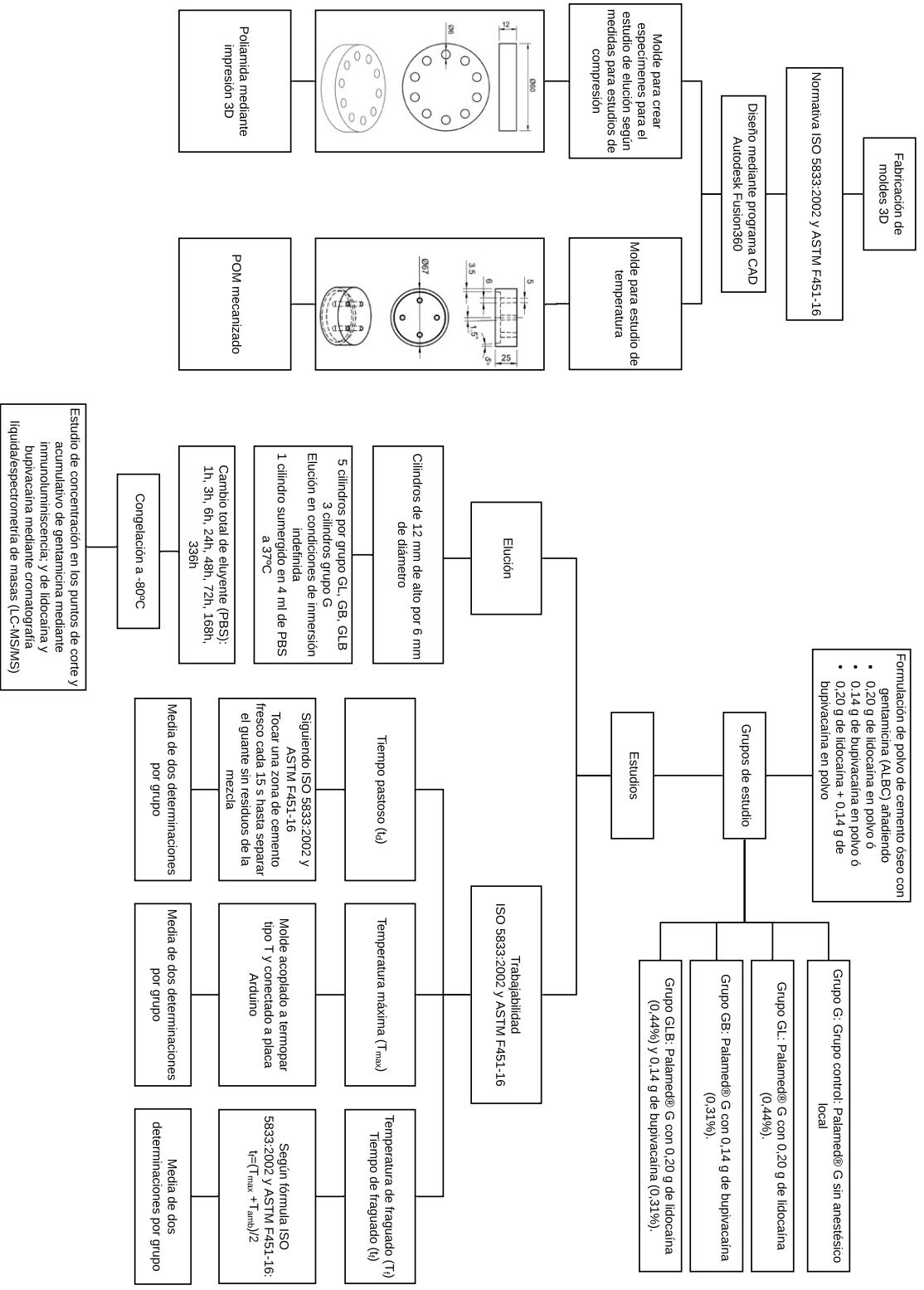


Figura 3. Diagrama del estudio

4.3. Consideraciones éticas

Este estudio ha contado con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (Barcelona) con referencia 2017620 (ver Anexo 2).

4.4. Diseño y creación de los moldes

Para la creación de los especímenes de los diferentes estudios se utilizaron unos moldes diseñados utilizando el programa de diseño CAD Autodesk Fusion 360.

Para el estudio de elución se crearon unos moldes respetando la geometría indicada en el anexo E de la ISO 5833:2002. El molde tenía un diámetro de 60 mm y una altura de 12 mm, y contenía 10 agujeros de 6 mm de diámetro. Además del molde para crear los cilindros, se fabricaron dos tapas de 60 mm de diámetro y 10 mm de altura para poder comprimir el molde. Estos moldes se fabricaron mediante impresión 3D en poliamida blanca (Avinent, Santpedor, España). Con estos moldes se crearon unos cilindros de 6 mm de diámetro y 12 mm alto de cemento óseo.

La figura 4 muestra el esquema acotado del molde y de los especímenes así como el diseño 3D de los moldes para el estudio de elución.

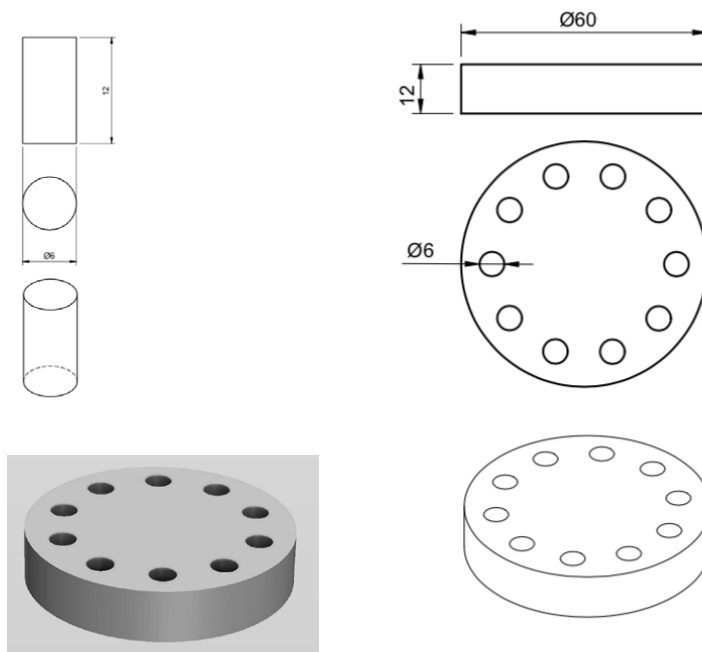


Figura 4. Esquema y Diseño 3D de los moldes para el estudio de elución.
Las medidas se expresan en mm.

Para determinar la temperatura dentro del estudio de trabajabilidad, se fabricaron unos moldes respetando la geometría indicada en el anexo C de la ISO 5833:2002. El molde tenía un diámetro exterior de 76 mm y uno interior de 68 mm, una altura exterior de 30 mm y una interior de 20 mm, además de un canal para el paso del sensor de temperatura o termopar en el centro de la base. Además del molde se fabricó un émbolo de 67 mm de diámetro exterior y 60 mm de diámetro interior con una altura externa de 25 mm con cuatro orificios para facilitar la salida del exceso de cemento y una altura interna de 6 mm (ver figura 5). Estos moldes se fabricaron en polioximetileno (POM) mecanizado (RicoH España S.L.U., Sant Cugat del Vallès, España) La elección del material para el molde se basó en el hecho de que el POM es de fácil mecanización y se caracteriza por su alta resistencia mecánica, a la vez que a la abrasión, a la compresión y al calor, además de ser uno de los materiales indicados en la ISO (112).

La figura 5 muestra el esquema acotado del molde y del émbolo de los moldes para los estudios de temperatura.

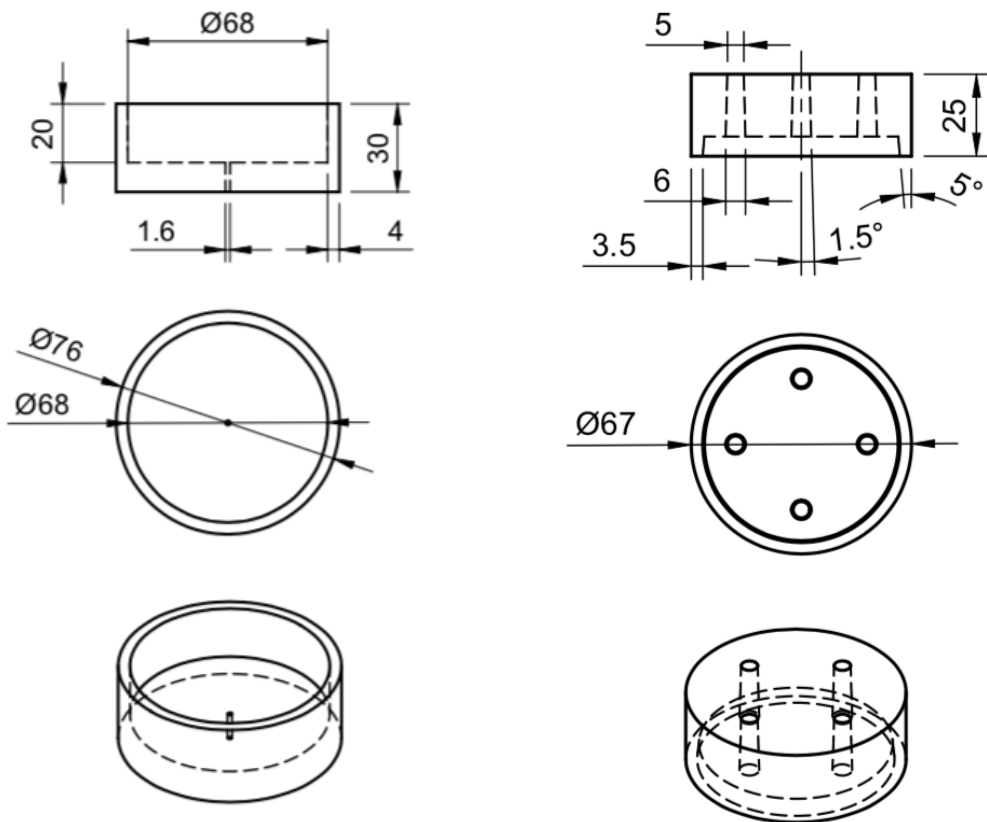


Figura 5. Esquema y diseño 3D de los moldes para el estudio de T_{max} y t_r . Las medidas se expresan en mm.

4.5. Cemento óseo/PMMA

El cemento acrílico PMMA utilizado en este estudio ha sido Palacos® MV+G (= Palamed® G) (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania). Con una formulación que incluye 1,25% de sulfato de gentamicina en el polvo, correspondiente a 0,55 g de gentamicina base (1,2%) en 44,92 g de polímero en polvo radiopaco.

El lote de cemento utilizado ha sido el 91324802.

Palamed® G es un cemento óseo radiopaco de fraguado rápido compuesto de polimetilmetacrilato. Contiene el antibiótico aminoglucósido gentamicina, en forma de sulfato de gentamicina para proteger de la infección por microbios sensibles a la gentamicina. Contiene dióxido de circonio como medio de contraste radiológico y se ha coloreado con clorofila (E141) para facilitar la visibilidad en el campo quirúrgico.

Como otros cementos óseos comercializados, Palamed® G es una mezcla de dos componentes, uno líquido, el monómero, y uno en polvo, el polímero.

La composición del cemento óseo utilizado en este estudio se desglosa en la Tabla 4 (73,113,114).

Tabla 4. Composición de Palacos® MV+G (= Palamed® G).

Palacos® MV+G (= Palamed® G)			
Polímero en polvo (44,92 g)		Monómero líquido (18,78 g; 20 ml)	
Sulfato de gentamicina	0,92 g (2,0%) (=0,55 g gentamicina base 1,2%)	Metilmetacrilato (MMA)	18,40 g (19,57 ml) (98,0%)
Poli(metil acrilato, metacrilato de metilo) MMA-MA copolímero	38,28 g (85,3%)	N,N-dimetil-p-toluidina (DmpT)	0,38 g (=0,43 ml) (2,0%)
Dióxido de circonio (ZiO₂)	5,28 g (11,8%)	Hidroquinona	≈60 ppm
Peróxido de benzoilo (BPO)	0,44 g (0,9%)	Colorante E141 (clorofila)	0,0004 g
Colorante E141 (clorofila)	0,008 g		

Palamed® G es un cemento óseo de viscosidad media con una temperatura de fraguado (T_f) de aproximadamente 64 °C, según estándar ISO 5833:2002 tiene un módulo de flexión de 2516 MPa, una resistencia a la flexión de 80,1 MPa y una resistencia a la compresión de 89,3 MPa (73).

El cemento en polvo y los envoltorios están esterilizados por gasificación con óxido de etileno. La esterilización del monómero líquido se produce por filtración.

4.6. Anestésicos

Los anestésicos utilizados en este estudio han sido el hidrocloreto de lidocaína ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), por ser un AL de vida media corta, y el hidrocloreto de bupivacaína ($C_{18}H_{29}ClN_2O$) (FAGRON IBERICA S.A.U., Terrassa, España) como anestésico de vida media más larga además de por la alta resistencia térmica de ambos (64,68).

Ambos anestésicos se han utilizado en forma sólida como polvo cristalino blanco. Ambos son solubles en agua y fácilmente solubles en alcohol.

4.7. Ubicación, condiciones de laboratorio y conservación de los componentes

El estudio ha sido llevado a cabo en las instalaciones del laboratorio de investigación del *Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT* en unas condiciones de temperatura (23 ± 1 °C) y humedad relativa ($50\pm 10\%$) controladas tal como indican las normativas ISO 5833:2002 y ASTM F451-16.

Todos los componentes se aclimataron a 23 ± 1 °C, 7 días antes de realizar el experimento.

4.8. Grupos de estudio

Los grupos de estudio para los estudios de elución y trabajabilidad han sido:

- Grupo G: se ha utilizado la dosificación habitual de 44,92 g de cemento en polvo con 0,55 g de gentamicina base (1,2%) (Palamed® G) sin anestésico como grupo control.
- Grupo GL: 44,92 g de cemento en polvo con 0,55 g de gentamicina base (1,2%) (Palamed® G) con 0,20 g de lidocaína (0,44%).
- Grupo GB: 44,92 g de cemento en polvo con 0,55 g de gentamicina base (1,2%) (Palamed® G) con 0,14 g de bupivacaína (0,31%).
- Grupo GLB: 44,92 g de cemento en polvo con 0,55 g de gentamicina base (1,2%) (Palamed® G) con 0,20 g de lidocaína (0,44%) y 0,14 g de bupivacaína (0,31%).

4.9. Mezcla

Las dosis de anestésicos locales utilizadas para la mezcla, según el grupo de estudio, han sido:

- 0,20 g de Lidocaína HCl por cada sobre de 40 g de Palamed® G en los grupos GL y GB, en base a la estimación habitual de 3 mg/kg para un paciente de peso medio de 70 kg, además la dosis de 0,20 g es una cantidad usada habitualmente en bloqueos anestésicos (67).
- 0,14 g de Bupivacaína HCl por cada sobre de 40 g de Palamed® G en los grupos GB y GLB, en base a la estimación habitual de 2 mg/kg para un paciente de peso medio de 70 kg, además la dosis de 0,14 g es una cantidad usada habitualmente en bloqueos anestésicos (115).

4.9.1. Material necesario

- Balanza analítica de precisión (XT-120A, Precisa Gravimetrics AG, Dietikon, Switzerland) con una precisión de 0,0001 g.
- Bol y espátula (Zimmer, Warsaw, U.S.A.) para la mezcla de componentes y preparación del cemento óseo.
- Palacos® MV+G (= Palamed® G) (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania).
- Hidrocloruro de lidocaína ($C_{14}H_{23}ClN_2O$) e hidrocloruro de bupivacaína ($C_{18}H_{29}ClN_2O$) (FAGRON IBERICA S.A.U., Terrassa, España).
- Cronómetro con una sensibilidad de 0,01 segundos.

4.9.2. Procedimiento

Para llevar a cabo la mezcla, se siguieron las normas del fabricante y los estándares internacionales ISO 5833:2002 y ASTM F451-16.

La mezcla se preparó manualmente.

Para la preparación se pesaron y prepararon los anestésicos locales, lidocaína y bupivacaína, con la balanza analítica de precisión.

Primero se realizó la mezcla del polímero en polvo con los anestésicos en polvo, según el grupo de estudio, en un bol, moviendo la espátula en sentido horario con una frecuencia constante durante al menos 1 minuto. Posteriormente se añadió la mezcla en polvo al monómero líquido removiendo con una espátula, mediante giros en sentido horario de frecuencia constante, durante 30 segundos. Al poner en contacto los componentes en polvo y líquido, se inició un cronómetro para medir los tiempos.

Siguiendo las indicaciones del fabricante y teniendo en cuenta las condiciones del laboratorio, a 23 °C y con una humedad relativa del 50%, se esperó 60 segundos para iniciar la manipulación (ver figura 6) (116).

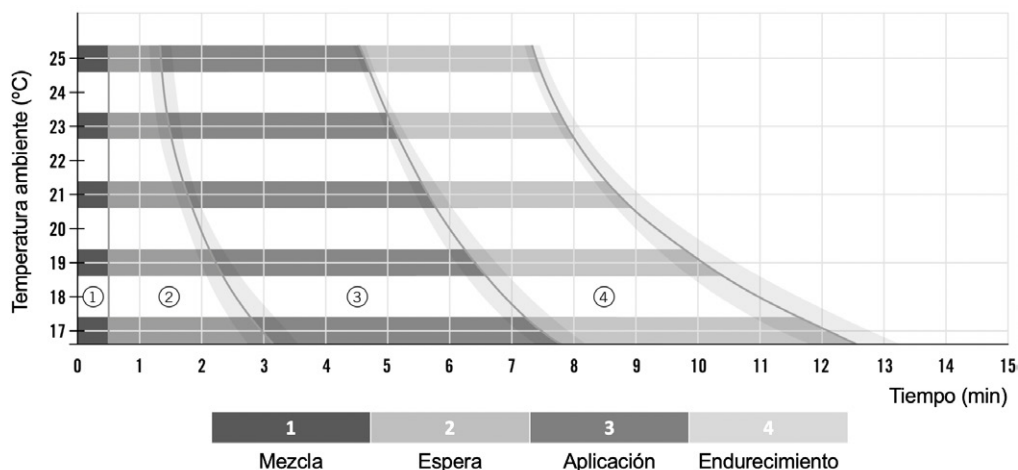


Figura 6. Gráfico de tiempos de trabajo para mezcla manual del cemento óseo Palamed® G no enfriado previamente.

Adaptado de las instrucciones del fabricante.

4.10. Estudio de elución

Elución, tal como lo define la Real Academia de la Lengua Española, proviene del verbo eluir y consiste en extraer, mediante un líquido apropiado, una sustancia de un medio sólido que la ha absorbido (117).

4.10.1. Material necesario

- Bol y espátula (Zimmer, Warsaw, Estados Unidos) para la mezcla de componentes y preparación del cemento óseo.
- Palacos® MV+G (= Palamed® G) (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania).
- Hidrocloruro de lidocaína ($C_{14}H_{23}ClN_2O$) e hidrocloruro de bupivacaína ($C_{18}H_{29}ClN_2O$) (FAGRON IBERICA S.A.U., Terrassa, España).
- Moldes de poliamida (Avinent, Santpedor, España).

- Balanza analítica de precisión (Precisión 0,0001 g, XT-120A, Precisa Gravimetrics AG, Dietikon, Suiza).
 - Mordaza.
- Botador de 5 mm de vanadio.
- Martillo.
- Papel de lija nº 00 (Grano 150).
- Pie de rey electrónico (Ratio 6369H15).
- Pipeta de precisión.
- Crioiales de 5 ml.
- Solución de tampón fosfato salino o buffer fosfato salino (PBS). Se trata de una solución acuosa y salina que contiene cloruro sódico, fosfato sódico, cloruro de potasio y fosfato de potasio. Su osmolaridad y concentración de iones (Cl^- , Na^+ y K^+) es muy semejante a la del líquido extracelular de los mamíferos. Se trata de una solución isotónica, no es tóxica para las células de los mamíferos y su pH es de 7,4. En la Tabla 5 se especifica la composición del PBS.

Tabla 5. Composición de la solución de PBS en mmol/l y en g/l

Reactivo	Concentración mmol/l o mM	Concentración g/l
Cloruro de sodio (NaCl)	137	8
Cloruro de potasio (KCl)	2,7	0,2
Fosfato de sodio Na_2HPO_4)	10	1,44
Fosfato de potasio dibásico (KH_2PO_4)	1,8	0,24

La solución de PBS se prepara disolviendo las sales en 800 ml de agua destilada. Se ajusta el pH a 7,4 con HCl, posteriormente se añade agua destilada hasta alcanzar un volumen total de 1 litro. La solución resultante PBS 1x debería tener una concentración final de 10 mM PO_4^{3-} , 137 mM NaCl y 2,7 mM KCl (118).

- Estufa a 37 °C (JP Selecta, S.A. Abrera, Barcelona, España)
- Congelador a -80 °C. NU-9668E (NuAire, Plymouth, Estados Unidos)
- Inmunoluminiscencia (ADVIA Centaur, Siemens Healthcare S.L., Madrid, España)
- Cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC-MS/MS, Agilent, Santa Clara, Estados Unidos).

4.10.2. Procedimiento

Para crear los especímenes de 6 mm x 12 mm para la realización del estudio de elución, se introdujo la mezcla de cemento con anestésico, en función del grupo de estudio, en los orificios del molde sobrellenando ligeramente cada una de las cavidades 60 segundos después del fin de la mezcla. A continuación se colocaron las tapas superior e inferior y se presurizó mediante la mordaza.

Pasados 30 minutos, se abrió la mordaza, se retiraron las tapas y se extrajeron los cilindros con la ayuda del botador de vanadio y un martillo.

De esta forma se obtuvieron 10 cilindros por molde de 6 mm de diámetro por 12 mm de alto.

Para la selección de los especímenes se descartaron los especímenes que presentaban defectos visuales en su superficie. Se pesaron, utilizando la balanza analítica de precisión, y se midieron con el pie de rey electrónico. Si presentaban bordes puntiagudos, se limaron mediante el papel de lija.

Una vez seleccionados los 5 especímenes más homogéneos de cada grupo con anestésico (GL, GB, GLB) y los 3 especímenes más homogéneos del grupo de control (G) (con una diferencia de peso de $<0,0030$ g y una diferencia de volumen <25 mm³), se colocaron en crioviales de 5 ml inmersos en 4 ml de solución de PBS pipeteados con una pipeta de precisión.

A continuación se introdujeron los crioviales en una estufa a 37 °C en ausencia de luz.

Se establecieron los siguientes intervalos de tiempo para la extracción de la solución de PBS de los crioviales para su análisis posterior: 1h, 3h, 6h, 24h, 48h, 72h, 168h (7 días) y 336h (14 días).

En cada uno de los intervalos de tiempo, se extrajo la totalidad de la solución de PBS en la que estaban sumergidos cada cilindro, colocándola en un nuevo criovial y congelándola a -80 °C y se rellenó de nuevo con 4 ml de PBS el criovial que contenía el espécimen y se volvió a introducir el criovial en la estufa hasta el siguiente punto de corte. Cada uno de los crioviales se etiquetó para su correcta identificación. Las muestras de PBS se mantuvieron congeladas a -80 °C hasta su análisis.

De forma paralela, para valorar si la concentración de anestésicos locales variaba con los cambios de temperatura (+37 °C a -80 °C) se prepararon:

- Una dilución de lidocaína en PBS al 5% (200 mg en 4 ml de PBS) mantenida en la estufa a 37 °C.
- Una dilución de lidocaína en PBS al 5% (200 mg en 4 ml de PBS) congelada a -80 °C.

- Dada la baja solubilidad de la bupivacaína en PBS, se preparó una dilución de bupivacaína en agua bidestilada, al 0,45% (18 mg en 4 ml de agua bidestilada) mantenida en la estufa a 37 °C.
- Una dilución de bupivacaína en agua bidestilada al 0,45% (18 mg en 4 ml de agua bidestilada) congelada a -80 °C.

A los 7 días se analizaron las muestras conservadas a 37 °C y a -80 °C y se compararon las concentraciones de los anestésicos.

Todas las muestras congeladas se trasladaron en nieve carbónica a un laboratorio externo (Reference Laboratory S.A., Hospitalet de Llobregat, España) y se realizó la determinación de la concentración de gentamicina mediante inmunoluminiscencia y la concentración de lidocaína y bupivacaína mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC-MS/MS).

Los resultados del estudio de elución se expresan como concentración media (en µg/ml y en µg/ml/h) y desviación estándar así como el porcentaje de elución de lidocaína, bupivacaína o gentamicina de cada punto temporal de cada uno de los grupos de estudio.

Los resultados de la validación de la concentración de anestésicos locales se expresan como diferencia de concentración en µg/ml entre el la muestra congelada y la muestra mantenida en estufa.

4.11. Estudio de trabajabilidad

El estudio de las propiedades de trabajabilidad del cemento PMMA con anestésicos locales incluye el estudio del tiempo pastoso (t_d), el estudio de temperatura máxima (T_{max}), el estudio de temperatura de fraguado (T_f) y de tiempo de fraguado (t_f).

4.11.1. Tiempo pastoso (t_d)

Se define como tiempo pastoso (t_d de sus siglas en inglés *doughing time*) como el tiempo transcurrido entre el inicio de la mezcla y el momento en que un guante se separa de la mezcla limpio y sin residuos (110,111).

4.11.1.1. Material necesario

- Bol y espátula (Zimmer, Warsaw, U.S.A.) para la mezcla de componentes y preparación del cemento óseo.
- Palacos® MV+G (= Palamed® G) (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania).

- Hidrocloruro de lidocaína (C₁₄H₂₃ClN₂O) e hidrocloruro de bupivacaína (C₁₈H₂₉ClN₂O) (FAGRON IBERICA S.A.U., Terrassa, España).
- Cronómetro con sensibilidad 0,01 segundos.
- Guantes de látex estéril sin polvo (Naturflex®, Bimedica, Molins de Rei, España).

4.11.1.2. Procedimiento

Siguiendo las instrucciones del fabricante, aproximadamente 60 segundos después de mezclar todo el polvo y el líquido de una unidad, y siguiendo el anexo B de la ISO 5833:2002 y el punto 7.5 de la normativa ASTM F451-16, se procedió a tocar la superficie de la mezcla a intervalos regulares de 15 segundos.

Para ello se utilizaron los guantes de látex estéril sin polvo y para cada contacto con la mezcla se utilizó una parte limpia del guante. Entre contactos, se procedió a remover la mezcla para exponer material fresco para cada sondeo.

Esta determinación se repitió en dos unidades distintas de cemento óseo para cada grupo.

Siguiendo las especificaciones de la norma ISO 5833:2002, si se constataba una diferencia de t_d de más de 30 segundos, debió repetirse la determinación en dos unidades de cemento adicionales.

Los resultados se expresaron como el tiempo pastoso (t_p) promedio y la desviación estándar de las pruebas de cada grupo.

4.11.2. Temperatura máxima (T_{max}), temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f)

4.11.2.1. Definiciones

4.11.2.1.1. Temperatura máxima (T_{max})

Se define la temperatura máxima (T_{max}) como la temperatura máxima que alcanza la mezcla debido al autocurado de ésta en un molde estándar (110,111).

4.11.2.1.2. Temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f)

La temperatura de fraguado (T_f) es el valor medio de la diferencia de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura máxima medida. Según la ISO 5833 en el punto C.5.2 del anexo C y el punto 7.7 de la normativa ASTM F451-16, para el cálculo de la temperatura de fraguado (T_f) se utiliza la fórmula (110,111):

$$T_f = (T_{max} + T_{amb}) / 2$$

Dónde:

T_f =Temperatura de fraguado

T_{max} =Temperatura máxima (°C)

T_{amb} =temperatura ambiente medida

El tiempo de fraguado (t_f) según la ISO 5833 en el punto C.5.2 del anexo C y el punto 7.7 de la normativa ASTM F451-16, es el tiempo en el que se alcanza la temperatura de fraguado (T_f) (110,111).

Para el cálculo del t_f se registra el valor del tiempo de fraguado a los 5 segundos más cercanos a la T_f . Se debe calcular el valor promedio de las determinaciones y redondear el resultado a los 15 segundos más cercanos y expresar esto como el tiempo de fraguado.

4.11.2.2. Material necesario

- Termopar tipo T calibrado de 1 mm de diámetro (Labfacility Ltd., West Sussex, United Kingdom) con un límite de error de 0,5 °C.
 - Un termopar o termocupla (del inglés *thermocouple*) es un sensor para medir la temperatura formado por la unión de dos metales distintos unidos en un extremo. Cuando la unión de los dos metales se calienta o enfría, se genera un voltaje pequeño (efecto Seebeck) del orden de los milivolts que es proporcional a la temperatura.
 - En nuestro estudio se ha utilizado un termopar tipo T (cobre/constantán) calibrado de 1 mm de diámetro con un rango de utilización de -200 a +260 °C. Este termopar es resistente a atmósferas húmedas, reductoras y oxidantes con un límite de error de 0,5 °C (ver anexo 3: calibración de los termopares)
- Placa Arduino (ELEGOO UNO R3 Board ATmega328P ATMEGA16U2, Elegoo Inc. Shenzhen, China).
 - Arduino es una plataforma electrónica de código abierto (*open-source*), basada en *hardware* (placa con un microcontrolador Atmel) y un entorno de desarrollo (*software*) fáciles de usar. El microcontrolador posee una interfaz de entrada y una interfaz de salida (119). Esta plataforma fue diseñada para facilitar el uso de la electrónica en proyectos multidisciplinarios.
 - En nuestro proyecto el termopar estaba conectado a una placa Arduino a través de un amplificador de termopar universal Adafruit MAX31856 siguiendo las indicaciones del fabricante Adafruit. A su vez, se instaló en los ordenadores la librería del amplificador (Adafruit MAX31856 library) y se adaptó el código demo para registrar los datos de temperatura, en grados centígrados, a intervalos de 1 segundo con el termopar tipo T (120).

- Amplificador de termopar universal Adafruit MAX31856 (Adafruit Industries, New York City, Estados Unidos).
- Balanza analítica de precisión (Precisión 0,0001 g, XT-120A, Precisa Gravimetrics AG, Dietikon, Suiza).
- Bol y espátula (Zimmer, Warsaw, Estados Unidos) para la mezcla de componentes y preparación del cemento óseo.
- Mordaza.
- Palacos® MV+G (= Palamed® G) (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania).
- Hidrocloruro de lidocaína (C₁₄H₂₃ClN₂O) e hidrocloruro de bupivacaína (C₁₈H₂₉ClN₂O) (FAGRON IBERICA S.A.U., Terrassa, España).
- Cronómetro con sensibilidad 0,01 segundos.

Moldes de polioximetileno (POM) (Ricoh España S.L.U., Sant Cugat del Vallès, España) para los estudios de T_{max} y T_f .

4.11.3. Temperatura máxima (T_{max})

4.11.3.1. Procedimiento

Para la realización de este estudio se utilizaron los moldes de polioximetileno (POM) (ver figura 5). Tal como describe la ISO 5833:2002 en el anexo C y la ASTM F451-1 en el punto 7.6, a la base de los moldes descritos se les acopló el termopar tipo T de 1 mm de diámetro, colocado en el centro del molde, a una altura de 3 mm dentro de la cavidad.

Pasados 60 segundos aproximadamente desde de la finalización de la mezcla, se colocaron aproximadamente 25 g de la ésta en el molde, se colocó el émbolo y se fijó con la mordaza para crear un espécimen de 6 mm de alto y de 60 mm de diámetro, retirando el exceso de material que protruía por los orificios del émbolo creados para tal fin.

Se registró la temperatura desde la colocación de la mezcla en el molde de POM hasta observar el enfriamiento de ésta y este registro se volcó en una hoja de cálculo para su posterior análisis.

Este estudio se realizó en dos unidades de cada grupo de estudio

Si se constataba una diferencia de temperatura máxima mayor a 5 °C entre las dos unidades, se repitió la determinación en dos unidades de cemento más.

4.11.4. Tiempo de fraguado (t_f)

4.11.4.1. Procedimiento

El tiempo de fraguado (t_f) se estableció a partir del registro de temperatura en función del tiempo, buscando el intervalo de tiempo en el que se alcanza la T_f , según la fórmula

$$T_f = (T_{\max} + T_{\text{amb}}) / 2$$

Se realizaron dos determinaciones del tiempo de fraguado por cada grupo.

Si el tiempo de fraguado de las dos determinaciones difería en más de 1 minuto el uno del otro se repitió la prueba en dos unidades adicionales.

Los resultados del estudio temperatura máxima (T_{\max}), temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f) se expresaron como T_{\max} , T_f y t_f de las dos muestras analizadas por grupo así como la media de cada grupo y se hizo la representación gráfica siguiendo la referencia del estándar ASTM F451-16 (ver figura 7) (111).

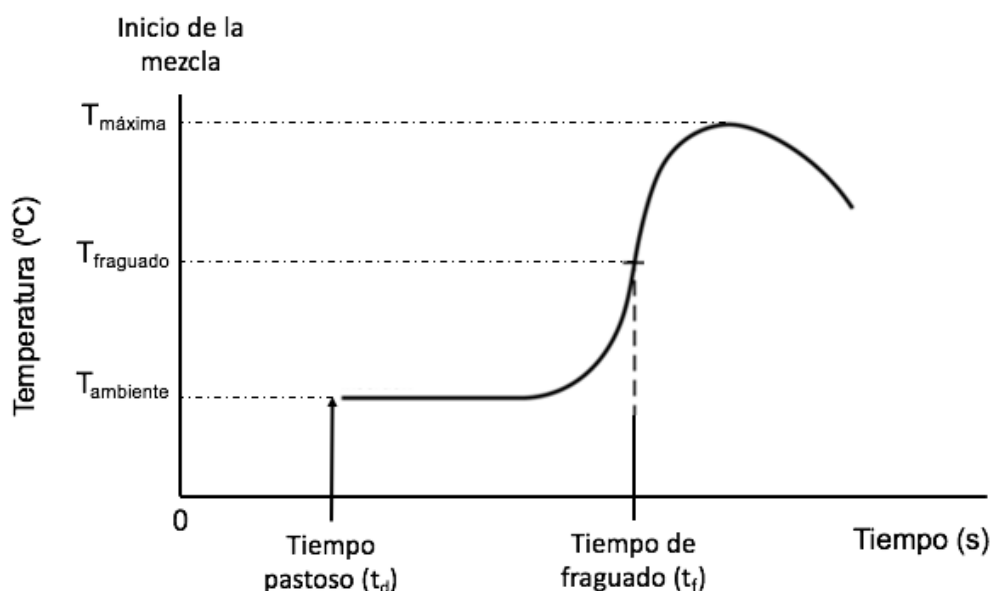


Figura 7. Adaptación del modelo de la representación gráfica de la ASTM F451-16 para determinación de la T_{\max} , T_f y t_f .

4.12. Control de calidad

Los equipos utilizados en este estudio experimental fueron calibrados y controlados antes de su uso con el fin de que los resultados obtenidos fueran reproducibles al repetir los ensayos en las mismas condiciones. Los métodos de estudio usados están bien establecidos y las posibles modificaciones se han realizado siguiendo las diferentes normas internacionales de la American Society for Testing and Material (ASTM) y la International Organization for Standardization (ISO).

4.13. Análisis de datos estadísticos

Los datos recogidos se introdujeron en una base de datos diseñada en el programa Excel para Mac (Office 365, versión 16.27).

Todos los análisis se han realizado con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para Windows (versión 25).

El análisis estadístico descriptivo mostró la media, desviación estándar, máximo y mínimo de las variables cuantitativas: peso, volumen, altura, diámetro, concentración de gentamicina, concentración de lidocaína, concentración de bupivacaína, liberación de gentamicina, liberación de lidocaína y liberación de bupivacaína.

Se ha realizado el análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación de las medias de elución de gentamicina entre los cuatro grupos, en el caso de observar diferencias significativas se ha realizado el análisis post-hoc de Dunnett para comparar el grupo control (G) con los otros grupos (GL, GB, GLB).

Se ha realizado la prueba *t* de Student para comparar las medias de elución de lidocaína de los grupo GL y GLB y las medias de elución de bupivacaína de los grupos GB y GLB.

Para comparar los perfiles de elución de gentamicina en los grupos G, GL, GB y GLB, lidocaína en los grupos GL y GB y bupivacaína en los grupos GB y GLB, se ha utilizado el índice de similitud (f_2) (121), un modelo de enfoque matemático independiente para comparar los perfiles de disolución de fármacos, el factor de similitud f_2 , descrito por Moore y Flanner (122), donde el factor f_2 es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo empleando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Dónde:

n = número de tiempos de muestreo.

R_t : porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

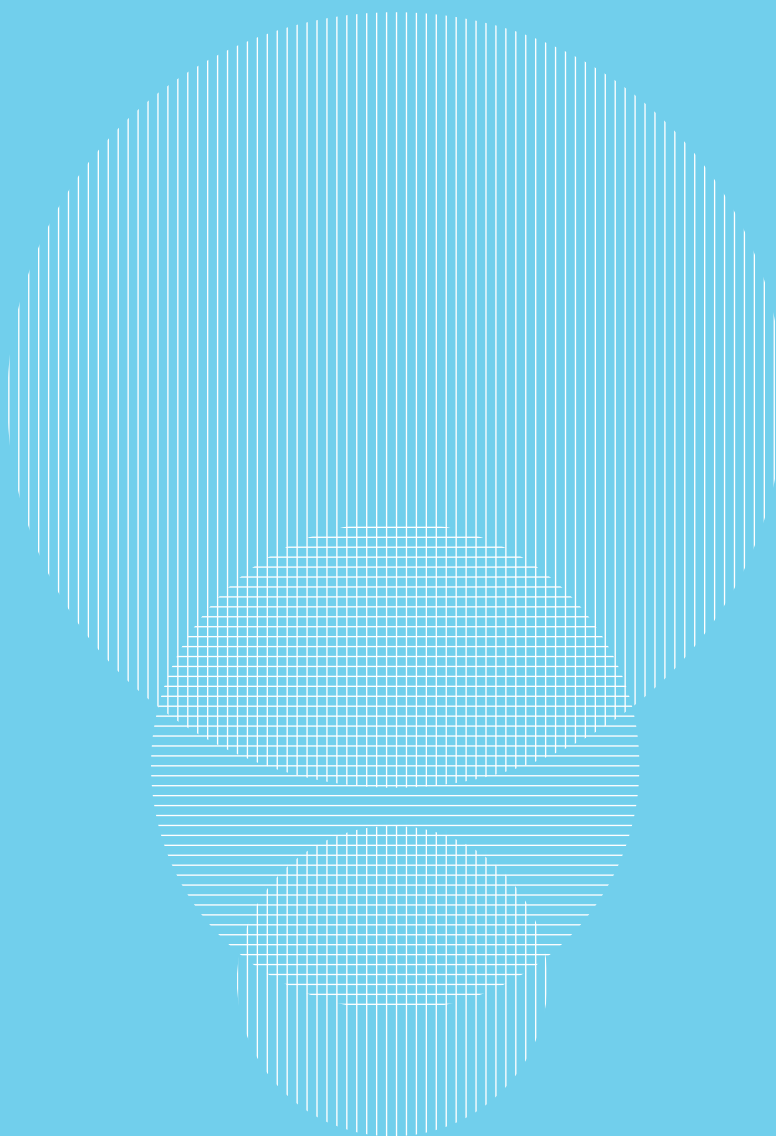
El valor de f_2 varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia.

Este método ha sido empleado para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata así como para formulaciones de liberación modificada y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias regulatorias como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro*. De igual forma, la guía de la FDA: *“Immediate release solid oral dosage forms scale-up and post approval changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation”*, recomienda la comparación de perfiles de disolución para aprobar los diversos niveles de cambio y documentar la semejanza entre el producto de prueba (posterior al cambio) y de referencia (anterior al cambio).

Los criterios para el cálculo de f_2 varían según la agencia (FDA, EMA u OMS). La FDA establece que solo se deberá considerar una medición después del 85% disuelto de ambos productos (referencia y prueba), la EMA establece que solo hay que considerar una medición después del 85% disuelto de cualquiera de las formulaciones (referencia o prueba) y la OMS establece que solo se deberá considerar una medición después del 85% disuelto del producto de referencia y si no se alcanza el 85% disuelto debido a la baja solubilidad del producto, habrá que realizar el cálculo hasta que se alcance la asíntota (121,123,124).

Se ha establecido el nivel de significación estadística en 0,05.

Resultados



5. Resultados

5.1. Estudio de elución

5.1.1. Características de los especímenes

Se obtuvieron entre nueve y diez especímenes de cada grupo y se seleccionaron los tres cilindros de características de volumen y peso más similares del grupo G (se les asignó el nombre A, B, C a los tres especímenes seleccionados de este grupo) como grupo control y cinco de los grupos GL, GB y GLB (se les asignó el nombre A, B, C, D, E a los cinco especímenes de cada grupo con anestésico). Los especímenes seleccionados presentaron un volumen medio de $343,74 \text{ mm}^3$ (SD = 8,83; mín = 325,80; máx = 354,84), un peso de 0,4101 g (SD = 0,0146; mín = 0,3857; máx = 0,4266), una altura media de 12,55 mm (SD = 0,21; mín = 12,08; máx = 12,90) y un diámetro medio de 5,91 mm (SD = 0,04; mín = 5,82; máx = 6,00). En la Tabla 6 se muestran las características de los especímenes seleccionados de cada grupo de estudio. Se presenta el peso y volumen de los especímenes así como la media de peso y volumen de cada grupo.

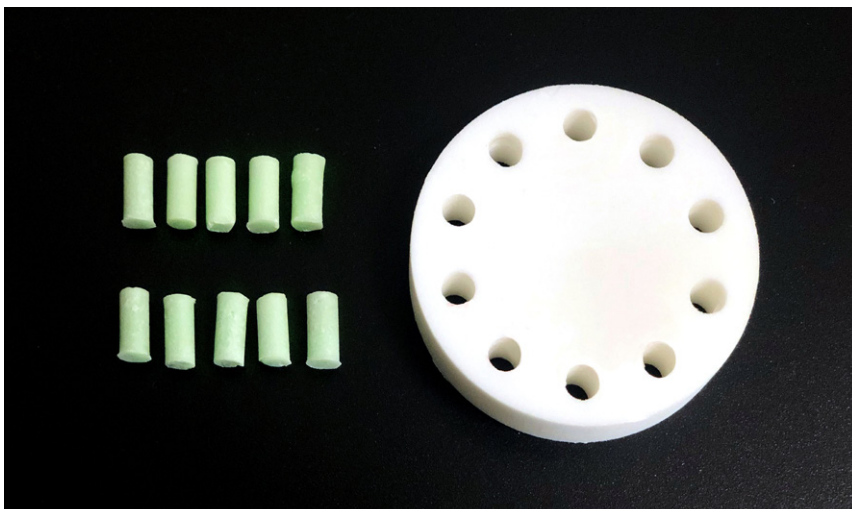


Figura 8. Especímenes y molde

Tabla 6. Características de los especímenes seleccionados para el estudio de elución.

Espécimen	Peso (g)	Volumen (mm ³)	Media Peso (SD)	Media Volumen (SD)
G_A	0,4175	351,49		
G_B	0,4171	346,58	0,4176 (0,0005)	350,28 (3,27)
G_C	0,4181	352,78		
GL_A	0,4230	343,39		
GL_B	0,4253	350,69		
GL_C	0,4237	352,36	0,4246 (0,0014)	349,11 (3,65)
GL_D	0,4244	347,65		
GL_E	0,4266	351,46		
GB_A	0,4121	340,36		
GB_B	0,4129	345,92		
GB_C	0,4125	343,39	0,4129 (0,0008)	346,49 (5,46)
GB_D	0,4127	354,84		
GB_E	0,4143	347,92		
GLB_A	0,3891	336,11		
GLB_B	0,3880	337,37		
GLB_C	0,3899	330,16	0,3884 (0,0016)	331,71 (4,89)
GLB_D	0,3857	325,80		
GLB_E	0,3892	329,08		

La concentración estimada de anestésico local si la mezcla hubiera sido completamente homogénea se calculó previamente, siendo de 0,0044 g de lidocaína por gramo de mezcla y de 0,0031 g de bupivacaína por gramo de mezcla. La concentración estimada de gentamicina fue de 0,0122 g de gentamicina por gramo de mezcla.

Los especímenes se sumergieron en crioviales con 4 ml de solución PBS y se retiró el PBS en los puntos de corte temporal 1, 3, 6, 24, 48, 72, 168 y 336 horas. Se analizó la concentración de gentamicina eluida en los grupos G, GL, GB y GLB mediante inmunoluminiscencia y se analizó la concentración de lidocaína en los grupos GL y GLB; y de bupivacaína en los grupos GB y GLB mediante cromatografía líquida/espectrometría de masa (LC-MS/MS).

5.1.2. Elución de gentamicina en tampón fosfato salino

Las siguientes tablas (Tablas 7, 8, 9 y 10) muestran la concentración de gentamicina en $\mu\text{g/ml}$ en cada una de las muestras analizadas, y la media y desviación estándar (SD) de la concentración en cada punto temporal. Cada grupo se representa en una tabla.

Tabla 7. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo G.

Horas	G_A	G_B	G_C	Media	SD
1	35,7	30,8	28,2	31,57	3,81
3	17,5	18,0	17,2	17,57	0,40
6	11,9	9,3	10,5	10,57	1,30
24	14,7	11,2	15,6	13,83	2,32
48	7,0	10,1	7,9	8,33	1,59
72	4,8	6,0	4,6	5,13	0,76
168	9,7	8,1	8,7	8,83	0,81
336	10,3	9,2	11,7	10,40	1,25

Tabla 8. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GL.

Horas	GL_A	GL_B	GL_C	GL_D	GL_E	Media	SD
1	24,1	28,1	13,8	16,8	14,9	19,54	6,25
3	15,6	16,3	10,9	9,7	13,2	13,14	2,87
6	12,3	12,5	13,1	13,5	12,2	12,72	0,56
24	12,3	16,9	14,4	13,4	20,9	15,58	3,43
48	10,4	13,3	13,6	12,7	17,0	13,40	2,37
72	7,2	8,2	10,7	6,3	7,0	7,88	1,72
168	15,2	15,3	15,5	10,5	13,7	14,04	2,10
336	16,4	23,6	16,9	13,8	23,2	18,78	4,38

Tabla 9. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GB.

Horas	GB_A	GB_B	GB_C	GB_D	GB_E	Media	SD
1	28,2	18,4	13,5	10,0	17,9	17,60	6,85
3	18,6	18,5	15,4	14,0	11,1	15,52	3,17
6	12,3	12,3	11,8	10,8	6,6	10,76	2,40
24	15,3	19,6	19,4	17,6	9,1	16,20	4,33
48	10,4	13,4	12,3	11,5	8,4	11,20	1,91
72	6,4	9,2	5,4	6,6	7,1	6,94	1,41
168	9,3	13,2	9,8	15,5	9,2	11,40	2,82
336	14,3	14,5	20,5	14,1	12,2	15,12	3,15

Tabla 10. Concentración de gentamicina ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GLB.

Horas	GLB_A	GLB_B	GLB_C	GLB_D	GLB_E	Media	SD
1	33,9	31,4	38,8	24,3	36,3	32,94	5,56
3	22,2	16,3	24,0	11,8	16,2	18,10	4,95
6	7,9	10,0	12,4	5,8	8,5	8,92	2,46
24	11,8	15,7	15,8	17,7	19,9	16,18	2,99
48	9,9	7,5	9,8	8,9	12,1	9,64	1,68
72	6,2	4,7	3,8	5,0	4,9	4,92	0,86
168	14,2	11,7	10,5	10,6	13,3	12,06	1,64
336	14,3	13,9	16,2	12,4	15,9	14,54	1,55

La Tabla 11 muestra la concentración media y la desviación estándar (SD) de gentamicina liberada en cada grupo en función del tiempo de contacto del espécimen con la solución de PBS. En cada punto de corte temporal se ha tenido en cuenta las horas de contacto del espécimen con la solución de PBS para estimar la cantidad de gentamicina liberada por hora. Los resultados se representan en $\mu\text{g/ml/h}$.

Tabla 11. Elución media de gentamicina en función del tiempo de contacto con el PBS ($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$) en los grupos G, GL, GB y GLB.

Punto de corte temporal (horas)	Horas de contacto espécimen - solución	Grupo							
		G		GL		GB		GLB	
		Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
1	1	31,57	3,81	19,54	6,25	17,60	6,85	32,94	5,56
3	2	8,78	0,20	6,57	1,43	7,76	1,59	9,05	2,48
6	3	3,53	0,44	4,24	0,19	3,59	0,80	2,97	0,82
24	18	0,77	0,13	0,87	0,19	0,90	0,24	0,90	0,17
48	24	0,35	0,07	0,56	0,10	0,47	0,08	0,40	0,07
72	24	0,21	0,03	0,33	0,07	0,29	0,06	0,21	0,04
168	96	0,09	0,01	0,15	0,02	0,12	0,03	0,13	0,02
336	168	0,06	0,01	0,11	0,03	0,09	0,02	0,09	0,01

La figura 9 muestra el patrón de elución de gentamicina en los cuatro grupos, representando la concentración de gentamicina liberada en función del tiempo de contacto del espécimen con la solución de PBS. Se observa una gran velocidad de liberación de gentamicina durante las primeras horas, que disminuye rápidamente en los puntos temporales sucesivos. A pesar de mostrar una curva con un patrón muy similar en todos los grupos, se observa una gran variabilidad de liberación de gentamicina en $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$ en la primera hora (Tabla 12).

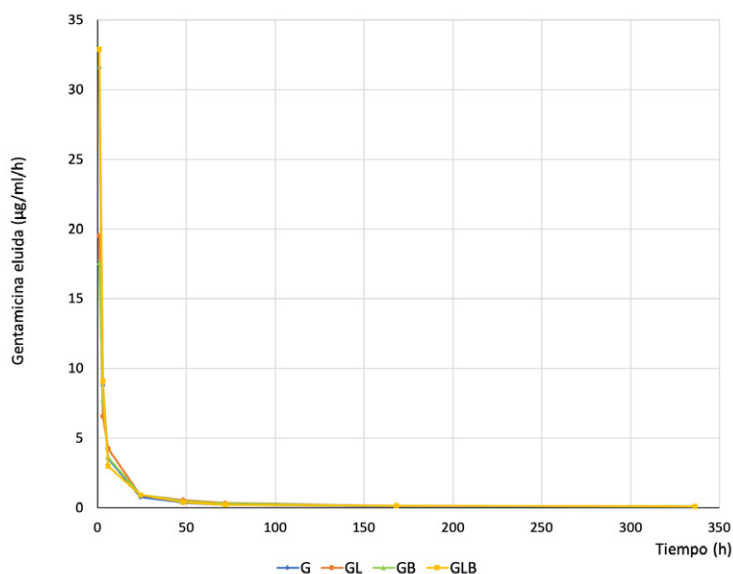


Figura 9. Elución media de gentamicina ($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$) en función del tiempo de contacto con el PBS en los grupos G, GL, GB y GLB.

La Tabla 12 muestra la gentamicina eluida a lo largo del tiempo. Se representan los valores medios acumulados en cada punto temporal para cada grupo, y el porcentaje de gentamicina liberada respecto al total de gentamicina presente en la mezcla de cemento. Se reporta también la desviación estándar (SD).

Tabla 12. Gentamicina eluida acumulada ($\mu\text{g/ml}$ y %) en los grupos G, GL, GB y GLB.

Horas	G		GL		GB		GLB	
	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)
1	31,57 (3,81)	2,51 (0,30)	19,54 (6,25)	1,56 (0,50)	17,60 (6,85)	1,40 (0,55)	32,94 (5,59)	2,62 (0,44)
3	49,13 (3,91)	3,91 (0,31)	32,68 (8,80)	2,60 (0,70)	33,12 (8,94)	2,64 (0,71)	51,04 (10,01)	4,07 (0,80)
6	59,70 (4,80)	4,76 (0,38)	45,40 (8,50)	3,62 (0,68)	43,88 (10,26)	3,50 (0,82)	59,96 (12,05)	4,78 (0,96)
24	73,53 (5,34)	5,86 (0,44)	60,98 (8,80)	4,86 (0,70)	60,08 (12,01)	4,79 (0,96)	76,14 (11,45)	6,07 (0,91)
48	81,87 (4,73)	6,52 (0,34)	74,38 (8,93)	5,93 (0,71)	71,28 (13,12)	5,68 (1,04)	85,78 (12,25)	6,83 (0,98)
72	87,00 (4,05)	6,93 (0,32)	82,26 (8,79)	6,55 (0,70)	78,22 (13,48)	6,23 (1,07)	90,70 (11,92)	7,23 (0,95)
168	95,83 (4,75)	7,63 (0,38)	96,30 (10,12)	7,67 (0,81)	89,62 (13,86)	7,14 (1,10)	102,76 (12,38)	8,19 (0,99)
336	106,23 (4,73)	8,46 (0,38)	115,08 (14,08)	9,17 (1,12)	104,74 (14,80)	8,34 (1,18)	117,30 (13,89)	9,34 (1,11)

El porcentaje de gentamicina eluida del cemento óseo PMMA de este estudio ha oscilado entre el 8,34% y el 9,34% del contenido de gentamicina por espécimen a las 336 h (14 días). Esto representa, del total de gentamicina eluida en nuestro estudio a los 14 días, un porcentaje de elución en las primeras 24 horas del 69,21% en el grupo G, del 52,98% en el grupo GL, del 57,36% en el grupo GB y del 64,91% en el grupo GLB.

La figura 10 muestra la media y desviación estándar de la gentamicina eluida acumulada a lo largo del tiempo en los diferentes grupos.

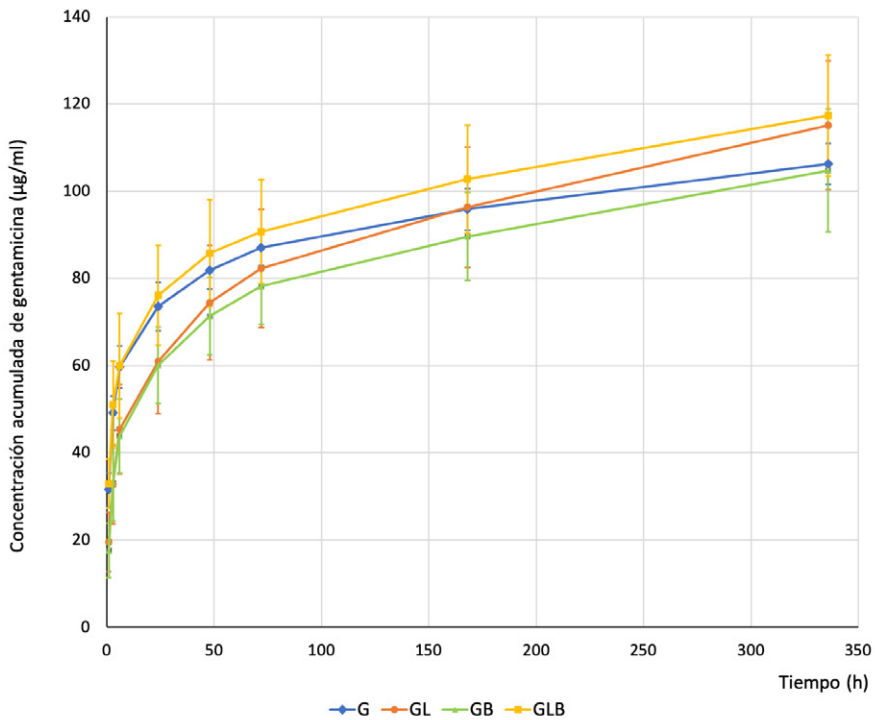


Figura 10. Concentración media acumulada de gentamicina (µg/ml) en PBS en los grupos G, GL, GB y GLB.

Según el análisis de varianza (ANOVA) no existen diferencias significativas en la gentamicina eluida a los 14 días (336 horas) entre los cuatro grupos $F(3,14) = 1,02$; $p = 0,41$. Sí se observaron diferencias en la gentamicina eluida en el punto temporal 1 hora $F(3,14) = 8,14$; $p < 0,01$. El análisis post-hoc de Dunnett reveló que existen diferencias entre la gentamicina eluida en el grupo G (control) y los grupos GL (diferencia de medias = -12,03; IC 95% = -23,29, -0,76; $p = 0,04$) y GB (diferencia de medias = -13,97; IC 95% = -25,23, -2,70; $p = 0,02$). En el punto temporal 3 horas también se observaron diferencias en la elución de gentamicina $F(3,14) = 5,97$; $p < 0,01$, concretamente entre el grupo G (control) y el grupo GL (diferencia de medias = -16,45; IC 95% = -32,92, 0,01; $p = 0,05$).

Para comparar los perfiles de elución de gentamicina de los grupos GL, GB y GLB respecto al grupo control G y entre sí, se ha utilizado el índice de similitud (f_2) de Moore y Flanner (122). A continuación se muestran los resultados del índice f_2 en el grupo G (ver Tabla 13).

Tabla 13. Índice de similitud (f_2) de elución de gentamicina.

Grupo	Índice de similitud
G vs GL	93,98
G vs GB	93,13
G vs GLB	98,31
GL vs GB	98,52
GL vs GLB	92,71
GB vs GLB	90,48

Si se analiza el índice de similitud (f_2) en porcentaje de gentamicina eluida, los patrones de elución de gentamicina en PBS entre los grupos que contienen anestésicos (GB, GL y GLB) y el grupo control (G) son similares, al igual que si se comparan los grupos que contienen anestésicos entre sí (GL vs GB, GL vs GLB y GB vs GLB) con un índice f_2 con valores por encima de 90 en todos los grupos.

5.1.3. Elución de lidocaína en tampón fosfato salino

Las siguientes Tablas (14 y 15) muestran la concentración de lidocaína en $\mu\text{g/ml}$ en cada una de las muestras analizadas, y la media y desviación estándar (SD) de concentración en cada punto temporal. Cada grupo se representa en una tabla.

Tabla 14. Concentración de lidocaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GL.

Horas	GL_A	GL_B	GL_C	GL_D	GL_E	Media	SD
1	38,9	15,8	36,5	58,3	33,5	36,6	15,15
3	8,7	13,1	18,2	30,6	17,4	17,6	8,2
6	2,8	6,7	10,1	16,1	9,7	9,08	4,89
24	49,5	13,1	8,5	35,1	5,8	22,4	19,05
48	36,2	10,9	16,8	21,7	4,3	17,98	12,09
72	16,2	8,2	22,0	11,3	3,2	12,18	7,24
168	17,6	18,4	52,4	8,1	10,7	21,44	17,86
336	13,6	27,5	98,0	11,6	37,3	37,6	35,36

Tabla 15. Concentración de lidocaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GLB.

Horas	GLB_A	GLB_B	GLB_C	GLB_D	GLB_E	Media	SD
1	31,9	25,6	32,9	31,4	12,1	26,78	8,69
3	23,4	9,0	8,8	14,7	5,6	12,3	7,02
6	6,9	3,7	1,2	6,1	2,9	4,16	2,34
24	26,1	14,2	3,3	19,4	8,9	14,38	8,88
48	18,0	20,0	3,5	20,6	7,3	13,88	7,92
72	8,1	4,4	3,6	5,3	-	5,35	1,96
168	151,8	74,1	13,5	18,1	11,6	53,82	60,61
336	39,2	13,8	8,2	20,2	9,0	18,08	12,74

La Tabla 16 muestra la concentración media y la desviación estándar (SD) de lidocaína eluida en cada grupo en función del tiempo de contacto del espécimen con la solución de PBS. En cada punto de corte temporal se ha tenido en cuenta las horas de contacto del espécimen con la solución de PBS para estimar la cantidad de lidocaína liberada por hora. Los resultados se representan en $\mu\text{g/ml/h}$.

Tabla 16. Elución media de lidocaína en función del tiempo de contacto con el PBS ($\mu\text{g/ml/h}$) en los grupos GL y GLB.

Punto de corte temporal (horas)	Horas de contacto espécimen - solución	Grupo			
		GL		GLB	
		Media	SD	Media	SD
1	1	36,6	15,15	26,78	8,69
3	2	8,8	4,10	6,15	3,51
6	3	3,03	1,63	1,39	0,78
24	18	1,24	1,06	0,8	0,50
48	24	0,75	0,50	0,58	0,33
72	24	0,51	0,30	0,22	0,08
168	96	0,22	0,19	0,56	0,63
336	168	0,22	0,21	0,11	0,08

La figura 11 muestra el patrón de elución de lidocaína en los grupos GL y GLB, representando la concentración de lidocaína liberada en función del tiempo de contacto del espécimen con la solución de PBS. Se observa una gran elución de lidocaína durante la primera hora, que disminuye rápidamente en los puntos temporales sucesivos.

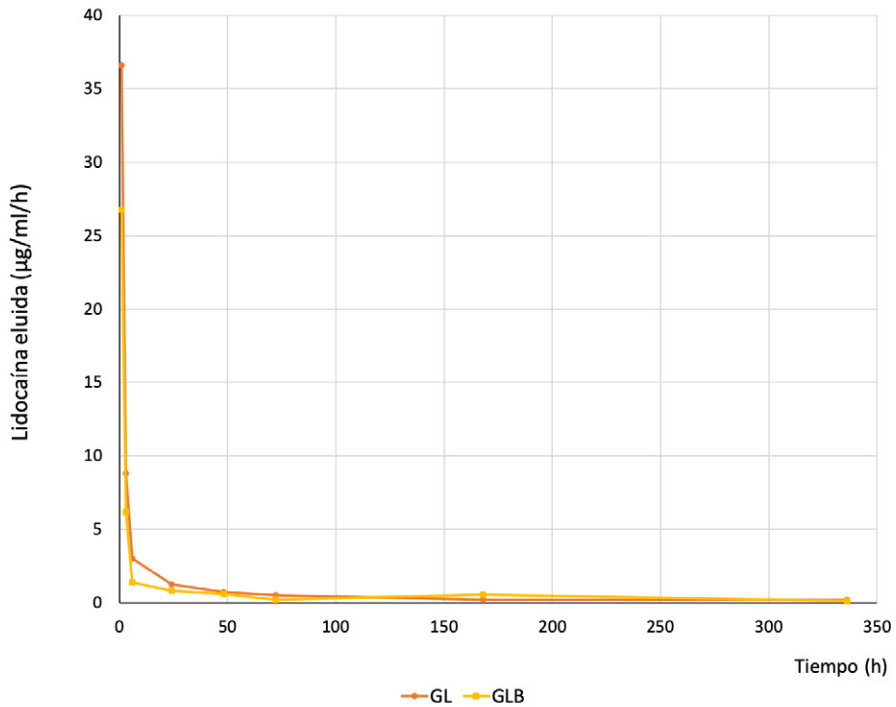


Figura 11. Elución media de lidocaína (µg/ml/h) en función del tiempo de contacto con el PBS en los grupos GL y GLB.

La Tabla 17 muestra la lidocaína liberada a lo largo del tiempo. Se representan los valores medios acumulados en cada punto temporal para cada grupo, y el porcentaje de lidocaína liberada respecto al total de lidocaína presente en la mezcla de cemento. Se reporta también la desviación estándar (SD).

Para el cálculo del porcentaje de lidocaína liberada respecto al total de lidocaína presente en el espécimen, se ha realizado la siguiente estimación: En el grupo GL se han añadido 0,20 g de lidocaína a 44,92 g de cemento en polvo, representando un peso en polvo total de 45,12 g. En el grupo GLB, se han añadido 0,20 g de lidocaína y 0,14 g de bupivacaína a 44,92 g de cemento en polvo representando un peso en polvo total de 45,26 g. Si el peso medio de los especímenes ha sido de 0,4101 g y se han sumergido en 4 ml de PBS, la concentración máxima esperada, si eluyera el 100% de lidocaína sería de 454,45 µg/ml en el grupo GL y de 453,05 µg/ml en el grupo GLB.

Tabla 17. Lidocaína eluida acumulada ($\mu\text{g/ml}$ y %) en los grupos GL y GLB.

Horas	GL		GLB	
	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)
1	36,6 (15,15)	8,05 (3,33)	26,78 (8,69)	5,91 (1,92)
3	54,2 (21,79)	11,93 (4,79)	39,08 (14,11)	8,63 (3,11)
6	63,28 (25,90)	13,92 (5,70)	43,24 (15,63)	9,54 (3,45)
24	85,68 (35,55)	18,85 (7,82)	57,62 (22,83)	12,72 (5,04)
48	103,66 (43,72)	22,81 (9,62)	71,50 (28,81)	15,78 (6,36)
72	115,84 (43,61)	25,49 (10,26)	85,53 (26,39)	18,88 (5,83)
168	137,28 (47,75)	30,21 (10,51)	129,60 (86,39)	28,61 (19,07)
336	174,88 (60,46)	38,48 (13,30)	147,68 (98,42)	32,60 (21,72)

El porcentaje de lidocaína eluida del cemento óseo PMMA de este estudio ha oscilado entre el 32,60% y el 38,48% del contenido de lidocaína por espécimen a las 336 h (14 días). Esto representa, del total de lidocaína eluida en nuestro estudio a los 14 días, un porcentaje de elución en las primeras 24 horas del 48,99% en el grupo GL y del 39,02% en el grupo GLB.

La figura 12 muestra la media y desviación estándar de la lidocaína liberada acumulada a lo largo del tiempo en los diferentes grupos.

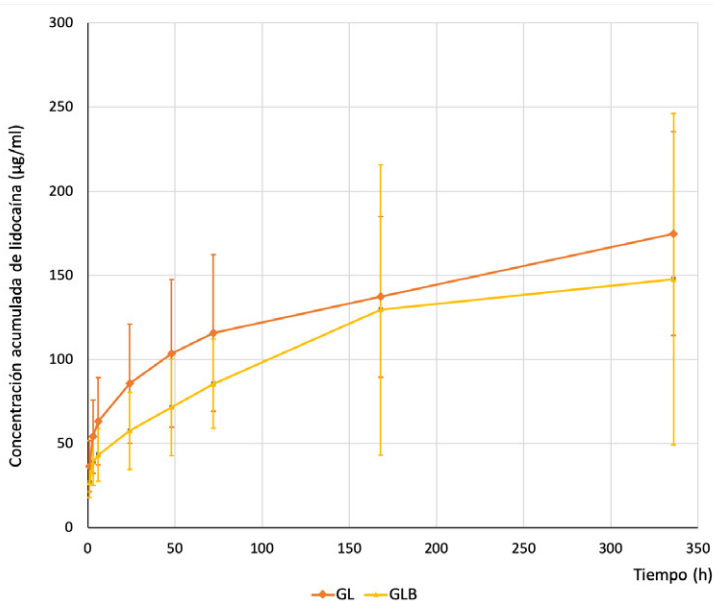


Figura 12. Concentración media acumulada de lidocaína ($\mu\text{g/ml}$) en PBS en los grupos GL y GLB.

Según la prueba t de Student para muestras independientes no existen diferencias significativas en la lidocaína eluida a los 14 días (336 horas) entre los grupos GL ($\bar{x} = 174,88$; $SD = 60,46$) y GLB ($\bar{x} = 147,68$; $SD = 98,42$) (diferencia de medias = 27,20; IC 95% = -91,92, 146,32); $t(8) = 0,53$; $p = 0,62$. No se observaron diferencias significativas en la elución de lidocaína en ningún otro punto de corte temporal.

Para comparar los perfiles de elución de lidocaína de los grupos GL y GLB se ha utilizado el índice de similitud (f_2) (ver Tabla 18) (122).

Tabla 18. Índice de similitud (f_2) de elución de lidocaína.

Grupo	Índice de similitud
GL vs GLB	64,49

Si se analiza el índice de similitud (f_2) en porcentaje de lidocaína eluida, los patrones de elución de lidocaína en PBS entre los grupos GL y GLB son similares, con un índice f_2 de 64,49, por encima de 50.

5.1.4. Elución de bupivacaína en tampón fosfato salino

Las siguientes Tablas (19 y 20) muestran la concentración de bupivacaína en $\mu\text{g/ml}$ en cada una de las muestras analizadas, y la media y desviación estándar (SD) de concentración en cada punto temporal. Cada grupo se representa en una tabla.

Tabla 19. Concentración de bupivacaína ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo GB.

Horas	GB_A	GB_B	GB_C	GB_D	GB_E	Media	SD
1	1,0	2,0	1,8	3,3	2,3	2,08	0,83
3	0,9	1,0	1,3	3,6	0,5	1,46	1,23
6	0,7	0,5	1,3	1,2	0,2	0,78	0,47
24	4,1	1,1	3,0	3,0	0,3	2,30	1,55
48	5,9	1,1	0,7	3,9	0,3	2,38	2,42
72	2,8	0,5	0,9	1,0	0,4	1,12	0,97
168	1,9	1,1	1,9	1,3	0,8	1,40	0,49
336	4,5	3,6	2,5	1,8	2,1	2,90	1,12

Tabla 20. Concentración de bupivacaína (µg/ml) en el grupo GLB.

Horas	GLB_A	GLB_B	GLB_C	GLB_D	GLB_E	Media	SD
1	2,2	2,2	7,9	1,7	2,9	3,38	2,56
3	1,9	2,0	7,7	1,2	1,1	2,78	2,78
6	1,0	0,6	0,7	1,1	0,5	0,78	0,26
24	1,5	0,6	1,1	3,3	1,3	1,56	1,03
48	0,7	0,5	1,8	3,8	0,5	1,46	1,42
72	0,4	0,4	1,7	0,3	0,3	0,62	0,61
168	2,5	1,4	2,6	1,5	0,7	1,74	0,80
336	2,0	2,9	2,5	2,0	1,8	2,24	0,45

La Tabla 21 muestra la concentración media y la desviación estándar (SD) de bupivacaína liberada en cada grupo en función del tiempo de contacto del espécimen con la solución de PBS. En cada punto de corte temporal se ha tenido en cuenta las horas de contacto del espécimen con la solución de PBS para estimar la cantidad de bupivacaína liberada por hora. Los resultados se representan en µg/ml/h.

Tabla 21. Elución media de bupivacaína en función del tiempo de contacto con el PBS (µg/ml/h) en los grupos GB y GLB.

Punto de corte temporal (horas)	Horas de contacto espécimen - solución	Grupo			
		GB		GLB	
		Media	SD	Media	SD
1	1	2,08	0,83	3,38	2,56
3	2	0,73	0,62	1,39	1,39
6	3	0,26	0,15	0,26	0,09
24	18	0,13	0,09	0,09	0,06
48	24	0,10	0,10	0,06	0,06
72	24	0,05	0,04	0,03	0,03
168	96	0,01	0,01	0,02	0,01
336	168	0,02	0,01	0,01	0,00

La figura 13 muestra el patrón de elución de bupivacaína en los grupos GB y GLB, representando la concentración de bupivacaína liberada en función del tiempo de contacto del espécimen con la solución de PBS. Se observa una gran liberación de bupivacaína durante la primera hora, que disminuye rápidamente en los puntos temporales sucesivos.

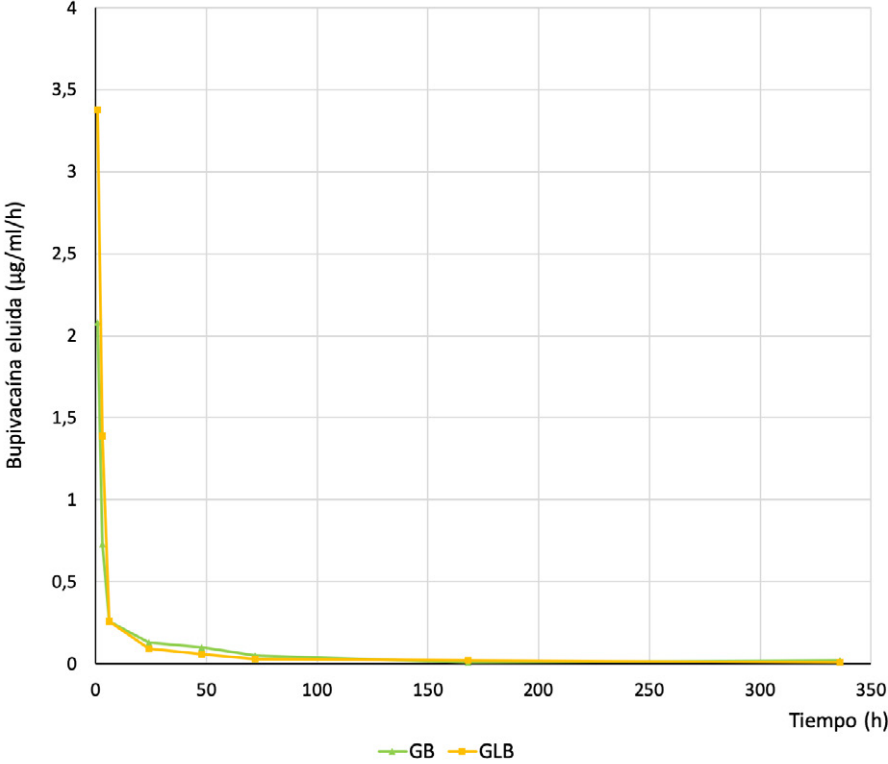


Figura 13. Elución media de bupivacaína (µg/ml/h) en función del tiempo de contacto con el PBS en los grupos GB y GLB.

La Tabla 22 muestra la bupivacaína liberada a lo largo del tiempo. Se representan los valores medios acumulados en cada punto temporal para cada grupo, y el porcentaje de bupivacaína liberada respecto al total de bupivacaína presente en la mezcla de cemento. Se reporta también la desviación estándar (SD).

Para el cálculo del porcentaje de bupivacaína liberada respecto al total de bupivacaína presente en el espécimen, se ha realizado la siguiente estimación: En el grupo GB, se han añadido 0,14 g de lidocaína a 44,92 g de cemento en polvo y representando un peso en polvo total de 45,06 g. En el grupo GLB, se han añadido 0,14 g de bupivacaína y 0,20 g de lidocaína y a 44,92 g de cemento en polvo representando un peso en polvo total de 45,26 g. Si el peso medio de los especímenes ha sido de 0,4101 g y se han sumergido en 4 ml de PBS, la concentración máxima esperada, si eluyera el 100% de bupivacaína sería de 318,54 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo GB y de 317,13 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo GLB.

Tabla 22. Bupivacaína eluida acumulada ($\mu\text{g/ml}$ y %) en los grupos GL y GLB.

Horas	GB		GLB	
	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)	$\mu\text{g/ml}$ (SD)	% (SD)
1	2,08 (0,84)	0,65 (0,26)	3,38 (2,56)	1,07 (0,81)
3	3,54 (1,94)	1,11 (0,61)	6,16 (5,30)	1,94 (1,67)
6	4,32 (2,22)	1,36 (0,70)	6,94 (5,25)	2,19 (1,65)
24	6,62 (2,99)	2,08 (0,94)	8,50 (5,03)	2,68 (1,59)
48	9,00 (4,74)	2,83 (1,49)	9,96 (5,56)	3,14 (1,75)
72	10,12 (5,40)	3,18 (1,69)	10,58 (6,12)	3,34 (1,93)
168	11,52 (5,71)	3,62 (1,79)	12,32 (6,64)	3,88 (2,09)
336	14,42 (6,05)	4,53 (1,90)	14,56 (6,75)	4,59 (2,13)

El porcentaje de bupivacaína eluida del cemento óseo PMMA de este estudio ha oscilado entre el 4,53% y el 4,59% del contenido de bupivacaína por espécimen a las 336 h (14 días). Esto representa, del total de bupivacaína eluida en nuestro estudio a los 14 días, un porcentaje de elución en las primeras 24 horas del 46,62% en el grupo GB y del 58,38% en el grupo GLB.

La figura 14 muestra la media y desviación estándar de la bupivacaína liberada acumulada a lo largo del tiempo en los diferentes grupos.

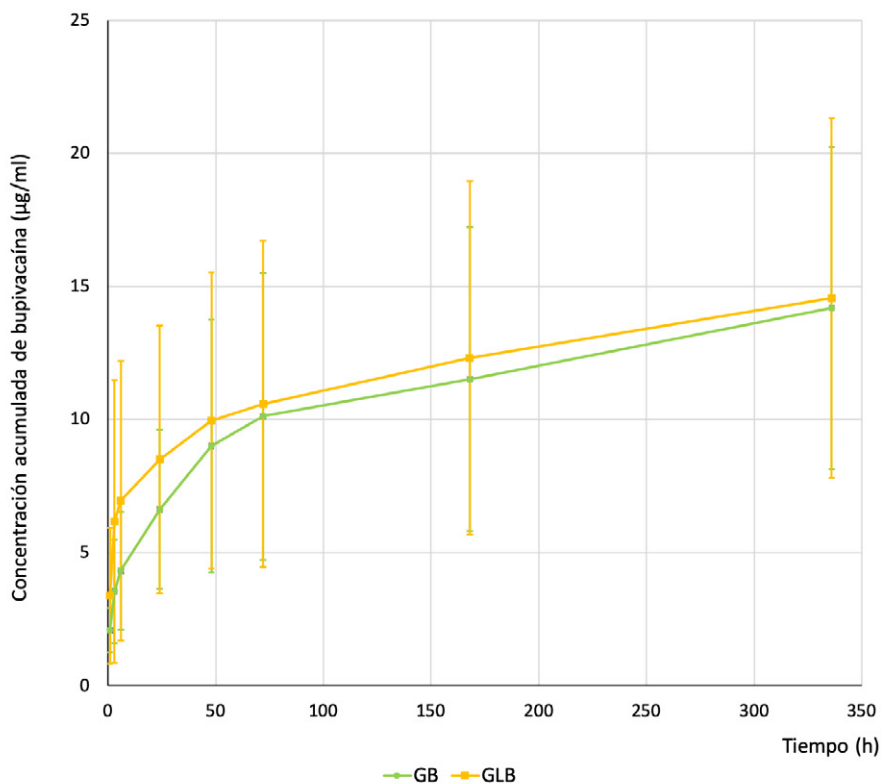


Figura 14. Concentración media acumulada de bupivacaína (µg/ml) en PBS en los grupos GB y GLB.

Según la prueba t de Student para muestras independientes no existen diferencias significativas en la bupivacaína eluida a los 14 días (336 horas) entre los grupos GB ($\bar{x} = 14,42$; $SD = 6,05$) y GLB ($\bar{x} = 14,56$; $SD = 6,75$) (diferencia de medias = $-0,14$; IC 95% = $-9,48, 9,20$); $t(8) = -0,04$; $p = 0,97$. No se observaron diferencias significativas en la elución de bupivacaína en ningún otro punto de corte temporal.

Para comparar los perfiles de elución de bupivacaína de los grupos GB y GLB se ha utilizado el índice de similitud (f_2) (ver Tabla 23) (122).

Tabla 23. Índice de similitud (f_2) de elución de bupivacaína.

Grupo	Índice de similitud
GB vs GLB	97,45

Si se analiza el índice de similitud (f_2) en porcentaje de bupivacaína eluida, los patrones de elución de bupivacaína en PBS entre los grupos GB y GLB son similares, con un índice f_2 de 97,45, por encima de 50.

5.1.5. Validación de la concentración de anestésicos locales criopreservados

Para valorar si la concentración de anestésicos locales variaba con los cambios de temperatura (+37 °C a -80 °C) se prepararon una dilución de hidrocloreto de lidocaína en PBS al 5% (200 mg en 4 ml de PBS) y una dilución de hidrocloreto de bupivacaína en agua bidestilada al 0,45% (18 mg en 4 ml de agua bidestilada) dado que la bupivacaína no es completamente soluble en PBS. A los 7 días se analizaron las muestras conservadas a 37 °C y a -80 °C y se compararon las concentraciones de los anestésicos.

La Tabla 24 muestra la concentración de lidocaína en PBS medida en µg/ml a los siete días en una muestra congelada a -80 °C y otra muestra mantenida en una estufa a 37 °C el mismo tiempo, respecto a la concentración esperada. La Tabla 25 muestra la concentración de bupivacaína en agua bidestilada (H₂O) medida en µg/ml a los siete días en una muestra congelada a -80 °C y otra muestra mantenida en una estufa a 37 °C el mismo tiempo, respecto a la concentración esperada.

Tabla 24. Concentración de lidocaína (mg/ml) en una muestra congelada a -80 °C y en una muestra mantenida en una estufa a 37 °C respecto a la concentración esperada.

Lidocaína	Concentración mg/ml
Congelada	44,70
Estufa	44,76
Esperada	50,00

Tabla 25. Concentración de bupivacaína (mg/ml) en una muestra congelada a -80 °C y en una muestra mantenida en una estufa a 37 °C respecto a la concentración esperada.

Bupivacaína	Concentración mg/ml
Congelada	4,01
Estufa	4,07
Esperada	4,50

No se observan diferencias entre la concentración medida de lidocaína ni de bupivacaína en la disolución congelada y la disolución mantenida en la estufa. Sin embargo, se observa variación entre la concentración de lidocaína y bupivacaína obtenidas mediante cromatografía líquida/espectrometría de masa (LC-MS/MS) y la concentración esperada según la preparación de la muestra. En concreto, la concentración de lidocaína obtenida en las muestras analizadas es 5,24-5,30 mg/ml menor a la concentración de la preparación. La concentración de bupivacaína obtenida en las muestras analizadas es 0,43-0,49 mg/ml menor a la concentración de la preparación. En ambos casos, esto representa una diferencia de aproximadamente el 10% respecto a la concentración de anestésicos esperada en la muestra.

5.2. Estudio de trabajabilidad

Para la determinación del tiempo pastoso (t_d) se tocó con una parte limpia de un guante estéril la superficie de la mezcla del cemento hasta que el guante se separó sin residuos de la mezcla siguiendo las indicaciones de la ISO 5833:2002.

Para la determinación de la temperatura máxima (T_{max}) se midió, mediante un termopar acoplado al molde de POM siguiendo la ISO 5833:2002, la temperatura respecto al tiempo. Para la determinación de la temperatura de fraguado (T_f) se realizó el cálculo siguiendo la fórmula $T_f=(T_{amb}+T_{max})/2$. Para determinar el tiempo de fraguado (t_f) se realizó la estimación del punto temporal en el que se alcanza la T_f .

Estos procedimientos se realizaron en dos muestras a las que se les asignó el nombre según el grupo y el número de muestra (por ejemplo, G_1 y G_2). Las pruebas se realizaron a una temperatura (23 ± 1 °C) y humedad relativa ($50 \pm 10\%$) controladas.

La siguiente tabla (Tabla 26) muestra el tiempo pastoso (t_d) en segundos, la temperatura máxima (T_{max}) en °C, la temperatura de fraguado (T_f) en °C y el tiempo de fraguado (t_f) en segundos de las dos muestras analizadas de cada grupo.

Tabla 26. Tiempo pastoso (t_d), temperatura máxima (T_{max}), temperatura de fraguado (T_f) y tiempo de fraguado (t_f) de las muestras analizadas.

		t_d (s)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	t_f (s)
Grupo G	G_1	180	69,72	46,06	410-415
	G_2	195	65,22	43,81	410-415
Grupo GL	GL_1	195	73,31	48,46	410-415
	GL_2	195	73,34	48,47	425-430
Grupo GB	GB_1	210	75,01	49,46	435-440
	GB_2	195	75,03	49,47	430-435
Grupo GLB	GLB_1	210	65,28	44,35	415-420
	GLB_2	195	63,47	43,45	425-430

Dado que no se observaron diferencias de más de 30 segundos en el t_d ni diferencias de más de 5 °C en la T_{max} , ni diferencias de más de 1 minuto en el t_f , no tuvimos que repetir ninguna determinación.

La Tabla 27 muestra la media y desviación estándar (entre paréntesis) de tiempo pastoso (t_d) en segundos, temperatura máxima (T_{max}) en °C y temperatura de fraguado (T_f) en °C de cada grupo, el rango de tiempo de fraguado (t_f) como intervalo de tiempo en segundos y los valores de temperatura ambiente (T_{amb}) en °C en el momento de iniciar las pruebas de cada grupo.

Tabla 27. Características de trabajabilidad (t_d , T_{max} , T_f , t_f y T_{amb}) de los grupos G, GL, GB y GLB.

	G	GL	GB	GLB
t_d (s)	187,50 (10,61)	187,50 (10,61)	202,50 (10,61)	202,50 (10,61)
T_{max} (°C)	67,47 (3,18)	73,33 (0,02)	75,02 (0,14)	64,38 (1,28)
T_f (°C)	44,94 (1,59)	48,47 (0,01)	49,47 (0,01)	43,90 (0,64)
t_f (s)	410-415	410-430	430-440	415-430
T_{amb} (°C)	22,41	23,60	23,90	23,43

Según el análisis de varianza (ANOVA) no existen diferencias significativas en el tiempo pastoso entre los cuatro grupos $F(3,4) = 1,33$; $p = 0,38$. Sí se observaron diferencias entre los cuatro grupos en la temperatura máxima $F(3,4) = 16,84$; $p < 0,01$ y en la temperatura de fraguado $F(3,4) = 19,72$; $p < 0,01$.

El análisis post-hoc de Dunnett reveló que existen diferencias entre la temperatura máxima alcanzada en el grupo G y el grupo GB (diferencia de medias = 7,55; IC 95% = 1,35, 13,75; $p = 0,03$), y en la temperatura de fraguado entre el grupo G y el grupo GL (diferencia de medias = 3,53; IC 95% = 0,43, 6,63; $p = 0,03$) y entre el grupo G y el grupo GB (diferencia de medias = 4,53; IC 95% = 1,43, 7,63; $p = 0,01$).

Las figuras a continuación (figuras 15, 16, 17 y 18) muestran de manera gráfica el tiempo pastoso (t_d), la temperatura máxima (T_{max}), la temperatura de fraguado (T_f), el tiempo de fraguado (t_f) y la temperatura ambiente (T_{amb}) de los 4 grupos de estudio siguiendo la referencia del estándar ASTM F 451-16.

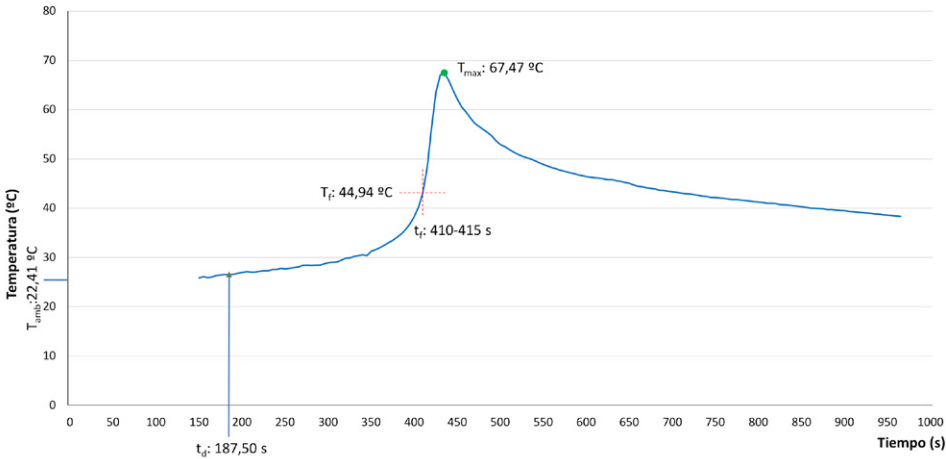


Figura 15. Gráfico de temperatura (°C) por tiempo (s) del grupo G.

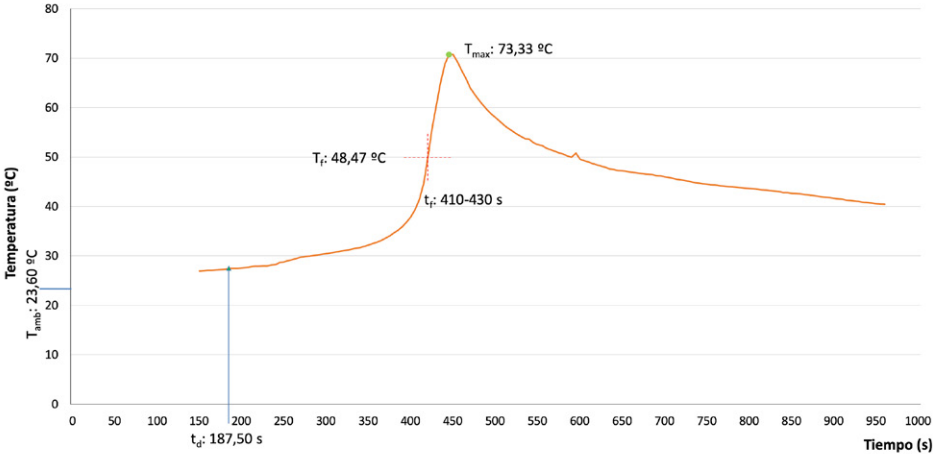


Figura 16. Gráfico de temperatura (°C) por tiempo (s) del grupo GL.

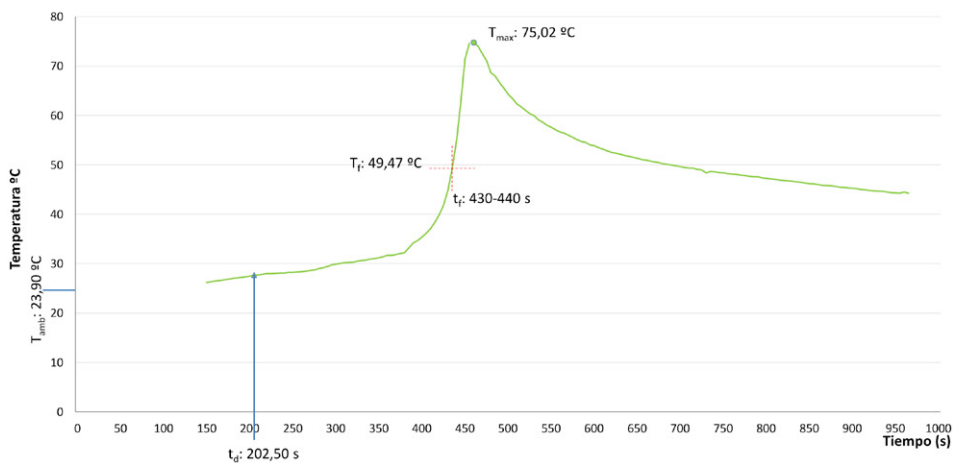


Figura 17. Gráfico de temperatura (°C) por tiempo (s) del grupo GB.

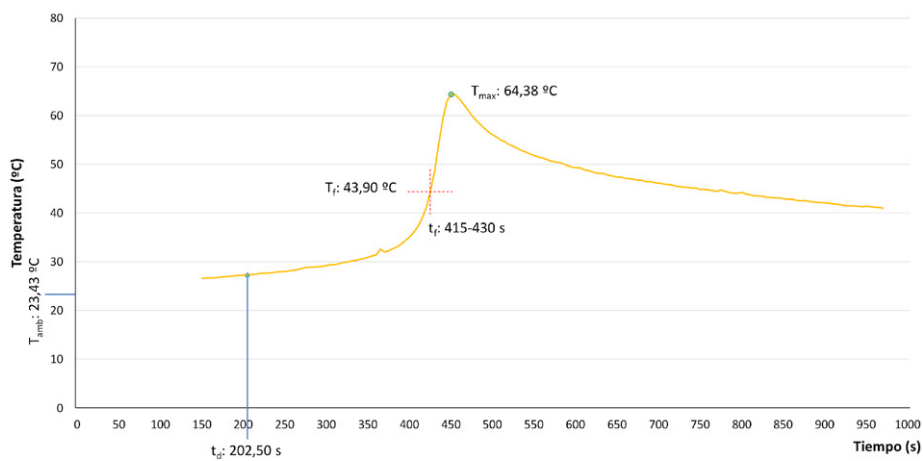


Figura 18. Gráfico de temperatura (°C) por tiempo (s) del grupo GLB.

La figura 19 muestra las curvas superpuestas de temperatura por tiempo de los cuatro grupos.

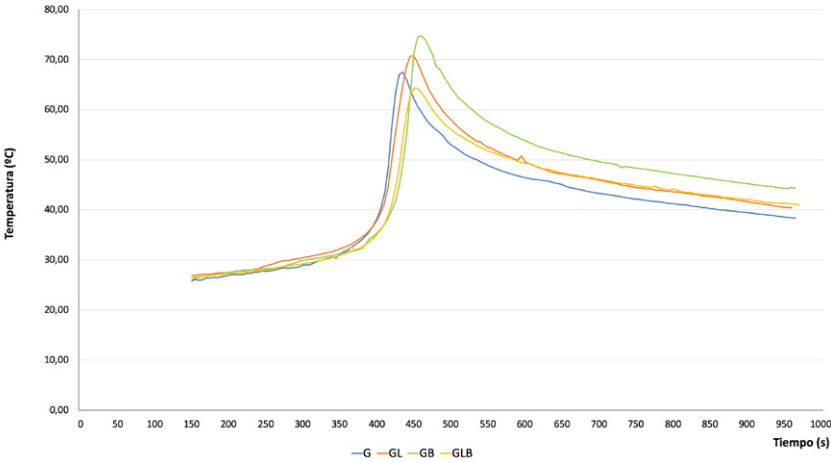
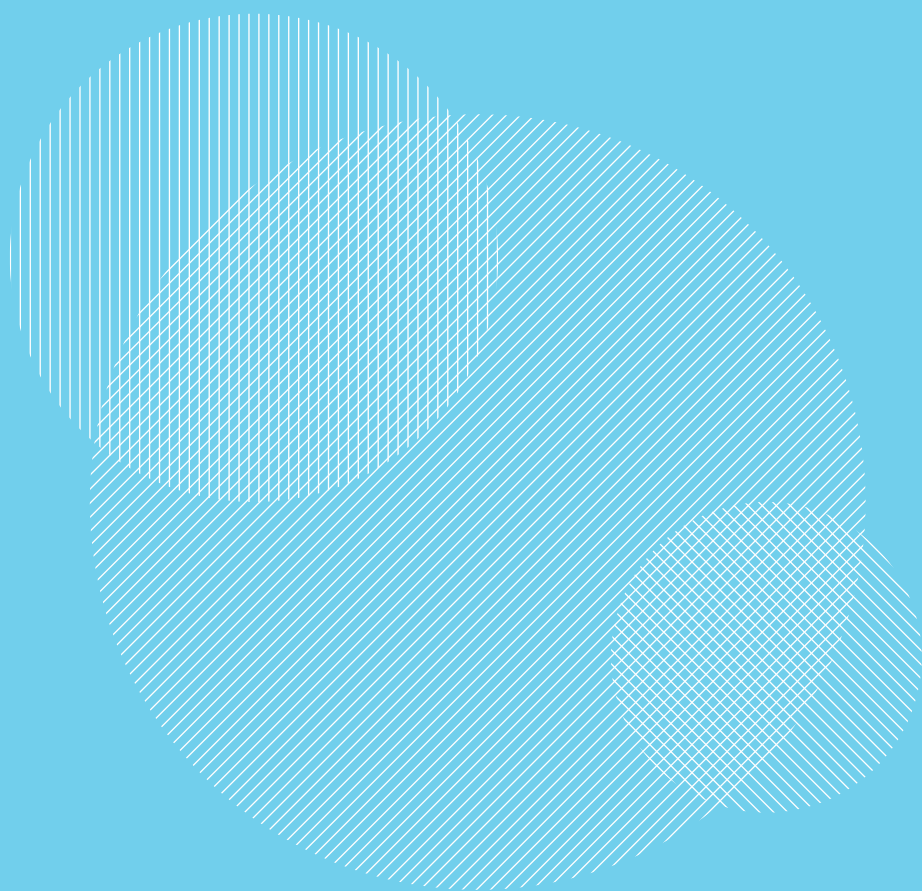


Figura 19. Gráfico de temperatura (°C) por tiempo (s) de los grupos G, GL, GB y GLB.

A pesar de las diferencias existentes en temperatura máxima (T_{max}) y temperatura de fraguado (T_f), las curvas de temperatura de los cuatro grupos presentan un patrón similar como se puede observar en la figura 19.

Discusión



6. Discusión

La demanda de ATR ha ido creciendo en los últimos años. Diferentes estudios han realizado pronósticos de la demanda futura de este procedimiento con tasas de incremento de hasta el 185% en 2030 (4, 125–128). Todo ello supone un gran coste para los sistemas sanitarios. El coste total del proceso de implantación de una ATR siguiendo el protocolo de recuperación acelerada (*Fast Track*) se estima en 6245,87€ en nuestro medio (129). El coste de la estancia hospitalaria representa alrededor de un 10% del total; si el alta se demorara 1 o 2 días por mal control del dolor o inicio tardío de la rehabilitación, el coste por hospitalización podría llegar a duplicarse.

El objetivo del manejo multimodal del dolor tras la implantación de una ATR es mejorar la satisfacción del paciente a través de un mejor control del dolor, con un menor consumo de analgesia de rescate, sobretodo de opioides (48), así como llevar a cabo la rehabilitación precoz que nos permita una movilización temprana y un alta precoz.

Basándonos en las propiedades del PMMA como *carrier* de fármacos, el objetivo de este estudio ha sido valorar si la adición de uno o dos anestésicos locales a un cemento óseo ALBC modifica la elución del antibiótico, en nuestro estudio la gentamicina, y además permite la elución de los AL.

Diferentes estudios han demostrado que la elección del tipo o marca de cemento óseo de PMMA puede modificar la elución de los fármacos debido a la captación de agua, la superficie del cemento (a mayor superficie, mayor elución), el tamaño de las partículas del fármaco y el contenido de fármaco del cemento. La elución también depende de la porosidad de la matriz del cemento y de la composición del cemento (75, 82, 130).

Para llevar a cabo este estudio hemos elegido el cemento óseo Palacos® MV+G (Palamed®) al ser un cemento de viscosidad media, pudiéndose utilizar tanto en artroplastias de rodilla como en artroplastias de cadera, que contiene sulfato de gentamicina (ALBC), como los cementos que utilizamos habitualmente en nuestro medio. Palacos® (Heraeus) es una de las marcas más utilizadas en el mercado para la fijación de artroplastias (131).

6.1. Elución de gentamicina

En estudios previos se ha analizado la elución de gentamicina del cemento PMMA de diferentes marcas y se han descrito tasas de elución de antibiótico entre el 0,67 y el 11% (75, 101, 130, 132). En nuestro estudio el porcentaje de elución de gentamicina ha oscilado entre un 8,34% y un 9,34% a los 14 días (336 horas) siendo similar el porcentaje de elución al observado en otros estudios (75, 101, 130, 132). La elución de gentamicina, puede variar en función de diferentes factores tales como la superficie de contacto del cemento con el líquido, el tipo de mezcla realizado, al vacío o de forma manual, la utilización de PBS en lugar de suero salino o agua y el hecho de retirar todo el PBS de los crioviales en cada punto de corte temporal (89, 133).

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos (G, GL, GB y GLB) en la gentamicina total eluida a los 14 días (336 horas), con lo que podríamos concluir que no se modifica la elución de la gentamicina con la adición de AL. Sólo se encontraron diferencias en la gentamicina eluida en la primera y en la tercera hora. En la primera hora se hallaron diferencias entre el grupo G y los grupos GL y GB, siendo más alta la elución de gentamicina en el grupo G, mientras que en la tercera hora hubo diferencias entre el grupo G y el grupo GL, siendo la elución de gentamicina mayor en el grupo G que en GL.

También observamos que la desviación estándar es mucho más amplia en los primeros puntos de corte temporales en los grupos GL, GB y GLB que en G, lo que indica una mayor variabilidad en la liberación de gentamicina en estos grupos, probablemente debida a la adición manual de los AL al cemento PMMA o a la porosidad del cemento óseo en cada mezcla, habiéndose descrito tasas de porosidad cercana al 7% o más al realizar la adición de los AL al cemento de PMMA de forma manual (133).

Hemos observado que la gentamicina presenta un patrón de elución similar a estudios previos (82, 89, 90) con un patrón característico en tres fases: una fase exponencial en las primeras 24 horas, una fase decreciente y una fase final de elución baja pero constante. La fase exponencial depende del área de difusión, de la superficie de contacto, de la porosidad de la mezcla y de la hidrosolubilidad del fármaco. Este pico de concentración elevada inicial es necesario con el uso de antibióticos para evitar la colonización protésica en los momentos de mayor riesgo (82). La fase de elución constante requiere que los fluidos disolventes penetren en los poros y las grietas de interconexión por lo que esta fase está muy influenciada por la porosidad del cemento (91).

Nuestros resultados, al analizar el índice de similitud (f_2), indican que el patrón de elución de gentamicina es similar en los cuatro grupos, lo que supone que la adición de AL al cemento óseo ALBC no modifica la elución del antibiótico.

6.2. Elución de anestésicos locales

En nuestro estudio hemos seleccionado dos anestésicos locales para valorar su elución en ALBC. Por un lado la lidocaína, como anestésico de vida media corta, y por otro lado la bupivacaína, como anestésico de vida media más larga. Ambos presentan buena resistencia térmica, condición imprescindible, dado que *in vitro* el PMMA puede alcanzar picos de temperatura durante el curado de hasta 80-90 °C (70,73,80,81).

En nuestro estudio el porcentaje de elución de la lidocaína total ha oscilado entre el 32,60% en el grupo GLB y el 38,48% en el grupo GL a los 14 días sin diferencias en la elución de la lidocaína en ninguno de los puntos temporales, aunque la desviación estándar en ambos grupos es muy grande, indicando esto una gran variabilidad en la medida de la elución. Estas diferencias podrían explicarse porque se ha añadido AL a la mezcla de forma manual, sin que se haya podido comprobar que la mezcla fuese completamente homogénea. Aunque hayamos realizado la técnica en todos los casos de la misma manera, probablemente la cantidad de lidocaína en cada espécimen haya sido diferente. Otro de los factores que podrían generar estas diferencias podría ser la compactación de cada cilindro dado que a volúmenes similares algunos de los cilindros presentaban un peso diferente.

Al realizar el cálculo del índice de similitud f_2 , la elución de lidocaína presenta patrones similares entre los grupos GL y GLB aunque el valor de f_2 es menor que el observado al comparar la elución de gentamicina en los diferentes grupos o la de bupivacaína en los grupos GB y GLB. Habría que valorar si al llegar a la asíntota o con una mezcla más homogénea mejoraría este índice.

El porcentaje de elución total de bupivacaína oscila entre el 4,53% en el grupo GB y el 4,59% en el grupo GLB a los 14 días, sin diferencias en la elución de la bupivacaína en ninguno de los puntos temporales, aunque la desviación estándar en ambos grupos es muy grande al igual que en la lidocaína, indicando una gran variabilidad de la liberación de bupivacaína en ambos grupos, probablemente por las mismas causas que suceden con la lidocaína.

Al igual que la lidocaína y la gentamicina, al realizar el cálculo del índice de similitud f_2 , el patrón de elución de la bupivacaína es similar en ambos grupos.

En un estudio realizado por Bond et al. (101) en el que se añadieron diferentes anestésicos (lidocaína, prilocaína, bupivacaína y tetracaína) a cinco cementos óseos de PMMA sin antibiótico, se reportó un porcentaje de elución de los diferentes AL entre el 0,05 y el 1,10% a las 72 horas.

Si comparamos nuestros resultados a las 72 horas con los resultados del estudio de Bond et al., en nuestro estudio observamos un porcentaje de elución de la lidocaína entre el 18,88% en el grupo GLB y el 25,49% en el grupo GL, y un porcentaje de elución de la bupivacaína entre el 3,18% en el grupo GB y el 3,34% en el grupo GLB, siendo todos ellos superiores al porcentaje de elución de AL reportado por Bond et al. Estas diferencias de resultados pueden ser debidas a múltiples causas tales como la utilización de suero salino

en lugar de PBS, que tiene otra composición y pH, y las características geométricas de las muestras (cilindros en este estudio y discos en el estudio mencionado). La diferencia de resultados entre ambos estudios también podría justificarse por el hecho de que no utilizan el mismo cemento óseo que el que hemos utilizado nosotros y además su cemento es sin antibiótico, por lo que en realidad es difícil comparar los resultados de ambos estudios.

El patrón de elución de los AL es similar al patrón en tres fases descrito por otros antibióticos en ALBC (82, 89, 90) y muy parecido al patrón de la gentamicina en nuestro estudio: una fase exponencial en las primeras 24 horas, una fase decreciente y una fase final de elución baja pero constante.

Para el cálculo de las dosis de AL a añadir al PMMA nos basamos en el supuesto de que pudiera eluir el 100% del fármaco, por lo que no superamos las dosis tóxicas en ningún caso. Con esta premisa, utilizamos una dosis de 0,20 g de hidrocloreto de lidocaína y 0,14 g de hidrocloreto de bupivacaína en 44,92 g de cemento en polvo. Dado que el porcentaje de elución observado dista mucho del 100%, probablemente deberíamos utilizar dosis de AL más altas para obtener una dosis terapéutica en el sitio quirúrgico.

En la comparación de la concentración de AL según la temperatura de conservación, a 37 °C o a -80 °C, observamos concentraciones similares. Sin embargo hemos observado una variación de un 10% aproximadamente entre la medición esperada (5,00% de lidocaína en PBS y 0,45% de bupivacaína en agua) y la medición observada (4,47% de lidocaína y 0,40% de bupivacaína) realizada mediante LC-MS/MS. Aunque no sabemos por qué se produce esta diferencia de medición, podría ser debida al proceso de calibración o por la sensibilidad de la medición realizada con la LC-MS/MS. Otra posibilidad es que las moléculas utilizadas fueron las moléculas estables de lidocaína y bupivacaína, el hidrocloreto de lidocaína y el hidrocloreto de bupivacaína.

6.3. Estudio de trabajabilidad

Tal y como establecen las normativas europeas y americanas (75) para que este cemento óseo de PMMA ALBC pudiera utilizarse en la práctica clínica debería mantener las propiedades físicas y químicas inalteradas al añadir los AL. En el marco de este estudio hemos medido y comparado las propiedades de trabajabilidad: el tiempo pastoso (t_p), la temperatura máxima (T_{max}), la temperatura de fraguado (T_f) y el tiempo de fraguado (t_f). El resto de pruebas, tales como la medición de la composición del polvo y del líquido y los tests mecánicos, no han sido objeto de este estudio.

En nuestro estudio, al analizar el tiempo pastoso, no se han encontrado diferencias entre los diferentes grupos de estudio. Si comparamos nuestros resultados con los publicados por Kühn (73) en el que se analizaba el tiempo pastoso de diferentes marcas comerciales, entre ellas Palamed® G (73), el tiempo pastoso observado en su estudio fue de entre 90 y 100 segundos mientras que en nuestro estudio oscila entre 187,5 y 202,5 segundos siendo

casi el doble que el observado por Kühn. Estas diferencias podrían deberse parcialmente al ambiente del laboratorio, aunque en ambos casos ha sido controlado (23 ± 1 °C y HR $50\pm 10\%$), el tipo de guantes utilizado y el lote de cemento usado. En relación a los guantes utilizados, He et al. (134) describen diferencias de hasta el 250% en el tiempo pastoso según el tipo y marca de guantes.

Se observaron diferencias significativas en la temperatura máxima alcanzada entre los grupos G y GB pero sin objetivar diferencias entre el grupo G y los grupos GL y GLB. Nuestros resultados de temperatura máxima oscilaron entre los 64,38 °C en el grupo GLB y los 75,02 °C en el grupo GB.

Al analizar la temperatura de fraguado, se observaron diferencias entre el grupo G y los grupos GL y GB, no existiendo diferencias entre G y GLB. En el estudio de Kühn (73) observaron temperaturas de fraguado alrededor de 64,0 °C, siendo más altas que las observadas en nuestro estudio que oscilaron entre 43,90 °C en el grupo GLB y 49,47 °C en el grupo GB.

Los resultados de nuestro estudio, podrían indicar que la adición de AL podría aumentar la temperatura máxima y la temperatura de fraguado del cemento. Sin embargo, los valores obtenidos en el grupo GLB muestran una tendencia contraria. Por un lado, el hecho de realizar la mezcla de anestésicos con el cemento de manera manual podría explicar estas variaciones. Por otro lado, podría explicarse por un efecto de interacción entre ambos anestésicos, aunque sería necesario realizar más estudios para establecer si este es el motivo, dado que en estudios previos se ha visto que la adición de un segundo fármaco a un cemento óseo ALBC puede influir en la elución del fármaco que inicialmente contiene este cemento (75). En nuestro estudio no hemos analizado cómo ha afectado la adición de bupivacaína a la elución de la lidocaína y viceversa.

En los cuatro grupos el tiempo de fraguado ha oscilado entre 410 y 440 segundos medido siguiendo la técnica descrita en la ISO 5833:2002. Este tiempo es muy inferior (31,66% -26,66%) a los 680 segundos reportados por Kühn utilizando el mismo cemento (75).

Aún observando estas diferencias con el estudio de Kühn, atendiendo a las normativas ISO 5833:2002 y ASTM F 451-16, que establecen unos límites máximos para los valores de tiempo pastoso, de temperatura de fraguado y de temperatura máxima, en todos los casos y en todos los grupos, se cumple con los requisitos, sin alcanzar los valores máximos en ningún caso. Los límites establecidos en estas normativas son un tiempo pastoso máximo de 5 minutos, una temperatura de fraguado de 5 a 15 minutos en la ISO y de 3 a 15 minutos en la ASTM y una temperatura máxima de 90 °C en ambas normativas.

6.4. Limitaciones del estudio

La primera limitación de este estudio es el hecho de no poder generalizar los resultados a las condiciones *in vivo* dado que es un estudio *in vitro*.

En este estudio hemos utilizado PBS como medio de disolución, que aunque es un líquido cuya osmolaridad, pH (7,4) y concentraciones de iones pueda ser semejante al líquido extracelular de los mamíferos, no es líquido sinovial, ya que éste contiene otros elementos como glucosa, proteínas o células no presentes en el PBS. Además, hemos utilizado un modelo estanco, mientras que en las condiciones *in vivo*, en las articulaciones, existe un intercambio de líquido articular generado entre la producción y la absorción de líquido sinovial, además del movimiento de este líquido producido por los movimientos de la articulación. Todo ello podría modificar la cantidad de fármaco eluida.

Otros factores en este estudio tales como el tipo de mezcla (manual) y consecuentemente una menor homogeneidad de la mezcla además del hecho de desconocer la cantidad exacta de anestésico en cada cilindro podría explicar la gran variabilidad observada entre los diferentes especímenes. Esta variabilidad sumada a las limitaciones comentadas previamente, no nos permite asegurar que alcanzaríamos la concentración necesaria para tener una dosis terapéutica de AL.

Otra posible limitación ha podido ser el número de especímenes estudiado y el tiempo de análisis de éstos. Aunque el tamaño de la muestra se asemeja a estudios previos realizados para valorar la elución de antibióticos, la variabilidad observada sugeriría que un estudio que abarcara un número mayor de especímenes podría arrojar resultados más concluyentes desde el punto de vista estadístico.

Las condiciones de laboratorio a nivel de temperatura y humedad relativa, o el tiempo de aclimatación de los componentes y moldes, aunque controladas, pueden haber influido en las diferencias observadas entre nuestros resultados y los publicados previamente por Kühn (73, 75).

Para el estudio de validación de anestésico en una muestra congelada y otra en estufa, aunque con valores similares entre ambas muestras, sólo hemos realizado el test en una muestra de cada anestésico local, por lo que no hemos podido realizar cálculos estadísticos para compararlos.

Dados nuestros resultados de elución (alrededor del 32-38% de lidocaína y el 4,5% de bupivacaína a los 14 días), el hecho de que hayamos calculado la dosis de AL en base a la elución completa de los fármacos, ha hecho que probablemente hayamos utilizado dosis infraóptimas y que haya que realizar nuevos estudios con dosis corregidas, que al ser más altas, puedan modificar los resultados de trabajabilidad.

Al analizar los resultados hemos observado una elución de gentamicina mayor en las primeras horas en el grupo de control G, comparado con los grupos GL y GB, sin poder explicar por qué se da esta diferencia y cómo afecta la adición de estos fármacos a la

elución de gentamicina en las primeras horas. No sabemos si la adición de un segundo fármaco a la mezcla, puede tener un efecto sinérgico o de retraso en la elución de la gentamicina.

Por último, hemos utilizado el índice de similitud para comparar los patrones de elución de los cuatro grupos pero con algunas limitaciones, ya que según la FDA hay que cumplir los siguientes requisitos: al menos 12 unidades de estudio; las condiciones y tiempos de medición deben ser los mismos en los diferentes productos; como f_2 es sensible al número de puntos de corte sólo se debería considerar un punto temporal después de la disolución de >85% del producto. A diferencia de la FDA, la OMS especifica los siguientes requisitos para su cálculo: mínimo de 3 puntos temporales, excluyendo el cero, 12 unidades para estudios oficiales y la realización de solamente una medición después de que el producto de referencia haya alcanzado el 85% de disolución o haya alcanzado la asíntota (121, 123, 124).

Dado que no es un estudio oficial, hemos hecho el cálculo aún sin tener 12 unidades de estudio; el problema es que no hemos alcanzado el 85% de elución y tampoco hemos alcanzado la asíntota, aunque estemos cerca según las gráficas, por lo que el cálculo podría ser erróneo y habría que revalorar los resultados cumpliendo con los requisitos para el cálculo de f_2 (121, 123, 124).

6.5. Aplicabilidad

La principal utilidad que se deriva de este estudio experimental es la posibilidad de disponer de un cemento óseo de polimetilmetacrilato que contenga y eluya antibiótico y anestésico local para tratar dos problemas importantes tras la implantación de una artroplastia, el riesgo de infección y el dolor post quirúrgico, sobretodo en las primeras 72 horas post intervención.

Aunque este cemento óseo, en caso de utilizarse para fijar los componentes de una artroplastia, eluiría fármacos en la interfase hueso-cemento, éstos podrían también eluir al líquido articular, pudiendo producir analgesia en las diferentes fuentes de dolor post ATR como pueden ser los tejidos blandos, el tejido sinovial, el hueso, los músculos y/o la piel.

El uso del cemento óseo como *carrier* de anestésicos locales podría proporcionar un alivio del dolor en el sitio quirúrgico. Además, al tratarse de anestésicos de acción local, se podrían reducir los efectos secundarios y las complicaciones asociadas a otras técnicas como los bloqueos locorreregionales. Un beneficio indirecto del mejor control del dolor postquirúrgico podría ser la reducción de los costes de la atención médica al poder realizar una mejor rehabilitación que permitiera un alta precoz.

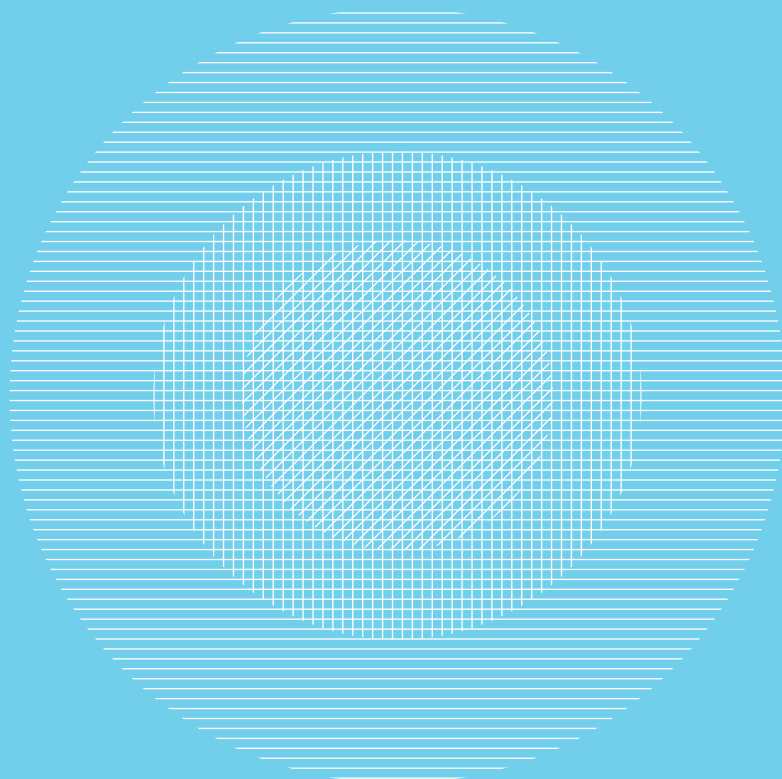
6.6. Líneas futuras

Como posibles líneas futuras derivadas de este estudio cabría la posibilidad de utilizar otros anestésicos como la levobupivacaína o la ropivacaína, con una semivida media y con un perfil de seguridad alto.

Para poder continuar con esta línea experimental, deberíamos completar los estudios necesarios para el uso *in vivo* de este cemento óseo con antibiótico y anestésico local. Para ello, se deberían valorar los requerimientos técnicos de la CE y/o de la FDA (ver Tablas 28 y 29 en anexos) para realizar las pruebas pertinentes para analizar las propiedades fisicoquímicas, sobretodo para comprobar que la adición de estos fármacos, recalculando la dosis según la proporción de elución observada en este estudio, no afecta a las propiedades mecánicas del cemento.

Además, debería valorarse la recomendación de Kühn (75) que establece que se deberían realizar todas las determinaciones en tres lotes diferentes con tres composiciones diferentes y realizar las pruebas a tres temperaturas ambiente diferentes, por ejemplo a 15, a 18 y a 23 °C, comparando todos los resultados con un patrón de referencia.

Conclusiones



7. Conclusiones

7.1. Hipótesis

7.1.1. Estudio de elución

Los resultados del estudio de elución permiten rechazar la hipótesis nula, confirmando que la adición de anestésicos locales (lidocaína y/o bupivacaína) en el componente en polvo del cemento óseo permite la elución del anestésico local a un medio líquido y no altera la elución de la gentamicina.

7.1.2. Estudio de trabajabilidad

Los resultados del estudio de trabajabilidad permiten validar la hipótesis nula, confirmando que la adición de anestésicos locales, lidocaína y/o bupivacaína, en el componente en polvo del cemento óseo altera las propiedades de trabajabilidad. Concretamente, la adición de bupivacaína aumenta la temperatura máxima respecto al grupo con solo gentamicina y la temperatura de fraguado es superior en los grupos que contienen lidocaína o la combinación de lidocaína y bupivacaína. La adición de AL no modifica el tiempo pastoso.

7.2. Objetivos

Respondiendo a los objetivos planteados en este estudio

7.2.1. Objetivo primario

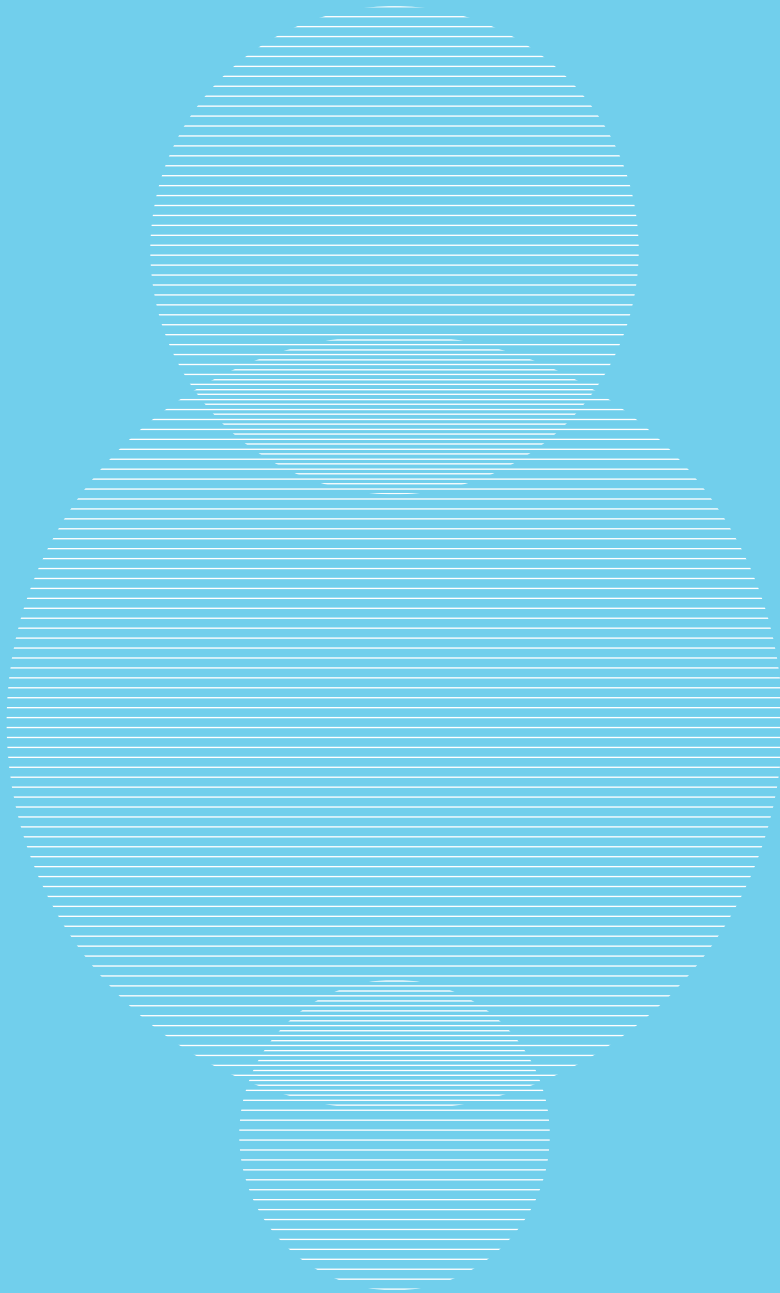
- La gentamicina eluye a una solución de PBS y la elución de gentamicina no se modifica al añadir AL al componente en polvo.

- La lidocaína, en su molécula estable como hidrocloreto de lidocaína, mezclada en el polvo del cemento óseo de PMMA con gentamicina (ALBC) eluye a una solución de PBS ya sea sola o con bupivacaína.
- La bupivacaína, en su molécula estable como hidrocloreto de bupivacaína, mezclada en el polvo del cemento óseo de PMMA con gentamicina (ALBC) eluye a una solución de PBS ya sea sola o con lidocaína.
- El hecho de congelar las muestras previo a su análisis no altera la medición ni la concentración de AL.

7.2.2. Objetivos secundarios

- El tiempo pastoso del cemento PMMA con gentamicina no se ve alterado por la adición de los AL.
- La temperatura máxima aumenta al añadir bupivacaína al cemento óseo de PMMA con gentamicina, pero no se encuentran diferencias al añadir lidocaína ni al añadir la mezcla de lidocaína y bupivacaína respecto al grupo control.
- La temperatura de fraguado es mayor al añadir lidocaína y la mezcla de lidocaína y bupivacaína al cemento óseo de PMMA con gentamicina, pero no se encuentran diferencias al añadir bupivacaína respecto al grupo control.
- El tiempo de fraguado del cemento óseo PMMA que contiene AL es ligeramente superior al tiempo de fraguado del cemento óseo que contiene únicamente gentamicina.
- Se cumplen los requisitos en todos los casos y en todos los grupos de la normativas ISO 5833:2002 y ASTM F 451-16 al añadir AL.

Bibliografía



Bibliografía

1. Singh JA. Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *The Open Orthopaedics Journal*. 2011;5(1):80–5.
2. The Swedish Knee Arthroplasty Register-Annual Report 2018 [Internet]. The Swedish Knee Arthroplasty Register. [cited 2019 Mar 11]. Available from: <http://www.myknee.se/e>
3. Niemeläinen MJ, Mäkelä KT, Robertsson O, W-Dahl A, Furnes O, Fenstad AM, et al. Different incidences of knee arthroplasty in the Nordic countries. *Acta Orthopaedica*. 2017;88(2):173–8.
4. Inacio MCS, Paxton EW, Graves SE, Namba RS, Nemes S. Projected increase in total knee arthroplasty in the United States – an alternative projection model. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(11):1797–803.
5. Registro de artroplastias de Cataluña (RACat) [Internet]. Registro de artroplastias de Cataluña. Available from: <http://aquas.gencat.cat/ca/ambits/avaluacio-tecnologies-qualitat/registres-sanitaris/racat/resultats/>
6. Schmitt J, Lange T, Günther K-P, Kopkow C, Rataj E, Apfelbacher C, et al. Indication Criteria for Total Knee Arthroplasty in Patients with Osteoarthritis - A Multi-perspective Consensus Study. *Z Orthop Unfall*. 2017 Oct;155(5):539–48.
7. Martin GM, Roe J. Total knee arthroplasty [Internet]. UpToDate. [cited 2019 Mar 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/total-knee-arthroplasty?search=total%20knee%20arthroplasty&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1
8. Martin GM, Roe J. Complications of total knee arthroplasty [Internet]. UpToDate. [cited 2019 Mar 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/complications-of-total-knee-arthroplasty>
9. Hirschmann MT. *The Unhappy Total Knee Replacement: A Comprehensive Review and Management Guide*. Hirschmann MT, Beckers R, editors. Springer; 2015. 823 p.
10. Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, et al. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Jan;471(1):215–20.
11. Ranawat CS, Meftah M, Windsor EN, Ranawat AS. Cementless fixation in total knee arthroplasty: down the boulevard of broken dreams - affirms. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Nov;94(11 Suppl A):82–4.

12. Vertullo CJ, Graves SE, Peng Y, Lewis PL. The effect of surgeon's preference for hybrid or cemented fixation on the long-term survivorship of total knee replacement. *Acta Orthop*. 2018 Jun;89(3):329–35.
13. Gandhi R, Tsvetkov D, Davey JR, Mahomed NN. Survival and clinical function of cemented and uncemented prostheses in total knee replacement: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Jul;91(7):889–95.
14. Jorgensen NB, McAuliffe M, Orschulok T, Lorimer MF, de Steiger R. Major Aseptic Revision Following Total Knee Replacement: A Study of 478,081 Total Knee Replacements from the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Feb 20;101(4):302–10.
15. National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. 15th Annual Report [Internet]. The National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. Available from: <https://www.hqip.org.uk/resource/national-joint-registry-15th-annual-report-2018/>
16. Mulcahy H, Chew FS. Current concepts in knee replacement: complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jan;202(1):W76–86.
17. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KDJ. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Jan;468(1):57–63.
18. Scott CEH, Howie CR, MacDonald D, Biant LC. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Sep;92(9):1253–8.
19. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):173–83.
20. Gamero Ruiz F, Gabriel Sánchez R, Carbonell Abello J, Tornero Molina J, Sánchez-Magro I. [Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study]. *Rev Clin Esp*. 2005 Apr;205(4):157–63.
21. Acosta A. Tratamiento del Dolor. Teoría y Práctica. Aliaga Font L, Baños Diez J-E, editors. Permanyer Publicaciones; 2009.
22. López-Armada MJ, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? *Rev Esp Reumatol*. 2004 Jun 1;31(6):379–93.
23. Manual de Medicina del Dolor (incluye eBook): Fundamentos, evaluación y tratamiento. Editorial Médica Panamericana S.A.; 542 p.
24. Nencini S, Ivanusic JJ. The Physiology of Bone Pain. How Much Do We Really Know? *Front Physiol*. 2016 Apr 26;7:157.
25. de los proyectos Wikimedia C. Osteología [Internet]. Wikimedia Foundation, Inc. 2005 [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://es.m.wikipedia.org/wiki/Osteolog%C3%ADa>
26. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*. 2002;113(1):155–66.

27. Patofisiología del dolor agudo postoperatorio [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cited 2019 Mar 21]. Available from: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/2017GlobalYear/FactSheets/Spanish/3.%20Patofisiologia%20del%20dolor%20agudo%20postoperatorio.pdf>
28. Ribera H, Esteve N, Garrido JP. La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico: ¿qué sabemos? *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19(4):197–208.
29. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)* [Internet]. 2005;28(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s0378-48352005000300006>
30. Webb CA, Mariano ER. Best multimodal analgesic protocol for total knee arthroplasty. *Pain Manag*. 2015;5(3):185–96.
31. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(1):1–4.
32. Dolor Crónico Postquirúrgico: Definición, Impacto, y Prevención [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cited 2019 Mar 21]. Available from: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/2017GlobalYear/FactSheets/Spanish/4.%20Dolor%20Cronico%20Postquirurgico.pdf>
33. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*. 2001 Jul;87(1):88–98.
34. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain*. 2013;154(1):95–102.
35. Estebe J-P, Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. [Incidence and risk factors of chronic postsurgical pain. Pain and Locoregional Anesthesia Committee and the Standards Committee of the French Society of Anesthesia and Intensive Care]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Feb;28(2):e71–4.
36. Wylde V, Beswick A, Bruce J, Blom A, Howells N, Gooberman-Hill R. Chronic pain after total knee arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2018 Aug;3(8):461–70.
37. Karlsen APH, Wetterslev M, Hansen SE, Hansen MS, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Mar 8;12(3):e0173107.
38. Korean Knee Society. Guidelines for the management of postoperative pain after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2012 Dec;24(4):201–7.
39. Gaffney CJ, Pelt CE, Gililand JM, Peters CL. Perioperative Pain Management in Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2017;48(4):407–19.
40. Sinatra RS, Torres J, Bustos AM. Pain Management After Major Orthopaedic Surgery: Current Strategies and New Concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;10(2):117–29.
41. Parvizi J. Pain management following total joint arthroplasty: making strides. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Aug 15;94(16):1441.
42. Terkawi AS, Mavridis D, Sessler DI, Nunemaker MS, Doais KS, Terkawi RS, et al. Pain Management Modalities after Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-analysis of 170 Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 2017 May;126(5):923–37.

43. Reinhardt KR, Duggal S, Umunna B-P, Reinhardt GA, Nam D, Alexiades M, et al. Intraarticular analgesia versus epidural plus femoral nerve block after TKA: a randomized, double-blind trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 May;472(5):1400–8.
44. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R. Interventions for the prediction and management of chronic postsurgical pain after total knee replacement: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2015 May 12;5(5):e007387.
45. Elmallah RK, Cherian JJ, Pierce TP, Jauregui JJ, Harwin SF, Mont MA. New and Common Perioperative Pain Management Techniques in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2016 Feb;29(2):169–78.
46. Elmallah RK, Chughtai M, Khlopas A, Newman JM, Stearns KL, Roche M, et al. Pain Control in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2018 Jul;31(6):504–13.
47. Pérez-Moro OS, Fernández-Cuadros ME, Díez-Ramos F, Galvez-Rabadán A, Neira-Borrajo I, Llopis-Miró R. Efectividad y eficiencia de la vía clínica rápida (fast-track) en prótesis total de rodilla y cadera (PTR y PTC): 11 años de experiencia. Validación de la vía clínica. Análisis de la estancia hospitalaria, tasa de revisiones y coste en un hospital público español. *Rehabilitación.* 2016;50(3):150–9.
48. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *HSS J.* 2019 Feb;15(1):57–65.
49. Berninger MT, Friederichs J, Leidinger W, Augat P, Bühren V, Fulghum C, et al. Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in unicompartamental knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 24;19(1):249.
50. Tan Z, Kang P, Pei F, Shen B, Zhou Z, Yang J. A comparison of adductor canal block and femoral nerve block after total-knee arthroplasty regarding analgesic effect, effectiveness of early rehabilitation, and lateral knee pain relief in the early stage. *Medicine.* 2018 Nov;97(48):e13391.
51. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop.* 2008 Apr;79(2):174–83.
52. Albrecht E, Guyen O, Jacot-Guillarmod A, Kirkham KR. The analgesic efficacy of local infiltration analgesia vs femoral nerve block after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2016 May;116(5):597–609.
53. Li Y, Li A, Zhang Y. The efficacy of combined adductor canal block with local infiltration analgesia for pain control after total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine.* 2018 Dec;97(49):e13326.
54. Illescas M, Ríos JR, Rodríguez de la Torre R, Mojarro I, Gallego JI, Gil-Fernández M. Eficacia y efectos secundarios de 3 técnicas analgésicas en el control del dolor postoperatorio en artroplastia de rodilla. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;14(1):20–5.
55. Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology.* 2003 Jun;98(6):1503–8.

56. Clinical Pharmacology of Local Anesthetics [Internet]. Anesthesia Key. 2016 [cited 2019 Mar 22]. Available from: <https://aneskey.com/clinical-pharmacology-of-local-anesthetics-2/>
57. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012 Summer;59(2):90–101; quiz 102–3.
58. Berde CB, Strichartz GR. Miller. Anestesia. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, editors. Elsevier España; 2015. 4099 p.
59. Kumar S. Anestesia. Secretos. Duke J, editor. Elsevier España; 2011. 592 p.
60. Aguilar Sánchez JL, Carbayo Lázaro JL, García de Paredes Porro N, Delgado García P. Anestesiomecum. Gómez-Arnau JI, editor. Publicaciones Permanyer; 2011.
61. Alonso Hernández P DJL. Fármacos de uso frecuente en anestesiología y reanimación. Alonso Hernández P DJL, editor. Madrid: You&Us, S.A.; 2005. 246 p.
62. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564–75.
63. Shonfeld A, Harrop-Griffiths W. Oxford Handbook of Anaesthesia. Allman K, Wilson I, O'Donnell A, editors. Oxford University Press; 2018.
64. PubChem. Lidocaine [Internet]. Pubchem. [cited 2019 Oct 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676>
65. Baughman VL, Golembiewski J, Alvarez W Jr, Gonzales JP, editors. *Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook: Including Select Disease States & Perioperative Management*. Lexi-Comp; 2009. 1821 p.
66. Ficha técnica de la Lidocaína [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [cited 2019 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69207/69207_ft.pdf
67. Prospecto Lidocaína Hidrocloruro [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/44793/Prospecto_44793.html
68. PubChem. Bupivacaine [Internet]. Pubchem. [cited 2019 Oct 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2474>
69. Bupivacaine | C18H28N2O [Internet]. ChemSpider. [cited 2019 Sep 8]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2380.html>
70. Webb JCJ, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jul;89(7):851–7.
71. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. *Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements: A review*. *Acta Orthop Scand*. 2001;72(6):557–71.
72. Otto Röhm: inventor y empresario [Internet]. World of Plexiglas. [cited 2019 Mar 26]. Available from: <https://www.world-of-plexiglas.com/es/inventor-plexiglas-empresario-otto-roehm/>
73. Kühn K-D. Bone Cements. Up-to-Date Comparison of Physical and Chemical Properties of Commercial Materials. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2000.

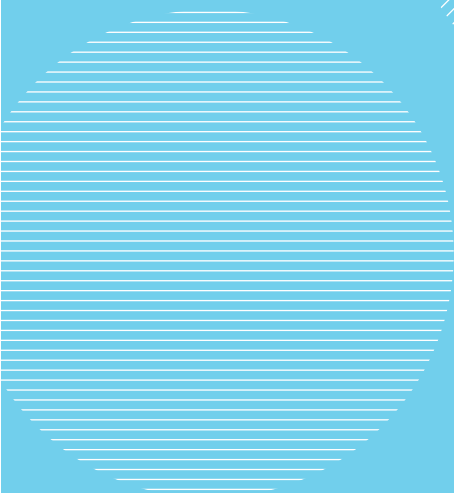
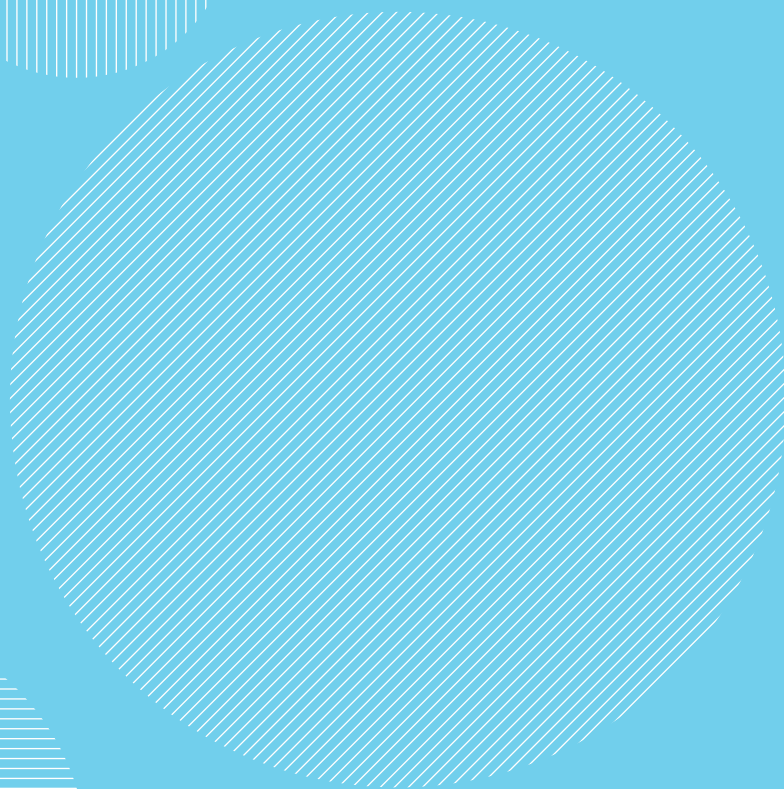
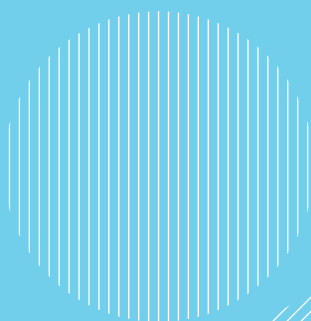
74. Sanz Ruiz P. Estudio experimental de la influencia de la adición de distintos antibióticos sobre las características mecánicas del cemento óseo (polimetil-metacrilato) [PhD]. Vaquero Martín J, Forriol Campos F, editors. Facultad de Medicina; 2012.
75. Kühn K-D. PMMA Cements. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. 291 p.
76. Smith DC. The genesis and evolution of acrylic bone cement. *Orthop Clin North Am.* 2005 Jan;36(1):1–10.
77. Charnley J. Acrylic cement in orthopaedic surgery. Vol. 57. Edinburgh: E & S. Livingstone; 1970. 131 p.
78. Liu C, Green SM, Watkins ND, Mccaskie AW. On the particle size and molecular weight distributions of clinical bone cements. *J Mater Sci Lett.* 2003 May 1;22(9):709–12.
79. Franco Marquès E. Preparación y Evaluación de Formulaciones Acrílicas Autocurables de Baja Toxicidad Modificadas con Polímeros Biodegradables Para Cirugía Ortopédica y Mínimamente Invasiva [PhD]. Méndez González JA, editor. Universitat de Girona; 2012.
80. Reckling FW, Dillon WL. The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(1):80–2.
81. Harving S, Søballe K, Bünger C. A method for bone-cement interface thermometry: An in vitro comparison between low temperature curing cement Palavit® and Surgical Simplex® P. *Acta Orthop Scand.* 1991;62(6):546–8.
82. Carbó Laso E. Estudio experimental de la utilización de rifampicina microencapsulada en el polimetilmetacrilato: propiedades químicas, mecánicas y microbiológicas [PhD]. Sanz Ruiz P, del Real Romero JC, Vaquero Martín J, editors. Universidad Complutense de Madrid; 2017.
83. Meyer PR, Lautenschlager EP, Moore BK. On the Setting Properties of Acrylic Bone Cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55(1):149–56.
84. Lewis G. Properties of acrylic bone cement: state of the art review. *J Biomed Mater Res.* 1997 Summer;38(2):155–82.
85. Saleh KJ, El Othmani MM, Tzeng TH, Mihalko WM, Chambers MC, Grupp TM. Acrylic bone cement in total joint arthroplasty: A review. *J Orthop Res.* 2016 May;34(5):737–44.
86. Buchholz HW, Engelbrecht H. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg.* 1970 Nov;41(11):511–5.
87. van de Belt H, Neut D, Uges DR, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, et al. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. *Biomaterials.* 2000 Oct;21(19):1981–7.
88. Frommelt L, Kühn K-D. The Well-Cemented Total Hip Arthroplasty. Theory and Practice. Breusch S, Malchau H, editors. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.
89. Gasparini G, De Gori M, Calonego G, Della Bora T, Caroleo B, Galasso O. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study. *Orthopedics.* 2014 Nov;37(11):e999–1005.

90. Dupleichs M, Masson M, Gauthier O, Dutilleul M, Bouler J-M, Verron E, et al. Pain Management After Bone Reconstruction Surgery Using an Analgesic Bone Cement: A Functional Noninvasive In Vivo Study Using Gait Analysis. *J Pain*. 2018;19(10):1169–80.
91. Neut D, Kluin OS, Thompson J, van der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin release from commercially-available gentamicin-loaded PMMA bone cements in a prosthesis-related interfacial gap model and their antibacterial efficacy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Nov 10;11:258.
92. Marks KE, Nelson CL, Lautenschlager EP. Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(3):358–64.
93. Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic Antibiotics and Gentamicin-Containing Bone Cement in the Prophylaxis of Postoperative Infections in Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;(159):194??200.
94. Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, Vaquero-Martín J, Forriol F, Del Real JC. Evaluation of Elution and Mechanical Properties of High-Dose Antibiotic-Loaded Bone Cement: Comparative “In Vitro” Study of the Influence of Vancomycin and Cefazolin. *J Arthroplasty*. 2015 Aug;30(8):1423–9.
95. Weiss BD, Weiss EC, Haggard WO, Evans RP, McLaren SG, Smeltzer MS. Optimized Elution of Daptomycin from Polymethylmethacrylate Beads. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):264–6.
96. Goss B, Lutton C, Weinrauch P, Jabur M, Gillett G, Crawford R. Elution and mechanical properties of antifungal bone cement. *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6):902–8.
97. Marra F, Robbins GM, Masri BA, Duncan C, Wasan KM, Kwong EH, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg*. 2001 Oct;44(5):383–6.
98. Silverberg D, Kodali P, Dipersio J, Acus R, Askew M. In vitro analysis of antifungal impregnated polymethylmethacrylate bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Oct;(403):228–31.
99. Savadkoobi DG, Sadeghipour P, Attarian H, Sardari S, Eslamifar A, Shokrgozar MA. Cytotoxic effect of drugs eluted from polymethylmethacrylate on stromal giant-cell tumour cells: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Jul;90(7):973–9.
100. Draenert FG, Draenert K. Methotrexate-Loaded Polymethylmethacrylate Bone Cement for Local Bone Metastasis Therapy: Pilot Animal Study in the Rabbit Patellar Groove. *Chemotherapy*. 2008;54(5):412–6.
101. Bond DM, Rudan J, Kobus SM, Adams MA. Depot local anesthetic in polymethylmethacrylate bone cement: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Jan;(418):242–5.
102. Walenkampf GHI, Argenson J-N, Meani E, Bargiotas K, Mei H. Local Antibiotics in Arthroplasty: State of the Art from an Interdisciplinary Point of View. Georg Thieme Verlag; 2007. 170 p.
103. Malik MHA, Chougale A, Pradhan N, Gambhir AK, Porter ML. Primary total knee replacement: a comparison of a nationally agreed guide to best practice and current surgical technique as determined by the North West Regional Arthroplasty Register. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005 Mar;87(2):117–22.
104. Heck D, Rosenberg A, Schink-Ascani M, Garbus S, Kiewitt T. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 1995 Aug;10(4):470–5.

105. Panni AS, Schiavone Panni A, Corona K, Giulianelli M, Mazzitelli G, Del Regno C, et al. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3168–74.
106. Hinarejos P, Guirro P, Puig-Verdie L, Torres-Claramunt R, Leal-Blanquet J, Sanchez-Soler J, et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop.* 2015 Dec 18;6(11):877–85.
107. Artroplasties amb algú component de la pròtesi cimentat: % d'ús d'antibiòtic per període [Internet]. RACAT. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrjoiYzdjZGFINGYtNjZhMC00Mz-FkLTg3NWQtYzFIYTZiMTdINGRmliwidCI6IjNiOTQyN2RjLWQzMGUtNDNiYy04YzA2LWZmNzI1MzY3NmZlYlslmMiOjh9>
108. Jiranek WA, Hanssen AD, Seth Greenwald A. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(11):2487–500.
109. Bohm E, Zhu N, Gu J, de Guia N, Linton C, Anderson T, et al. Does adding antibiotics to cement reduce the need for early revision in total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Jan;472(1):162–8.
110. ISO 5822:2002: Implants for surgery - Acrylic resin cements [Internet]. International Organization for Standardization; 2002 May. Available from: <https://www.iso.org/standard/30980.html>
111. ASTM F451-16: Standard Specification for Acrylic Bone Cement [Internet]. ASTM International, West Conshohocken, PA, 2016; Available from: www.astm.org
112. Contributors to Wikimedia projects. Poliacetal [Internet]. Wikimedia Foundation, Inc. 2006 [cited 2019 Mar 11]. Available from: <https://es.wikipedia.org/wiki/Poliacetal>
113. Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Copal Bone Cement Is More Effective in Preventing Biofilm Formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(6):1492–8.
114. He Z, Zhai Q, Hu M, Cao C, Wang J, Yang H, et al. Bone cements for percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty: Current status and future developments. *J Orthop Translat.* 2015;3(1):1–11.
115. Prospecto Bupivacaína Hidrocloruro [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. [cited 2019 May 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62411/62411_ft.pdf
116. Palamed G. Medium viscosity, radiopaque bone cement containing Gentamicin [Internet]. Heraeus Medical; [cited 2019 Aug 19]. Available from: https://www.heraeus.com/media/media/hme/doc_hme/products_hme/palacos_bone_cement/palamed/PALAMED_G_GBA.pdf
117. RAE-ASALE. Eluir [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [cited 2019 May 26]. Available from: <https://dle.rae.es/>
118. Contributors to Wikimedia projects. Tampón fosfato salino [Internet]. Wikimedia Foundation, Inc. 2010 [cited 2019 May 26]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Tamp%C3%B3n_fosfato_salino#cite_ref-2

119. Arduino - Introduction [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: <https://www.arduino.cc/en/Guide/Introduction>
120. Adafruit MAX31856 Universal Thermocouple Amplifier [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: <https://learn.adafruit.com/adafruit-max31856-thermocouple-amplifier/wiring-and-test>
121. Jung Cook H, Anda Jáuregui G de, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. Comparación de perfiles de disolución: Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . *Rev Mex Cienc Farm.* 2012;43(3):67–71.
122. Moore JW, Flanner HH. Mathematical Comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm Technol.* 1996;20(6):64–74.
123. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2019 Sep 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
124. Diaz DA, Colgan ST, Langer CS, Bandi NT, Likar MD, Van Alstine L. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *AAPS J.* 2016 Jan;18(1):15.
125. 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.* 2007 Apr;89(4):780–5.
126. Bashinskaya B, Zimmerman RM, Walcott BP, Antoci V. Arthroplasty Utilization in the United States is Predicted by Age-Specific Population Groups. *ISRN Orthop.* 2012;2012:1–8.
127. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ. Impact of the economic downturn on total joint replacement demand in the United States: updated projections to 2021. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Apr 16;96(8):624–30.
128. Singh JA, Yu S, Chen L, Cleveland JD. Rates of Total Joint Replacement in the United States: Future Projections to 2020–2040 Using the National Inpatient Sample. *J Rheumatol.* 2019;46(9):1134–40.
129. Balaguer-Castro M, Torner Pifarré P, Ruiz Domingo MA, Cámara Cabrera J, Monfort Mira Montserrat García Rodríguez. Análisis de costes reales del proceso de implantación de una artroplastia total de rodilla. In.
130. Lewis G, Janna S. The in vitro elution of gentamicin sulfate from a commercially available gentamicin-loaded acrylic bone cement, VersaBond AB. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004 Oct 15;71(1):77–83.
131. Bridgens J, Davies S, Tilley L, Norman P, Stockley I. Orthopaedic bone cement: do we know what we are using? *J Bone Joint Surg Br.* 2008 May;90(5):643–7.
132. Hughes RE, Batra A, Hallstrom BR. Arthroplasty registries around the world: valuable sources of hip implant revision risk data. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2017 Jun;10(2):240–52.
133. Hosseinzadeh HRS, Emami M, Lahiji F, Sina A, Masoudi A, Emami S. 5. The Acrylic Bone Cement in Arthroplasty. In: Kinov P, editor. *Arthroplasty-Update.* 2013.
134. He S, Scott C, De Luise M, Edwards B, Higham P. Effect of choice of surgical gloves on dough time measurements of acrylic bone cement. *Biomaterials.* 2003 Jan;24(2):235–7.

Anexos



Anexo 1.

Normativa para evaluar y registrar los cementos óseos

Tabla 28. Criterios de la Comunidad Europea para evaluar los cementos óseos.

Criterios para evaluar los cementos óseos (CE)		
Propiedad	Parámetros	Métodos de análisis
Trabajabilidad	Tiempo pastoso (Td)	ISO 5833:2002
	Tiempo de fraguado (Tf)	ISO 5833:2002
	Intrusión	ISO 5833:2002
	Viscosidad	<i>Gelnorm®</i> en comparación con un cemento de PMMA con viscosidad similar
Composición del polvo y del líquido	PMMA	HPLC
	BPO	HPLC, titulación
	Opacificador	Incineración
	Antibiótico	HPLC
	Morfología del polvo	SEM
	MMA	GC
	DmpT	GC
	HQ	GC
Cemento PMMA endurecido	Estabilidad del líquido	5833:2002
	Monómero residual	GC, HPLC
	DmpT residual	HPLC
	Peso molecular	Viscosidad reducida
	Transición vítrea	DSC, DMA
	Volumen de contracción	Cambio en densidad (principio de Arquímedes)
	Absorción de agua	Test de saturación
	Temperatura máxima	ISO 5833:2002
Liberación de antibiótico	HPLC	

Continúa en la página siguiente

Tests mecánicos	Módulo de elasticidad	Flexión en 4 puntos (ISO 5833:2002)
	Flexura	Flexión en 4 puntos (ISO 5833:2002), flexión en 3 puntos (DIN 53435:2018)
	Compresión	ISO 5833:2002
	Impacto	DIN 53435:2018
	Tensión	ISO 527-3:2018
	Fatiga	Flexión en 4 puntos (ISO 14602:2012)
	Energía de fractura	ÖNORM B 3592:2011
Vida útil	Medida de las propiedades mecánicas de cemento curado después que los componentes hayan sido envejecidos.	

GC (Gas chromatography) = Cromatografía de gases

SEM (Scanning electron microscopy) = Microscopía Electrónica de Barrido

HPLC (High-performance liquid chromatography) = Cromatografía de líquidos de alto rendimiento

DMA (Dynamic mechanical analysis) = Análisis mecánico dinámico

DSC (Differential scanning calorimetry) = Calorimetría diferencial de barrido

Tabla 29. Criterios de la Food and Drug Administration para evaluar los cementos óseos.

Criterios para evaluar los cementos óseos (FDA)		
Propiedad	Parámetros	Métodos de análisis
Mezcla y aplicación	Mezcla de los componentes líquido y polvo	ASTM F451-16, ISO 5833:2002
Tiempo pastoso (Td)	ASTM F451-16, ISO 5833:2002	
Tiempo de fraguado (Tf)	ASTM F451-16, ISO 5833:2002	
Viscosidad	ASTM F451-16, ISO 5833:2002	
Intrusión	ASTM F451-16, ISO 5833:2002	
	ASTM F451-16, ISO 5833:2002	
Composición química	Ingredientes: fórmula química, estructura, aditivos, etc.	RM líquida, FTIR, HPLC/MS
Tipo de radiopacificador	ATG/pirólisis	
Pureza u oligoelementos (trazas)	ICD/MS, GC/FTIR/MS, valoración	
Moléculas residuales de bajo peso molecular	GC; HPLC/GPC, RMN-líquidos	
Lixiviables (por ejemplo moléculas de bajo peso molecular)	GC, HPLC/GPC	
Peso molecular y estructura del polímero	Peso molecular por flujo viscoso	Mediciones de viscosidad
Peso molecular: polidispersidad, Mn, Mw	GPC con detector de índice de refracción utilizando poliestireno como material estándar	
Ramificación, linear o reticulado	Solubilidad, hinchazón, RMN-líquidos	
% de cristalinidad (si aplica)	Difracción de Rayos X, DSC	
Temperatura de cristalización (si aplica)	DSC, DMA	
Temperatura de transición vítrea (si aplica)	DSC, DMA	

Estudio experimental *in vitro* de la influencia de la adición de anestésicos locales en las propiedades de alusión y trabajabilidad del cemento óseo de polimetacrilato con gentamicina

Propiedades físicas		Morfología del polvo, caracterización del tamaño y dispersión de polímeros y aditivos	Microscopía óptica, SEM del polvo y cemento curado
Caracterización de la porosidad			
Cambios dimensionales durante el curado (encogimiento)		Microscopía acústica de barrido de cemento a granel (por ejemplo, SLAM, C-SAM) y seccionamiento en serie del cemento curado	
% De absorción de agua (hinchazón)			
Envejecimiento por absorción de fluidos y polimerización		Medición de volumen	
		Pruebas de saturación	
		Pruebas mecánicas	
Estabilidad de los componentes		Cambio en la viscosidad del monómero debido al envejecimiento artificial	ASTM 451-16, ISO 5833:2002
Cambio en los niveles de peróxido de benzoilo		Método de valoración, FTIR, GC	
Propiedades térmicas		Temperatura máxima de polimerización	ASTM 451-16, ISO 5833:2002
Módulo	Flexión	Flexión en 4 puntos	ISO 5833:2002
	Compresión	Compresión uniaxial	ISO 5833:2002, ASTM F451-16
	Tensión	Tensión uniaxial	ASTM D638-14 muestras rectangulares / cilíndricas
Propiedades de fatiga cíclica		Tensión uniaxial / Compresión o tensión / Tensión	ASTM E647-15e1
Flexión en 3 o 4 puntos			Muestras rectangulares o cilíndricas Frecuencia - Nivel fisiológicamente relevante o justificado Control de carga Niveles de estrés que son similares a los estreses in vivo esperados
		Utilizar especímenes rectangulares	
Tenacidad a la fractura (K_{1c})		Tensión compacta	ASTM E399-17
Muestras de flexión		Tensión compacta o de un solo borde con muescas	
Propagación de grietas por fatiga		Tensión compacta	ASTM E647-15e1

Continúa en la página siguiente

Fuerza estática	Flexural	Flexión en 4 puntos	ISO 5833:2002
	Compresiva	Compresión uniaxial	ASTM 451-16, ISO 5833:2002
	Tensil	Tensión uniaxial	ASTM D638-14 muestras rectangulares / cilíndricas
	Cizallamiento	Cizalla única (cemento-cemento)	ASTM D732-17
Viscoelasticidad		Ensayos de compresión uniaxial	ASTM D2990-17 o Deformación por compresión de especímenes cilíndricos
Análisis mecánico dinámico (se deben considerar pruebas mecánicas opcionales si se necesita una evaluación adicional)		DMA	
Vida útil		Medición de las propiedades mecánicas del cemento endurecido después de que los componentes hayan envejecido con el tiempo	Almacenamiento durante largo tiempo o una mecanismo de envejecimiento acelerado validado de los componentes líquidos y en polvo esterilizados. Realizar pruebas en cemento óseo curado

C-SAM (C-mode scanning acoustical microscopy) = Microscopía acústica de barrido en modo C

DMA (Dynamic mechanical analysis) = Análisis mecánico dinámico

DSC (Differential scanning calorimetry) = Calorimetría diferencial de barrido

FTIR (Fourier transform infrared) = Espectrometría infrarroja por Transformadas de Fourier

GC (Gas chromatography) = Cromatografía de gases

GPC (Gel permeation chromatography) = Cromatografía por permeación de gel

HPLC (High-performance liquid chromatography) = Cromatografía de líquidos de alto rendimiento

ICP/MS (Inductively coupled plasma) = Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente

MS (Mass spectroscopy) = Espectrometría de Masas

RM-Líquidos = Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos

SEM (Scanning electron microscopy) = Microscopía Electrónica de Barrido

SLAM (Scanning laser acoustical microscopy) = Microscopía Confocal de Barrido Láser

TGA (Thermogravimetric analysis) = Análisis Termogravimétrico

Anexo 2.

Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (Barcelona)



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

COLOMA MORENO QUIROGA, Secretaria del Comitè Ético de Investigación Clínica de la CORPORACIÓ SANITÀRIA PARC TAULÍ DE SABADELL (Barcelona)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Investigador/a para que se realice el estudio titulado: "Estudi in vitro de dilució d'anestèsics locals en ciments ossis" , protocolo versió 1.1 de setiembre de 2017, y considera que:

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsible para el sujeto.
2. La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. Y que el Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell por Balaguer Castro Mariano, como investigador principal.

Lo que firma en Sabadell a martes, 26 septiembre 2017

Firmado:

**MORENO
QUIROGA**
COLOMA
40859447
Q


Firmado digitalmente por
MORENO QUIROGA
COLOMA -40859447Q
Nombre de reconocimiento
(DN) c=ES,
serialNumber=40859447Q,
sn=MORENO QUIROGA,
givenName=COLOMA,
cn=MORENO QUIROGA
COLOMA -40859447Q
Fecha: 2017.10.02 09:20:12
+02'00'

Dra. Coloma Moreno Quiroga

Ref.: 2017620

Anexo 3.

Calibración de los termopares




ASSI

ASSI Sistemas e Instrumentación

Barcelona
C/Indústria, 6 - Pol. Ind. La Bòbila
08320 El Masnou (Barcelona)
Telf: +34 93 540 03 48
Fax: +34 93 540 16 39
assi@assi.es - www.assi.es

Madrid
Avda. De la Via Làctea, 4 - Pol. Ind. Las Fronteras
28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Telf: +34 91 677 73 63
Fax: +34 91 166 23 96
assimadrid@assi.es



ISO 9001:2008
SGS

Certificado de Calibración Num.: **18/3307/1** Revisión: **0**

Cliente: **Fundació Parc Taulí**

Planta	--	Patrón 1 Ident / NºSerie:	TPC-14/T / 12509
Área	--	Marca / Incert.	BEAMEX inc:±0,00325 %lect
Sección	--	Trazabilidad:	ASSI-17/0000/L115-EL
Equipo	TERMÓMETRO	Patrón 2 Ident / NºSerie:	ST-196 / SN
Marca:	AD HOC	Marca / Incert.	TC MEDIDA inc:±0,15 °C
Modelo:	S/M	Trazabilidad:	ASSI-18/0000/L712-TH
Nº Serie:	S/N		
Ident. o Tag:	TERM_01		
Rango Instrm. :	18 a 105 °C		
Rango Trabajo :	18 a 105 °C		
Resolución:	0,01 °C		
Procedimiento:	TEM101r5 INC102r0.2		
Temp. y humedad:	23,4 °C, 46,3 %HR		
Patrón Tem.Hum:	THT-61		

Incertidumbre: ± **0,17 °C k=2,28**

Error max. final: **0,15 °C**

La incertidumbre expandida de medida se ha obtenido multiplicando la incertidumbre típica de medición por el factor de cobertura k=2,28 que, para una distribución de t de Student con ν=10,33 grados efectivos de libertad, corresponde a una probabilidad de cobertura de, aproximadamente, el 95%


Valores obtenidos y calculados

Val.Des	Val.Enc	V.Fin1	V.Fin2	V.Fin3	V.Fin4	V.Fin5	V.Fin6	V.Fin7	V.Fin8	V.Fin9	V.Fin10	Err.Enc	Err.Cor	Err.Fin
18,9	18,87	18,87										-0,03	0	-0,03
61,46	61,52	61,52	61,52	61,52	61,52							0,06	0	0,06
103,05	103,2	103,2										0,15	0	0,15


Informe técnico:

No se ha apreciado ninguna circunstancia a comentar:

Signatario autorizado: Marc Junca Pedrosa



Fecha Calibración: **06/sep./2018**



ASSI

C/ Indústria, 6
08320 - EL MASNOU - BCN
Tel. 93 540 03 48
assi.es

Firma digital autorizada, validada e incorporada al documento.

- Este certificado no está amparado por el alcance de la acreditación ENAC 2161C10-173.
- Este documento se compone de 1 página.
- Este certificado no podrá ser reproducido si no es en su totalidad.
- Los resultados de este certificado se refieren al momento y condiciones en que se realizaron las mediciones.
- El cálculo de incertidumbre se ha realizado de acuerdo al documento SAL-R2.

Versión 2.1 Copyright ASSI Sistemas e Instrumentación



Barcelona
C/Indústria, 6 - Pol. Ind. La Bòbila
08320 El Masnou (Barcelona)
Telf: +34 93 540 03 48
Fax: +34 93 540 16 39
assi@assi.es - www.assi.es

ASSI Sistemas e Instrumentación

Madrid
Avda. De la Vía Láctea, 4 - Pol. Ind. Las Fronteras
28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Telf: +34 91 677 73 63
Fax: +34 91 166 23 96
assimadrid@assi.es



Certificado de Calibración Num.: **18/3307/2** Revisión: **0**

Cliente: **Fundació Parc Taulí**

Planta	--	Patrón 1 Ident / NºSerie:	TPC-14/T / 12509
Área	--	Marca / Incert.	BEAMEX Inc:±0,00325 %lect
Sección	--	Trazabilidad:	ASSI-17/0000/L115-EL
Equipo	TERMÓMETRO	Patrón 2 Ident / NºSerie:	ST-196 / SN
Marca:	AD HOC	Marca / Incert.	TC MEDIDA Inc:±0,15 °C
Modelo:	S/M	Trazabilidad:	ASSI-18/0000/L712-TH
Nº Serie:	S/N		
Ident. o Tag:	TERM_02		
RangoInstrm. :	18 a 105 °C		
Rango Trabajo :	18 a 105 °C		
Resolución:	0,01 °C		
Procedimiento:	TEM101r5	INC103r0.2	
Temp. y humedad:	23,4 °C,	43,6%HR	
Patrón Tem.Hum:	THT-61		

Incertidumbre: ± **0,17 °C k=2,28**
Error max. final: **0,32 °C**

La incertidumbre expandida de medida se ha obtenido multiplicando la incertidumbre típica de medición por el factor de cobertura k=2,28 que, para una distribución de 1 de Student con Vef=10,5 grados efectivos de libertad, corresponde a una probabilidad de cobertura de, aproximadamente, el 95%.

Valores obtenidos y calculados

Val.Des	Val.Enc	V.Fin1	V.Fin2	V.Fin3	V.Fin4	V.Fin5	V.Fin6	V.Fin7	V.Fin8	V.Fin9	V.Fin10	Err.Enc	Err.Cor	Err.Fin
18,07	18,12	18,12										0,05	0	0,05
60,89	61,02	61,02	61,02	60,98	61,02							0,13	0	0,12
103,9	104,22	104,22										0,32	0	0,32

Informe técnico:
No se ha apreciado ninguna circunstancia a comentar.

Fecha Calibración: **06/sep./2018**

Signatario autorizado: **Marc Junca Pedrosa**



C/ Indústria, 6
08320 - EL MASNOU - BCN
Tel. 93 540 03 48
assi.es

Firma digital autorizada, validada e incorporada al documento.

- Este certificado no está amparado por el alcance de la acreditación ENAC 216/C10.173.
- Este documento se compone de 1 página.
- Este certificado no podrá ser reproducido si no es en su totalidad.
- Los resultados de este certificado se refieren al momento y condiciones en que se realizaron las mediciones.
- El cálculo de incertidumbre se ha realizado de acuerdo al documento BAL-KL.

Versión 2.1 Copyright ASSI Sistemas e Instrumentación

