

Cementos óseos con antibiótico

Isabel Caro Aragonés*

RESUMEN

Los cementos óseos con antibiótico son productos sanitarios ampliamente utilizados en cirugía ortopédica y traumatológica, en profilaxis y tratamiento de infecciones protésicas y otras infecciones óseas. En la presente revisión se abordan los productos disponibles, sus principales aplicaciones y usos, así como diferentes factores como el mezclado, el tipo de antibiótico/s y las dosis.

INTRODUCCIÓN

La utilización de profilaxis antibiótica ha reducido considerablemente la incidencia de infección en artroplastias totales de cadera y rodilla. Sin embargo, sigue siendo todavía una de las complicaciones más graves especialmente la infección de herida profunda^{1,2} y representa una de las primeras causas de revisión tras la intervención. Los antibióticos (AB) sistémicos utilizados en tratamiento de infección protésica y otras infecciones osteoarticulares presentan problemas de accesibilidad y toxicidad. Los compuestos de cementos acrílicos que liberan localmente AB³ han demostrado su efectividad para minimizar riesgos y mejorar los resultados de la terapia, utilizándose como fijación y en la elaboración de espaciadores y esferas. Destacar que los productos de cementos comerciales con AB se encuentran registrados como productos sanitarios (PS), aunque en su composición figure un principio activo medicamentoso. Como medicamento están registradas las perlas o esferas con gentamicina (Septopal®).

Varias cuestiones en referencia a este grupo de productos como el

AB y las dosis utilizadas, las modificación de las características del cemento, las indicaciones en profilaxis, la aparición de resistencias etc. permanecen todavía en discusión.

DEFINICIÓN Y TIPOS

El denominado *cemento óseo* es una resina acrílica (polimetilmetacrilato, PMMA). Se trata de un compuesto acrílico de solidificación espontánea, autopolimerizable, que consta de una fracción en polvo constituida por un polímero de metacrilato de metilo (con un iniciador de polimerización, peróxido de benzoílo), y una fracción líquida constituida por monómero metacrilato de metilo estabilizado con hidroquinona y activado con N, N-dimetil-p-toluidina. Cuando el monómero y el polímero se ponen en contacto, mezclados convenientemente, la N, N-dimetil-p-toluidina activa el peróxido de benzoílo que inicia la polimerización del monómero^{4,5}. La fracción en polvo contiene asimismo un agente radioopaco (sulfato de bario, dióxido de zirconio). El proceso de polimerización es progresivo y la mezcla fluida al principio, se va haciendo pastosa para obtener finalmente un material sólido, resistente y irreabsorbible. La reacción

es exotérmica con temperaturas máximas pudiendo llegar a 80°C⁵. La mezcla es realizada *in situ* en el quirófano según diferentes procedimientos (mezclado manual y mezclado con dispositivo de vacío) (Figuras 1 y 2).

El PMMA es utilizado en ortopedia y otras especialidades quirúrgicas para cementaciones y rellenos óseos, fijación de implantes etc. y ha demostrado ser un buen vehículo para la liberación local de antibióticos, consiguiendo altas concentraciones locales^{6,7}.

La adición del AB en el cemento puede realizarse:

- Industrialmente: diferentes casas comerciales disponen de cementos óseos a los que han incorporado AB (solos o en combinación) (Tabla 1). Este grupo de productos son un PS de clase III, ya que son productos implantables que incorporan como parte integrante una sustancia medicamentosa.
- Manualmente: El AB también se puede adicionar "in situ" en quirófano al cemento óseo y ha de añadirse en polvo, a la fracción en polvo (polímero), ya que las formas líquidas dificultan la polimerización.



Figura 1. Cemento con gentamicina Cemex®: sobre con fase en polvo (40g), ampolla con fase líquida y mezclador. (Catálogo Tecres).

* Clínica Mutua Balear. Servicio de Farmacia. icaro@mutuabalear.es



Figura 2. Kit Palamix®: cartucho de mezclado de cemento con conexión a bomba de vacío y aplicación con pistola (Catálogo Heraeus).

Los AB que se adicionan al cemento deben cumplir una serie de requisitos^{6,11}: sensibles a los gérmenes más frecuentes, termoestables (ya que el proceso de polimerización del cemento es una reacción exotérmica), hidrosolubles, producir reacción inflamatoria/alérgica mínima y alcanzar mínimamente la circulación sistémica. Los más utilizados son los aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina) por su espectro de acción, estabilidad térmica e hidrosolubilidad^{6,12}, así como la vancomicina^{6,11,13} debido a su eficacia frente a bacterias meticilino-resistentes, a su disponibilidad y al efecto sinérgico adicionada a aminoglucósidos. Otros AB utilizados son ciprofloxacino¹³, cefalosporinas, eritromicina y colistina (cementos *Simplex*®)⁵, clindamicina, anfotericina y fluconazol^{11,14}. La liberación (elución) del AB debe ser gradual, permitiendo alcanzar altas concentraciones locales (su-

periores a la CMI de los microorganismos causales) y séricas mínimas. La elución típica de AB del cemento ocurre en tres fases: una fase exponencial, en las primeras 24 horas, una fase decreciente y una fase final de baja elución constante. En comparación con los cementos comerciales con

AB, la liberación del mismo parece ser menor cuando se adicionan *in situ*^{13, 14}.

Parece que el mezclado manual aumenta la porosidad del cemento^{7,14}, lo que en teoría facilitaría una mejor elución al aumentar la superficie de contacto, aunque en la práctica el mezclado del AB no es tan homogéneo, lo que condicionará la tasa de elución^{3,14}.

El sistema de mezcla al vacío disminuye la porosidad del cemento lo que podría disminuir la elución del AB, aunque los datos publicados son dispares, ya que intervienen diferentes factores como la viscosidad.^{13,14}

La adición de más de un AB va a condicionar también la elución de los mismos, dependiendo del tipo de cemento, del AB y las dosis adicionadas^{6,7,13}.

La dosis de AB que puede adicionarse al cemento para no alterar sustancialmente las propiedades mecánicas del mismo según diferentes autores representa el 5% del total de la masa cemento-antibiótico^{12, 15}, aunque se han utilizado dosis superiores en el caso de su uso temporal^{6,11,13,15,16} en espaciadores y esferas, en los que la resistencia del cemento no representa un factor primordial^{15,16}. En la Tabla 2 se muestran diferentes dosis de AB utilizadas.

Las dosis utilizadas en fijación de implantes y como profilaxis serían dosis bajas, menos de 2 g por 40 g de cemento, mientras que en el caso de infección establecida,

TABLA 1: MARCAS COMERCIALES DE CEMENTO CON AB^{5,8,9,10}

Marca comercial	Antibiótico adicionado (por 40 g de cemento)
Cemex® (Tecres)	gentamicina (2,5%)
	gentamicina + vancomicina
Simplex® (Striker)	eritromicina y colistina (0,5g/ 3000000UI)
	tobramicina (1g)
Eurofix® (Synemed)	gentamicina (0,5g)
Palacos G® (Heraeus)	gentamicina (0,5g)
Copal G+C®	gentamicina + clindamicina (1g/1g)
Copal G+V®	gentamicina + vancomicina (0,5g/2g)
Refobaci n® (Biomet)	gentamicina (0,5g)
Refobacin revision®	gentamicina+clindamicina (1g/1g) (catálogo Biomet)

TABLA 2: DOSIS DE AB UTILIZADAS EN MEZCLAS DE CEMENTO (POR CADA PAQUETE DE CEMENTO DE 40G). (TABLA MODIFICADA DE REF. 13)

ANTIBIOTICO	DOSIS PARA FIJACIÓN DE IMPLANTES	DOSIS PARA ESPACIADORES Y ESFERAS
Cefazolina	-	4-8g
Cefotaxima	3g	-
Clindamicina	-	4-8g
Eritromicina	0,5-1g	-
Gentamicina	1g	2-5g
Tobramicina	1,2g	2,4-9,6g
Vancomicina	1g	3-9g

elaboración de esferas o espaciadores se han utilizado dosis que oscilarían entre 2 y 9 g por 40 g de cemento.^{6,11,13}

La adición industrial de bajas dosis de AB (gentamicina) no parece que afecta a las propiedades mecánicas del cemento^{6,7} mientras que la adición manual de altas dosis de AB debilita el cemento disminuyendo su resistencia^{6,13,14}. Por otra parte hay que tener en cuenta que las dosis de AB de los preparados comerciales pueden ser insuficientes para el tratamiento de una infección^{6,17} o para elaborar un espaciador, por lo que se recurre a la adición “in situ” de AB y dosis necesarios^{2,15}.

Una de las propiedades del cemento que va a condicionar sus distintas aplicaciones es la viscosidad. Según la misma podemos distinguir diferentes tipos de cemento (adicionados o no a AB):

- Alta viscosidad: presentan una rápida manipulación utilizándose en aplicación manual. Indicados en cementación de superficies anchas como la cavidad acetabular de la artroplastia de cadera y rodilla y del plato tibial en artroplastia de rodilla⁹.
- Viscosidad media
- Baja viscosidad: desarrollados más específicamente para su aplicación con jeringa/pistola, de fácil aplicación debido a su prolongado efecto viscoso⁹. La aplicación con jeringa es útil en cavidades profundas como el canal femoral de la artroplastia

de cadera y la parte distal en artroplastia de rodilla⁹. Se utilizan también en fijación de prótesis de articulaciones pequeñas como codo u hombro¹⁰.

Los cementos con AB se van a utilizar en cementaciones y fijaciones óseas (en prótesis y otras intervenciones), así como para la elaboración de espaciadores temporales y cadenas (perlas o esferas).

ESPACIADORES DE CEMENTO

Son prótesis temporales (de cadera, rodilla, hombro) elaboradas a partir de cementos óseos, bien fabricados industrialmente o manualmente en el quirófano. Los espaciadores permiten la liberación local del antibiótico, mantienen el espacio articular y evitan la retracción del tejido hasta la implantación de de una prótesis definitiva^{6,15,18}. Han evolucionado desde los diseños monobloque (estáticos) hasta otro tipo de espaciadores articulados más complejos^{18,19,20,21}.

- Estáticos o monobloque: usualmente conformados manualmente en el quirófano.
- Articulados: pueden ser elaborados manualmente o preconformados a nivel industrial. Permiten una mayor movilidad de la articulación y mantienen la longitud del mecanismo extensor, proporcionando un mayor

confort al paciente y facilitando la cirugía de reimplantación¹⁸. En una revisión de 2015 no se apuntan diferencias significativas en el control de la infección entre espaciadores estáticos y articulados, en artroplastias de rodilla¹⁸.

Actualmente encontramos diferentes opciones^{2,9,18,20}:

- Espaciadores de cemento prefabricados con antibiótico (Figura 3), con diferentes medidas estándar y la posibilidad de fabricarlos industrialmente a medida²⁰.
- Espaciadores elaborados manualmente en quirófano con cemento con AB, con la opción de la adición *in situ* del AB y dosis seleccionados^{2,15,18}. La elaboración puede realizarse también utilizando moldes preconformados, disponibles en diferentes tallas y dimensiones¹⁸.
- Componentes de cemento en combinación con los componentes modulares de la prótesis, con superficie articular metal-polietileno (Sistema *PROSTALAC*[®]). Los componentes se insertan sin fijarse utilizando cemento con AB.^{13,18}

Los AB utilizados en los espaciadores comercializados son gentamicina, y vancomicina^{9,20}, solos o en asociación (*Synicem*[®] de Synimed, *Spacer-G*[®] y *Vancogenx*[®] de Tecres). El uso de espaciadores fabricados manualmente en el quirófano permite adaptar la forma y personalizar los AB y las dosis, aunque pueden presentar los inconvenientes ya mencionados del mezclado manual, así como inestabilidad y dificultad de modelado^{14,18}. Una revisión de 2015 que analiza 1631 casos de artroplastias de cadera infectadas, no observa diferencias significativas en el control de la infección y en resultados funcionales en ambos tipos de espaciadores (prefabricados y manuales), aunque los manuales parecen incrementar el riesgo de fractura del espaciador²².



Figura 3: Espaciador de cadera Spacer® (catálogo de productos Tecres).

ESFERAS CON ANTIBIÓTICO

Las cadenas formadas por esferas o perlas de cemento impregnadas de antibiótico ofrecen una amplia superficie, permitiendo una buena liberación del AB a nivel local. Las esferas con gentamicina están comercializadas y registradas como medicamento (Septopal®). Están indicadas en infecciones óseas, como formas crónicas de la osteomielitis hematógena, osteomielitis postraumáticas, osteosíntesis infectadas, prótesis infectadas y pseudoartrosis infectada e infecciones de partes blandas.²³ Debido a que comercialmente solo se dispone de esferas con gentamicina, si se precisan otros AB o no hay disponibilidad del producto las perlas se elaboran manualmente en el quirófano^{3,17}. Esta técnica presenta inconvenientes como el mezclado incompleto de los componentes y la no uniformidad en la forma y medida de las esferas, que puede traducirse en una menor disponibilidad de AB.³

INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS CEMENTOS CON ANTIBIÓTICO

■ Artroplastias primarias

Los cementos con AB han demostrado en diferentes estudios reducir significativamente la in-

cidencia de infección profunda en artroplastias, sin evidencia de efectos adversos y toxicidad. Dado los costes asociados al tratamiento de infecciones de artroplastias totales, el uso de los mismos en profilaxis estaría justificado, según Dunbar²⁴ en una revisión publicada en 2009, y su uso en algunos países europeos, como Suecia y Noruega ha sido una práctica habitual en los últimos años^{1,24}. Sin embargo, para otros autores su uso en la población general no estaría justificado^{6,11,25}. La FDA ha autorizado el uso de productos comerciales de cemento óseo impregnado de AB sólo para la segunda etapa de una revisión articular total en dos tiempos, después de la extracción de la prótesis original y la erradicación de la infección periprotésica activa.

■ Artroplastias de revisión

El uso de cementos con AB estaría recomendado por la mayoría de autores en artroplastias de revisión^{6,11,13}, en las cuales hay un riesgo mayor de infección y estaría particularmente indicado en el caso de revisiones sépticas. La cirugía de revisión de una artroplastia infectada puede realizarse con recambio en uno o dos tiempos^{6,13,14}:

- Recambio en un tiempo: En una única intervención se procede a la retirada de la prótesis, desbridamiento y colocación de la nueva prótesis, con fijación de cemento con AB y antibiotioterapia sistémica.
- Recambio de dos tiempos: Considerado actualmente el tratamiento de elección (*gold standard*) en infecciones crónicas,^{2,11,22} con tasas de resolución de infección, según la literatura (en artroplastia de cadera) de 78-95% con el uso de espaciadores de cemento.¹⁹ En el primer tiempo quirúrgico se realiza desbridamiento del tejido periarticular, extracción de la prótesis y colocación del espaciador temporal. Se instaura antibiotioterapia parenteral. En el segundo tiempo se realiza la reimplantación de la nueva prótesis, utilizando cemento con AB para la fijación de los componentes¹⁵.

■ Otras infecciones óseas

Los cementos con AB representan una opción terapéutica, asociada a antibiotioterapia parenteral, en osteomielitis de diferentes etiologías^{3,17,26,27}: osteosíntesis infectadas, fracturas abiertas, pseudoartrosis infectadas, etc., utilizándose como material de relleno en defectos óseos (esferas) y como recubrimiento del material de osteosíntesis.

CONCLUSIONES

- Los cementos acrílicos constituyen un buen vehículo para la liberación local de AB en su aplicación en infecciones óseas (artroplastias y otras) siendo los AB más utilizados, por su accesibilidad, biodisponibilidad y espectro de acción los aminoglicósidos y vancomicina.
- La técnica del recambio en dos tiempos con utilización de espaciadores de cemento con AB es actualmente la opción terapéutica estándar para el tratamiento de las infecciones protésicas crónicas.

- El uso de cementos con bajas dosis de AB como fijación en artroplastias primarias no está generalizado para la población general, aunque parece una buena alternativa en pacientes de riesgo.
- Además del uso de productos comerciales de cemento óseo impregnado de AB, éste puede adicionarse al cemento “in situ” en el quirófano, permitiendo seleccionar y personalizar los AB y las dosis, aunque no existen pautas estandarizadas.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Wang J, Zhu C, Cheng T, Peng X, Zhang W, Qin H, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82745. doi: 10.1371/journal.pone.0082745
2. Freddy R, Teske V. Uso prolongado de espaciador en infección de cadera. Nueva modalidad de tratamiento en dos tiempos. *Rev Méd Urug* 2012; 28(1): 13-20.
3. Kanella Kopoulou K, Giamarellou-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs* 2000; 59 (6): 1223-32
4. Catálogo **Travmamedical**. Disponible en: <http://travmamedical.com/cemento-oseo.html>
5. **Cemento Simplex® (Striker)**. Ficha técnica
6. Bistolfi A, Massazza G, Verné E, Massè A, Deledda D, Ferraris S, et al. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN Orthop*. 2011; 2011: 290851. doi: 10.5402/2011/290851
7. Sanz-Ruiz P, Paz E, Abenojar J, del real JC, Forriol F, Vaquero J. Influencia del medio fisiológico sobre las propiedades mecánicas del cemento óseo. ¿Son los estudios actuales extrapolables? *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014; 58(1): 3-10.
8. **Cementos Cemex®**. Catálogo de productos.
9. **Synemed®**. Catálogo de productos
10. **Cementos Palacos® (Heraeus)**. Fichas técnicas
11. Soares D, Leite P, Barreira P, Aido R, Sousa R. Antibiotic-loaded bone cement in total joint arthroplasty. *Act Orthop Belg* 2015; 81: 184-90.
12. Webb JC, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89(7): 851-7.
13. Joseph T, Chen A, di Cesare P. Utilización de cemento impregnado con antibiótico en artroplastia de sustitución. *J Am Orthop Surg (Ed Esp)* 2003; 2: 84-93.
14. Villanueva Martínez M. Espaciadores articulados en infección de prótesis total de rodilla. <http://doctorvillanueva.com/especialidades/protesis-cadera-y-rodilla/protesis-infectada-y-dolorosa/espaciadores-articulados-en-infeccion-de-protesis-total-de-rodilla/>
15. Villanueva-Martínez M, Ríos-Luna A, Pereiro J, Fahandezh-Saddi H, Villamor A. Hand-made articulating spacers in two-stage revision for infected total knee arthroplasty: good outcome in 30 patients. *Acta Orthop*. 2008; 79(5): 674-82. doi: 10.1080/17453670810016704.
16. Sumant S. Antibiotic Loaded Acrylic Bone Cement in Orthopaedic Trauma, Osteomyelitis, Prof. Mauricio S. Baptista (Ed.), ISBN: 978-953-51-0399-8, InTech (2012). Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/osteomyelitis/antibiotic-loaded-acrylic-bone-cement-in-orthopaedic-trauma>
17. Hake ME, Young H, Hak DJ, Stahel PF, Hammerberg EM, Mauffrey C. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: Practical tips and tricks and review of the literature. *Injury*. 2015; 46(8): 1447-56. doi: 10.1016/j.injury.2015.05.008.
18. Mazzucchelli L, Rosso F, Marmotti A, Bonasia DE, Bruzzone M, Rossi R. The use of spacers (static and mobile) in infection knee arthroplasty. *Rev Musculoskelet Med* 2015; 8: 373–82. DOI 10.1007/s12178-015-9293-8
19. Scharfenberger A, Clark M, Lavoie G, O'Connor G, Masson E, Beaupre L. Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system. *Can J Surg*. 2007; 50(1): 24–8.
20. Catálogo **Tecres®**. Información técnica
21. Villanueva-Martínez M, Ríos A, Chana F, Pereiro J, Fahandezh-Saddi H, Garcia-Lechuz JM, Cuervo M. Tratamiento en dos tiempos de la artroplasia total de rodilla infectada: estudio comparativo entre dos tipos de espaciadores. *Rev Ortop Traumatol*. 2005; 49: 346-57.
22. Citak M, Masri B, Springer B, Argenson JN, and Kendoff DO. Are Preformed Articulating Spacers Superior To Surgeon-Made Articulating Spacers in the Treatment Of PJI in THA? A Literature Review. *Open Orthop J*. 2015; 9: 255–61. doi: 10.2174/1874325001509010255
23. **SETOPAL®**: Ficha técnica
24. Dunbar MJ. Antibiotics bone cements: their use in routine primary total joint arthroplasty is justified. *Orthopedics* 2009; 32 (9): 660-3.
25. Hinarejos P, Guirro P, Leal J, Monserrat F, Pelfort X, Sorli ML, Horcajada JP, Puig L. The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(9): 769-74.
26. Mohanty SP, Kumar MN, Murthy NS. Use of antibiotic loaded polymethylmethacrylate beads in the management of musculoskeletal sepsis. A retrospective study. *J Orthop Surg*. 2003; 11(1): 73-9.
27. Lugones A, Paganini F, Fattor EI, Allende B. Polimetilmetacrilato impregnado con antibiótico en el tratamiento de la pseudoartrosis infectada y en defectos óseos segmentarios. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. 2009; 74(3): 249-57. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-74342009000300007&lng=es

Agradecimientos: al Dr. Tomás Martorell, de Mutua Balear, y al profesor José Sánchez Morcillo por sus aportaciones a la revisión de este trabajo.