

INVESTIGACIÓN

Nuevo método de liberación de antibióticos del cemento óseo (polimetilmetacrilato): redefiniendo los límites



E. Carbó-Laso^{a,*}, P. Sanz-Ruiz^{a,b}, J.C. del Real-Romero^c, Y. Ballesteros-Iglesias^c,
E. Paz-Jiménez^c, F. Arán-Ais^d, M. Sánchez-Navarro^d, M.A. Pérez-Limiñana^d,
I. López-Torres^a y J. Vaquero-Martín^{a,b}

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c Departamento de Ingeniería Mecánica, Instituto de Investigación en Tecnología, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, España

^d Departamento de Microencapsulación y Nanotecnología, Instituto Tecnológico del Calzado y Conexas (INESCOP), Elda, Alicante, España

Recibido el 1 de marzo de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Rifampicina;
Polimetilmetacrilato;
Microcápsulas;
Espaciadores de
cemento;
Infección
periprotésica

Resumen

Introducción: La creciente resistencia a antimicrobianos está impulsando la adición de antibióticos con elevada actividad antiestafilocócica al polimetilmetacrilato (PMMA), para su uso en los espaciadores de cemento en la infección periprotésica. El linezolid o el levofloxacino ya han sido utilizados en estudios in vitro; sin embargo, la rifampicina ha demostrado un efecto deletéreo sobre las propiedades mecánicas del PMMA, inhibiendo su polimerización. El objetivo de nuestro estudio fue aislar la rifampicina durante el proceso de polimerización mediante técnicas de microencapsulación, con el fin de obtener un PMMA apto para la fabricación de espaciadores articulares.

Material y método: Se sintetizaron microcápsulas de rifampicina con alginato y PHBV, utilizando Rifaldin®. Se estudió la concentración de rifampicina mediante espectrofotometría UV-visible. Se realizaron ensayos de compresión, dureza y tiempo de fraguado con probetas de cemento CMW® 1 solo, con rifampicina y microcápsulas de PHBV y alginato.

Resultados: El rendimiento de producción, la eficiencia y el rendimiento de microencapsulación fueron mayores con alginato ($p=0,0001$). El cemento con microcápsulas mostró mayor resistencia a la compresión que el cemento con rifampicina ($91,26 \pm 5,13$, $91,35 \pm 6,29$ y $74,04 \pm 3,57$ MPa en alginato, PHBV y rifampicina, respectivamente) ($p=0,0001$). El tiempo de fraguado disminuyó, siendo la curva de dureza del cemento con microcápsulas de alginato similar a la de control.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esthercarbolaso@hotmail.com (E. Carbó-Laso).

Discusión y conclusiones: La microencapsulación con alginato es una técnica adecuada para introducir rifampicina en el PMMA preservando las propiedades de compresión y el tiempo de fraguado. Su obtención permitiría fabricar espaciadores que liberasen localmente rifampicina para el tratamiento de la infección periprotésica.

© 2017 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Rifampicin;
Polymethylmethacrylate;
Microcapsules;
Cement spacers;
Periprosthetic
infection

New method for antibiotic release from bone cement (polymethylmethacrylate): Redefining boundaries

Abstract

Introduction: The increasing antimicrobial resistance is promoting the addition of antibiotics with high antistaphylococcal activity to polymethylmethacrylate (PMMA), for use in cement spacers in periprosthetic joint infection. Linezolid and levofloxacin have already been used in in-vitro studies, however, rifampicin has been shown to have a deleterious effect on the mechanical properties of PMMA, because it inhibits PMMA polymerization. The objective of our study was to isolate the rifampicin during the polymerization process using microencapsulation techniques, in order to obtain a PMMA suitable for manufacturing bone cement spacers.

Material and method: Microcapsules of rifampicin were synthesized with alginate and PHBV, using Rifaldin®. The concentration levels of rifampicin were studied by UV-visible spectrophotometry. Compression, hardness and setting time tests were performed with CMW® 1 cement samples alone, with non-encapsulated rifampicin and with alginate or PHBV microcapsules.

Results: The production yield, efficiency and microencapsulation yield were greater with alginate ($P = .0001$). The cement with microcapsules demonstrated greater resistance to compression than the cement with rifampicin (91.26 ± 5.13 , 91.35 ± 6.29 and 74.04 ± 3.57 MPa in alginate, PHBV and rifampicin, respectively) ($P = .0001$). The setting time reduced, and the hardness curve of the cement with alginate microcapsules was similar to that of the control.

Discussion and conclusions: Microencapsulation with alginate is an appropriate technique for introducing rifampicin into PMMA, preserving compression properties and setting time. This could allow intraoperative manufacturing of bone cement spacers that release rifampicin for the treatment of periprosthetic joint infection.

© 2017 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección periprotésica es una complicación grave cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas. Se estima que será la causa más frecuente de revisión protésica en las próximas 2 o 3 décadas^{1,2}. La aparición de gérmenes multirresistentes y la complejidad médica de los pacientes obliga a modificar los protocolos de actuación existentes, insuficientes para el óptimo manejo de un problema tan complejo, y a investigar nuevas formas de tratamiento.

La mayoría de los microorganismos que causan la infección periprotésica son productores de biofilm. Las bacterias que están dentro del biofilm modifican su fenotipo radicalmente llevando a un crecimiento bacteriano con baja actividad metabólica y permitiendo la supervivencia bacteriana durante la infección crónica³. Esto implica que, en condiciones de biofilm maduro, las dosis activas in vitro de antibiótico sean de 200 a 1.000 veces superiores a la dosis habitual⁴, haciendo imposible el tratamiento de las infecciones periprotésicas únicamente con antibióticos administrados por vía sistémica. La obtención de concentraciones elevadas de antibiótico en el sitio de la infección aumenta la probabilidad de éxito en el tratamiento, y esto

se puede conseguir mediante la utilización de espaciadores de cemento cargados de antibiótico.

El recambio en 2 tiempos es considerado el patrón oro del tratamiento de la infección periprotésica crónica. Tras la retirada de la prótesis articular y el desbridamiento amplio de los tejidos infectados, se implanta temporalmente un espaciador de cemento óseo con altas dosis de antibióticos, con el fin de conservar el espacio articular y alcanzar concentraciones locales elevadas de antibióticos. Los aminoglucósidos y la vancomicina son los antibióticos más frecuentemente añadidos al cemento óseo, pero la aparición de cepas de bacterias multirresistentes está amenazando su eficacia en el tratamiento local⁵.

El papel de la rifampicina frente a las infecciones estafilocócicas asociadas a implantes ha sido demostrado⁶. La rifampicina, en combinación con otros antibióticos, es considerado el de elección para el tratamiento de la infección estafilocócica de prótesis articulares por su actividad bactericida frente a las bacterias en fase estacionaria, su actividad intracelular y su capacidad de difusión en el biofilm⁷. Teóricamente, su uso de forma tópica en los tejidos periprotésicos aportaría ventajas, sin embargo, la adición de rifampicina al polimetilmetacrilato (PMMA) retrasa la

polimerización del cemento, impidiendo su uso para la fabricación de espaciadores. El mecanismo propuesto es que la rifampicina reacciona con el peróxido de benzoilo (iniciador) y/o con la N,N-Dimetil-p-toluidina (activador), impidiendo que se formen radicales de benzoilo y que estos formen enlaces covalentes en el metilmetacrilato⁸.

El objetivo de este trabajo experimental fue el aislamiento de la rifampicina durante el proceso de polimerización del PMMA mediante técnicas de microencapsulación, con el fin de preservar las propiedades mecánicas y el tiempo de fraguado del cemento óseo.

Material y métodos

Proceso de síntesis de microcápsulas

Se sintetizaron microcápsulas de rifampicina con alginato y polihidroxibutirato (PHBV) por los métodos de gelificación iónica y evaporación del disolvente, respectivamente, utilizando rifampicina comercial Rifaldin® (Sanofi, Barcelona, España).

La gelificación iónica se fundamentó en la capacidad del alginato para reticular y formar hidrogeles en presencia de contraiones (CaCl_2 y quitosano). Se adicionó la mezcla de alginato y la rifampicina por goteo, bajo condiciones constantes de agitación, a una disolución con los contraiones, formándose complejos entre las especies de carga opuesta y dando lugar a las microcápsulas, que fueron recogidas por filtración.

El método de evaporación del disolvente consistió en la formación de una emulsión cuya fase interna fue el PHBV disuelto en un disolvente orgánico con la rifampicina. Posteriormente, la fase orgánica se dispersó en una solución acuosa que contenía el tensioactivo. Una vez formada la emulsión, se homogeneizó y se evaporó el disolvente para conseguir la precipitación gradual del PHBV con rifampicina.

Las micropartículas obtenidas fueron analizadas con microscopia electrónica de barrido. La morfología de las micropartículas fue esférica en las muestras de PHBV e irregular en las de alginato. Se sintetizaron 8 muestras de microcápsulas de PHBV y 4 de alginato.

Caracterización de las microcápsulas

Para determinar el contenido de rifampicina de las microcápsulas de PHBV se disolvieron 5 mg de cada muestra

en 5 ml de una disolución de diclorometano y metanol (10/90%). En el caso del alginato, se utilizó una disolución de ácido etilendiaminotetraacético 0,25 M ya que el alginato no se disuelve en diclorometano y etanol. Para favorecer la disolución total de las microcápsulas, se centrifugaron a 4.000 rpm durante 5 min. El sobrenadante se analizó mediante espectrofotometría ultravioleta-visible (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.), previa construcción de la curva de calibrado de la rifampicina a una longitud de onda de 334 nm. Cada muestra se analizó por triplicado.

El proceso de microencapsulación se caracterizó mediante 3 parámetros: eficiencia de encapsulación de rifampicina o contenido de rifampicina (% Rifampicina), rendimiento de producción de microcápsulas (η_{MIC}) y rendimiento de microencapsulación de rifampicina (η_{RIF}). El contenido de rifampicina se definió como el cociente entre la masa de rifampicina microencapsulada y la masa de microcápsulas obtenida. El rendimiento de producción de microcápsulas se determinó como el cociente entre la masa de microcápsulas obtenida y la masa de los reactivos de partida. El rendimiento de microencapsulación de rifampicina se calculó como el cociente entre la masa de rifampicina microencapsulada y la masa de rifampicina utilizada.

Preparación de las muestras de cemento y ensayos mecánicos

El cemento se preparó manualmente siguiendo los estándares internacionales ASTM F451:99 (Standard Specification for Acrylic Bone Cement)⁹ e ISO 5833:2002 (Implants for surgery-Acrylic resin cements)¹⁰. Se empleó cemento comercial CMW® 1 (DePuy International Ltd., Blackpool, Reino Unido). Se prepararon muestras con rifampicina (1,25% P/P) y microcápsulas (5% P/P) siguiendo las recomendaciones de Frommelt para conseguir la distribución homogénea del antibiótico. También se prepararon muestras control de cemento sin antibiótico.

Se fabricaron probetas cilíndricas de $12,0 \pm 0,1$ mm de altura y $6,0 \pm 0,1$ mm de diámetro para los ensayos de compresión (fig. 1), siguiendo la norma ISO 5833:2002. Se obtuvieron entre 4 y 6 probetas de cada muestra. Se ensayaron con la máquina de ensayos universales ELIB 20W® (Ibertest, Madrid, España) una semana después de su fabricación, a una velocidad de compresión de 20 mm/min y con una célula de carga de 20 kN.

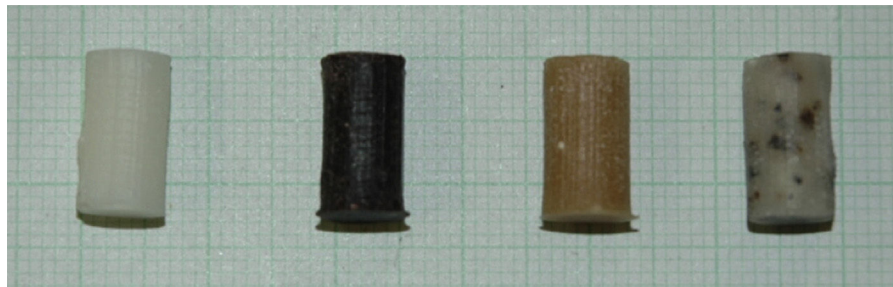


Figura 1 Probetas de cemento para los ensayos de compresión (de izquierda a derecha: cemento control, con rifampicina, con microcápsulas de PHBV y con microcápsulas de alginato).

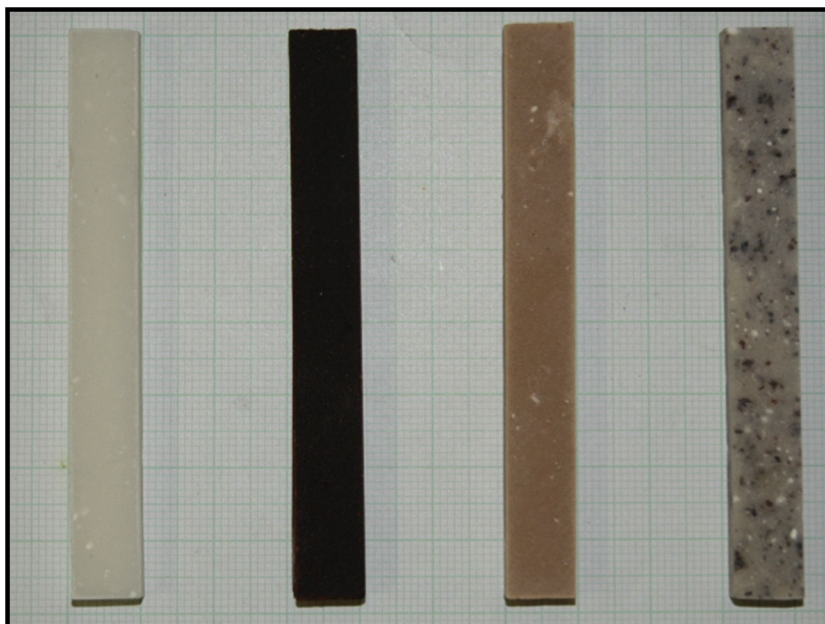


Figura 2 Probetas de cemento para los ensayos de dureza (de izquierda a derecha: cemento control, con rifampicina, con microcápsulas de PHBV y con microcápsulas de alginato).

Tabla 1 Valores medios y desviación estándar del porcentaje de rifampicina encapsulada, rendimiento de producción y de microencapsulación de las 8 muestras de microcápsulas de PHBV y las 4 de alginato

Polímero	Reactivos de partida	% Rifampicina encapsulada	Rendimiento producción (%)	Rendimiento microencapsulación (%)
PHBV	PHBV: 0,92 g Rif: 0,11 g Masa obtenida: 0,73 g	$1,75 \pm 0,24$	$70,51 \pm 6,51$	$11,13 \pm 2,19$
Alginato	Alginato: 1,50 g Rif: 0,20 g Masa obtenida: 2,32 g	$5,33 \pm 1,47$	$135,6 \pm 16,31$	$60,03 \pm 12,19$

Para estudiar la dureza, se fabricaron probetas rectangulares de $80,0 \pm 0,1$ mm de longitud, $10,0 \pm 0,1$ mm de anchura y $4,0 \pm 0,1$ mm de altura (fig. 2), según el estándar internacional UNE-ISO 7619-1:2011 (Caucho vulcanizado o termoplástico. Determinación de la dureza de indentación)¹¹. Se utilizó el durómetro shore Bareiss® (Neurtek, Eibar, España) para la determinación de la dureza a los 15, 30, 45 y 60 min, y a las 2, 3, 4 y 24 h, en 3 probetas de cada muestra.

Los datos se presentan como media $\pm$ desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con SPSS® versión 22,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.), utilizando el test de ANOVA para medidas repetidas y el análisis post hoc de Bonferroni. Se definió como estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados

El porcentaje de rifampicina, el rendimiento de producción de microcápsulas y el rendimiento de microencapsulación de rifampicina fueron mayores con alginato que con PHBV,

como se muestra en la tabla 1, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$).

La figura 3 expone la resistencia a compresión de las muestras estudiadas. Las probetas de cemento con microcápsulas de PHBV y alginato mostraron una menor reducción en la resistencia a compresión (reducción del 14% respecto al cemento control) que el cemento con rifampicina no encapsulada (disminución del 30% comparado con el cemento control). Los datos obtenidos en el ensayo se muestran en la tabla 2. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores medios de la resistencia a compresión entre cemento control-rifampicina, control-alginato, PHBV-control, PHBV-rifampicina y alginato-rifampicina ($p = 0,0001$ en todas las comparaciones). No se alcanzó la significación estadística al comparar PHBV y alginato ($p = 1$).

La curva de dureza obtenida con el cemento con microcápsulas de alginato fue similar a la del cemento control en todos los momentos estudiados (fig. 4), alcanzado la dureza máxima a los 15 min (73 H₅). El tiempo de fraguado del cemento con rifampicina no encapsulada fue mayor que el

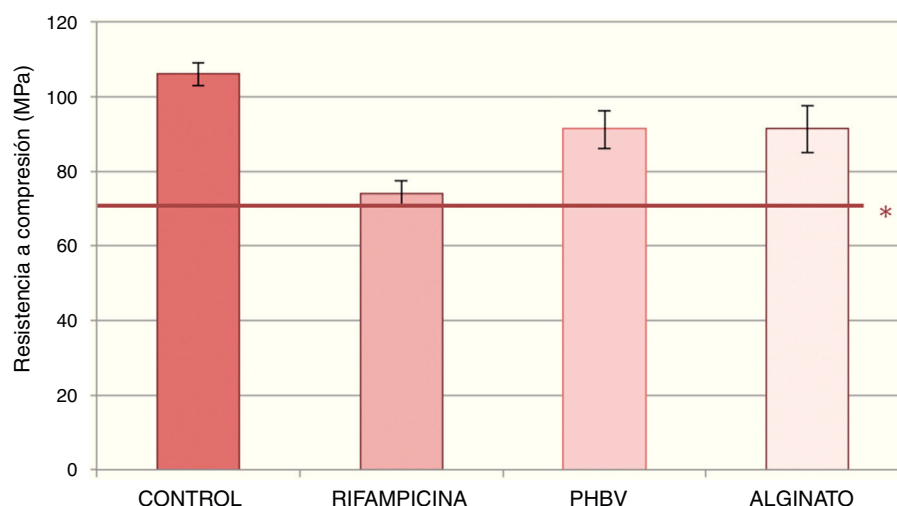


Figura 3 Resistencia a compresión de las muestras de cemento. *La norma ISO 5833:2002 establece una resistencia a compresión mínima de 70 MPa para los cementos acrílicos.

Tabla 2 Valores medios y desviación estándar de la resistencia a compresión de los cementos control, con rifampicina sin encapsular, con microcápsulas de PHBV y con microcápsulas de alginato

	Resistencia a compresión (MPa)	Desviación estándar
Control	106,2	2,97
Rifampicina	74,04	3,57
PHBV	91,26	5,13
Alginato	91,35	6,29

del cemento con rifampicina microencapsulada y el cemento control. El cemento con rifampicina no encapsulada no pudo ensayarse a los 15 min porque estaba demasiado líquido. Comenzó a adquirir dureza a los 30 min (33 H_D) y no consiguió una dureza similar a la del cemento control hasta los 45 min (67 H_D).

Discusión

Existe un creciente interés por añadir al cemento óseo anti-bióticos con elevada actividad antiestafilocócica debido a la

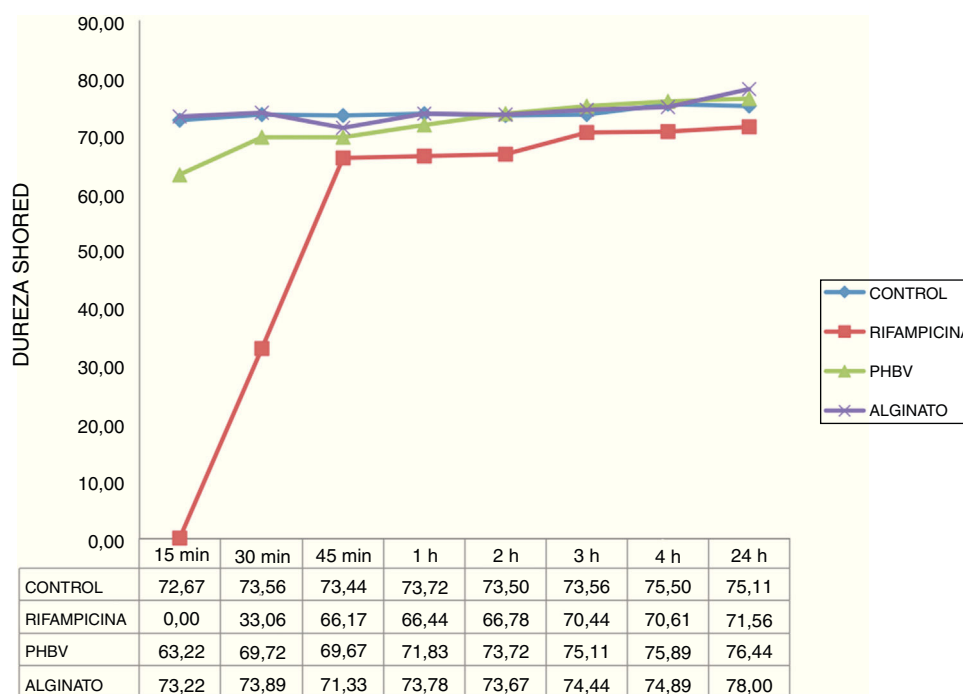


Figura 4 Dureza adquirida a lo largo del tiempo por las distintas muestras de cemento (en unidades de dureza).

preocupación por el aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos habituales. El linezolid y algunas quinolonas como el levofloxacino ya han sido utilizados en estudios *in vitro*^{12,13}. Sin embargo, la adición de rifampicina al PMMA evita su completa polimerización, produciendo un material pastoso negro inadecuado para su uso en la práctica clínica, a pesar de haber demostrado una buena elución *in vitro* y actividad frente a *S. aureus*^{5,8,14}.

Los primeros en microencapsular un antibiótico para añadirlo al PMMA fueron Shi et al.¹⁵, que describieron la fabricación de microesferas de colistina con ácido poliláctico para controlar la liberación del antibiótico del PMMA usado en los defectos óseos craneofaciales. Desde entonces, no hay referencias en la bibliografía sobre la microencapsulación de antibióticos en el PMMA.

La rifampicina ya había sido previamente encapsulada para su uso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Los polímeros empleados fueron PHBV, alginato, colistina con ácido poliláctico, y también liposomas y lípidos¹⁶⁻²⁰. Sin embargo, no se ha estudiado la utilización de rifampicina microencapsulada en el cemento óseo con el fin de preservar las propiedades mecánicas y las características de fraguado.

Son necesarios entre un 5-10% P/P de antibiótico para obtener buenos niveles de elución de antibiótico del cemento óseo y así conseguir niveles locales terapéuticos. Sin embargo, la adición de dosis elevadas de antibióticos al cemento óseo deteriora sus propiedades mecánicas. He et al.²¹ estudiaron las modificaciones mecánicas tras añadir 1 g (2,4% P/P), 2 g (4,8% P/P), 4 g (9,1% P/P) y 6 g (13% P/P) de gentamicina al cemento Palacos®, recomendando un máximo de 6,5% P/P de antibiótico para mantener las propiedades de compresión del cemento. Lautenschlager et al.²² estimaron que la adición de 4,5 g de gentamicina por 40 g (10,1% P/P) disminuía la fuerza de compresión por debajo de 70 MPa. La rifampicina, incluso en concentraciones inferiores a las recomendadas para la fabricación de espaciadores de cemento, deteriora de forma importante las propiedades del PMMA. De Palma et al., en 1982, fueron los primeros en hacer referencia a la inhibición de la polimerización completa del cemento óseo CMW® cuando se añadía rifampicina²³. Anguita-Alonso et al.⁵ y Gálvez-López et al.²⁴ reconocieron recientemente los beneficios que supondría la obtención de un cemento que liberase rifampicina en el tratamiento de la infección periprotésica, pero señalaron la misma problemática en cuanto al retraso del fraguado. En nuestros ensayos mecánicos, la resistencia a compresión del cemento con 1,25% P/P de rifampicina (0,5 g de rifampicina por 40 g) fue de 74,04 MPa, y la del cemento con 5% P/P de microcápsulas (0,035 o 0,10 g de rifampicina por 40 g) fue de 91,26 y 91,35 MPa en las microcápsulas de PHBV o alginato, respectivamente. No hay datos en la bibliografía sobre la resistencia a compresión de PMMA con rifampicina.

Nuestro estudio es el primero en aportar una solución al problema del retraso del tiempo de fraguado del PMMA al añadir rifampicina. La polimerización del cemento con rifampicina no encapsulada se retrasó 45 min, excediendo el tiempo habitualmente disponible en quirófano para la fabricación de espaciadores de cemento. Sin embargo, la microencapsulación con alginato permitió obtener tiempos de fraguado equivalentes a los del cemento control. Tiempos mayores de fraguado, $122,5 \pm 31,1$ min, han sido publicados

tras añadir 1, 2 y 4 g de rifampicina o una combinación de 1 g de rifampicina + 1 g de isoniazida, o 2 g de rifampicina + 2 g de isoniazida al cemento CMW®^{3,14}. Los resultados obtenidos indican que la microencapsulación podría ser una técnica adecuada para aislar la rifampicina durante el proceso de polimerización del PMMA, permitiendo su completo fraguado en un tiempo razonable.

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza *in vitro*, que puede no reflejar con exactitud las condiciones *in vivo*. Se necesitarían ensayos en animales para conocer mejor los efectos del cemento con rifampicina en la infección protésica. Otra limitación es que todos los ensayos se realizan en monoterapia. Es bien conocido que el uso de rifampicina en monoterapia no se recomienda por el riesgo elevado de desarrollar resistencias. El estudio de la sinergia de la rifampicina con otros antibióticos habitualmente utilizados en el cemento óseo, como la gentamicina o la vancomicina, forma parte de nuestras futuras investigaciones. Tampoco se determinó la cinética de liberación de la rifampicina desde el cemento con microcápsulas, ya que esto no formaba parte del objetivo de la fase inicial del estudio, que era conseguir la adición de rifampicina al PMMA.

La aplicación clínica primordial que se deriva de este estudio experimental es la posibilidad de obtener un cemento óseo que contenga rifampicina, preservando unas propiedades mecánicas válidas para la fabricación de espaciadores de cemento. Los beneficios de conseguir concentraciones locales elevadas de rifampicina en el lugar de la infección periprotésica son indudables. La gelificación iónica con alginato sería la técnica de microencapsulación de rifampicina que más ventajas aportaría en cuanto a tiempo de fraguado y propiedades de compresión del PMMA.

Los ensayos realizados en este trabajo pueden ser el punto de partida para estudiar si la microencapsulación aportaría ventajas en el caso de antibióticos de uso común en el cemento óseo, permitiendo conservar las propiedades mecánicas a pesar de aumentar su concentración. Siguiendo la misma línea, la encapsulación podría suponer una ventaja en otros antibióticos cuya adición al cemento óseo plantea inconvenientes, como la anfotericina²⁵, y en la vehiculización de agentes tumorales en metástasis óseas²⁶.

En conclusión, la microencapsulación con alginato es la mejor técnica para introducir rifampicina en el PMMA, ya que preserva las propiedades de compresión y tiempo de fraguado.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia I.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado gracias a la Ayuda a Proyecto de Inicio a la Investigación en Cirugía Ortopédica y Traumatología, concedida por la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT), 2015. Título del proyecto: «Estudio experimental de la elución de rifampicina del cemento óseo (polimetilmetacrilato)». Autor principal: Esther Carbó Laso. Colaboradores: Pablo Sanz Ruiz; Francisco Javier Vaquero Martín. Centro de trabajo: Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Conflicto de intereses

Negamos la existencia de conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Carmen de Pablos, estudiante del Máster de Ingeniería Mecánica de ICAI, que colaboró en la ejecución de los ensayos mecánicos. Al Departamento de Microbiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por facilitarnos los medios para llevar a cabo los ensayos microbiológicos.

Bibliografía

- Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 2:S94–106.
- Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:45–51.
- Gristina AG. Biomaterial-centered infection: Microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987;237:1588–95.
- François P, Vaudaux P, Lew PD. Role of plasma and extracellular matrix proteins in the physiopathology of foreign body infections. *Ann Vasc Surg*. 1998;12:34–40.
- Anguita-Alonso P, Rouse MS, Piper KE, Jacofsky DJ, Osmon DR, Patel R. Comparative study of antimicrobial release kinetics from polymethylmethacrylate. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;445:239–44.
- Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE, Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;279:1537–41.
- König DP, Schierholz JM, Munnich U, Rütt J. Treatment of staphylococcal implant infection with rifampicin-ciprofloxacin in stable implants. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001;121:297–9.
- McPherson EJ. Deactivation of Palacos R bone cement with the addition of rifampin antibiotic powder. An in-vivo experience. Case report. *Reconstructive Review*. 2011;1:34–6.
- Materials ASFTa. Standard specification for acrylic bone cement (ASTM F451-99a). 1999 [consultado 12 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.document-center.com/standards/show/ASTM-F451/history/1986%20EDITION>
- International Organization for Standardization. ISO 5833:2002. Implants for surgery-Acrylic resin cements. Suiza: Technical Committee ISO/TC 150, Implants for surgery, Subcommittee SC 1, Materials; 2002.
- UNE-ISO 7619-1:2011. Caucho vulcanizado o termoplástico. Determinación de la dureza de indentación. Parte 1: Método del durómetro (dureza Shore). Madrid: AENOR; 2011.
- Anagnostakos K, Kelm J. Enhancement of antibiotic elution from acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;90:467–75.
- Matos AC, Marques CF, Pinto RV, Ribeiro IA, Gonçalves LM, Vaz MA, et al. Novel doped calcium phosphate-PMMA bone cement composites as levofloxacin delivery systems. *Int J Pharm*. 2015;490:200–8.
- Han CD, Oh T, Cho SN, Yang JH, Park KK. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: An in vitro study. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:2400–6.
- Shi M, Kretlow JD, Nguyen A, Young S, Scott Baggett L, Wong ME, et al. Antibiotic-releasing porous polymethylmethacrylate constructs for osseous space maintenance and infection control. *Biomaterials*. 2010;31:4146–56.
- Duran N, Alvarenga MA, da Silva EC, Melo PS, Marcato PD. Microencapsulation of antibiotic rifampicin in poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate). *Arch Pharm Res*. 2008;31:1509–16.
- Ahmad Z, Sharma S, Khuller GK. Inhalable alginate nanoparticles as antitubercular drug carriers against experimental tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:298–303.
- Esmaili F, Hosseini-Nasr M, Rad-Malekshahi M, Samadi N, Atyabi F, Dinarvand R. Preparation and antibacterial activity evaluation of rifampicin-loaded poly lactide-co-glycolide nanoparticles. *Nanomedicine*. 2007;3:161–7.
- Kamath MP, Shenoy BD, Tiwari SB, Karki R, Udupa N, Kotian M. Prolonged release biodegradable vesicular carriers for rifampicin-Formulation and kinetics of release. *Indian J Exp Biol*. 2000;38:113–8.
- Takenaga M, Ohta Y, Tokura Y, Hamaguchi A, Igarashi R, Disratthakit A, et al. Lipid microsphere formulation containing rifampicin targets alveolar macrophages. *Drug Deliv*. 2008;15:169–75.
- He Y, Trotignon JP, Loty B, Tcharkhtchi A, Verdu J. Effect of antibiotics on the properties of poly(methylmethacrylate)-based bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2002;63:800–6.
- Lautenschlager EP, Marshall GW, Marks KE, Schwartz J, Nelson CL. Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *J Biomed Mater Res*. 1976;10:837–45.
- De Palma L, Greco F, Ciarpaglini C, Caneva C. The mechanical properties of “cement-antibiotic” mixtures. *Ital J Orthop Traumatol*. 1982;8:461–7.
- Gálvez-López R, Pena-Monje A, Antelo-Lorenzo R, Guardia-Olmedo J, Moliz J, Hernández-Quero J, et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:70–4.
- Goss B, Lutton C, Weinrauch P, Jabur M, Gillett G, Crawford R. Elution and mechanical properties of antifungal bone cement. *J Arthroplasty*. 2007;22:902–8.
- Katagiri H, Sato K, Takahashi M, Sugiura H, Yamamura S, Iwata H. Use of adriamycin-impregnated methylmethacrylate in the treatment of tumor metastases in the long bones. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997;116:329–33.