

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA



TESIS

**DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA
EN CEMENTO ÓSEO AFECTADO POR EL DESGASTE Y LA
INFLUENCIA DE LA MATERIA ORGÁNICA**

POR

Q.F.B. ROCÍO GUADALUPE HERNÁNDEZ GARCÍA

**EN OPCIÓN AL GRADO DE MAESTRÍA EN
CIENCIAS DE LA INGENIERÍA MECÁNICA CON
ESPECIALIDADES EN MATERIALES**

JUNIO, 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



TESIS

**DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA
EN CEMENTO ÓSEO AFECTADO POR EL DESGASTE Y LA
INFLUENCIA DE LA MATERIA ORGÁNICA**

POR

Q.F.B. ROCÍO GUADALUPE HERNÁNDEZ GARCÍA

**EN OPCIÓN AL GRADO DE MAESTRÍA EN
CIENCIAS DE LA INGENIERÍA MECÁNICA CON
ESPECIALIDADES EN MATERIALES**

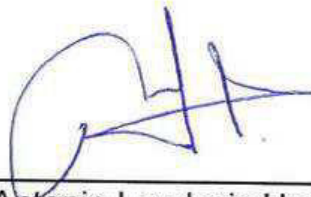
SAN NICOLÁS DE LOS GARZA, NUEVO LEÓN, MÉXICO

JUNIO 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Los miembros del Comité de Tesis recomendamos que la Tesis Determinación de la cinética de liberación de gentamicina en cemento óseo afectado por el desgaste y la influencia de la materia orgánica, realizada por el alumno(a) Rocío Guadalupe Hernández García , con número de matrícula 1484972 , sea aceptada para su defensa como opción al grado de Maestría en Ciencias de la Ingeniería Mecánica con Especialidades en Materiales

El Comité de Tesis



Dr. Marco Antonio Loudovic Hernández Rodríguez
Director



Dra. Lizangela Guerra Fuentes
Revisor



Dr. Edgar O. Garcia Sanchez
Revisor

Vo. Bo.



Dr. Simón Martínez Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado



San Nicolás de los Garza, Nuevo León, Junio de 2019

Dedicatoria

*Para mis Padres, símbolo de perseverancia, esfuerzo constante y amor;
por su apoyo y sus consejos.*

*A mis hermanas por ser mi contrapeso ante las situaciones que me ha puesto
la vida.*

*A mi mejor amiga, Anani, por su apoyo y cariño;
por ser mi segunda familia.*

*Yisus por impulsarme a hacer más, escuchar mis quejas,
y siempre tener una buena respuesta en mis peores momentos.*

Mis amigos (Priscy, Gabriel, Carlos) por estar siempre al pendiente de mí.

*Para ese ser que llegó y cambió mi vida, que me inspira cada día a ser mejor
y me mostró que el amor existe, es incondicional e infinito.*

Agradecimientos

Primeramente, al Dr. Marco Hernández, por haber sido una guía en mi desarrollo como maestra, brindarme su apoyo y consejos.

A mis mentores, los maestros que me inspiraron a querer saber más, aquellos maestros que compartieron su conocimiento y experiencia conmigo.

A los Mejores compañeros de laboratorio que pude tener (Osmel y Ernesto), gracias por dar soluciones a cada obstáculo que se presentó.

Al grupo de investigación de Biomateriales del CIDEI, por aportar

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico.

1	Capítulo I.....	1
1.1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.2	OBJETIVO GENERAL.....	2
1.3	OBJETIVO ESPECIFICO	2
1.4	HIPÓTESIS.....	2
1.5	JUSTIFICACIÓN.....	3
2	Capítulo II.....	6
2.1	ANTECEDENTES.....	6
2.2	PADECIMIENTOS ÓSEOS	6
2.2.1	Osteoartritis.....	6
2.2.2	Artritis reumatoide.....	7
2.2.3	Artritis post-traumática.....	7
2.2.4	Necrosis avascular.....	7
2.3	ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA.....	7
2.4	COMPLICACIONES DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA	8
2.4.1	Infeción en Artroplastia Total de Cadera	9
2.4.2	Infeción profunda post-artroplastia total de cadera (Osteomielitis crónica)9	9
2.4.3	Tratamiento Osteomielitis crónica	11
2.4.4	Opciones quirúrgicas.....	11
2.5	ESPACIADORES TEMPORALES DE CADERA	13
2.6	SISTEMA BIOMATERIAL-DROGA.....	14
2.7	CINÉTICA DE LIBERACIÓN	15
2.7.1	Conjugado polímero-fármaco.....	17
2.7.2	Mecanismos de liberación controlada.....	17
2.8	TRATAMIENTO CINÉTICO PARA LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	19
3	Capítulo III.....	21
3.1	EXPERIMENTACIÓN	21
3.2	PREPARACIÓN DE MUESTRAS.....	21
3.3	DETERMINACIÓN DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA EN SUERO BOVINO DESPUÉS DE PROCESO DE DESGASTE CON LIJA.	

3.3.1	Prueba de desgaste con lijas	23
3.4	PRUEBA DE TRIBOLOGÍA EN SISTEMA PIN ON DISC PARA DETERMINAR LA INFLUENCIA DE LA MATERIA ORGÁNICA EN LA VIDA ÚTIL DE LA PIEZA.	24
3.5	DETERMINACIÓN DE GENTAMICINA MEDIANTE ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.....	26
3.5.1	Curva de calibración.....	27
4	Capítulo IV.....	31
4.1	RESULTADOS	31
4.2	DETERMINACIÓN DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA EN SUERO BOVINO DESPUÉS DE PROCESO DE DESGASTE CON LIJA. 31	
4.3	VALIDACIÓN ESTADÍSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA EN SUERO BOVINO DESPUÉS DE PROCESO DE DESGASTE CON LIJA.	40
4.4	INFLUENCIA DEL CONTENIDO DE MATERIA ORGÁNICA EN EL DESGASTE	44
5	Capítulo V.....	45
5.1	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	45
6	Capítulo VI.....	47
6.1	CONCLUSIÓN	47
7	Capítulo VII.....	49
7.1	REFERENCIAS	49
7.2	ÍNDICE DE FIGURAS.....	51
7.3	ÍNDICE DE TABLAS	52

1 Capítulo I

1.1 INTRODUCCIÓN

Actualmente la tecnología farmacéutica cuenta con avances médicos que permiten mejorar las condiciones de vida de los pacientes, ya sea disminuyendo el intervalo de dosis o bien eliminando los efectos secundarios que producen.

Después de realizar una Artroplastia Total de Cadera (ATC) la incidencia de una infección es aproximadamente de un 4-6% (pacientes en Estados Unidos), siendo la mejor opción una terapia oral de antibióticos de amplio espectro, acompañados de la remoción de la prótesis de cadera, colocando un espaciador temporal que permita al paciente mantener la longitud del miembro y la tensión de los tejidos blandos facilitando el procedimiento de reimplantación definitiva.

Esta investigación tiene como objetivo, validar un espaciador temporal de cadera fabricado con Polimetilmetacrilato (PMMA) desde un punto de vista tribológico y farmacéutico para un paciente con osteomielitis (infección), pues al proponer utilizar PMMA como vehículo para difundir de manera local gentamicina, se busca disminuir los efectos secundarios que puede tener el paciente, además de atacar directamente al microorganismo causante, disminuir la cantidad de antibiótico utilizado a nivel sistémico, pues a nivel local se evita el efecto de primer paso, lo cual conduce a reducir el tiempo de recuperación, logrando optimizar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, surgen dos vertientes, después de que se produce desgaste en el cemento óseo que conforma el espaciador ¿se modificará la cinética de la liberación del fármaco contenido en él? Y ¿El material orgánico presente en el hueso acetabular tendrá una influencia positiva en el desgaste?

La metodología por implementar surge del estado del arte de esta investigación, la cual se basa en realizar pruebas de desgaste controlado, y tomar alícuotas del principio activo en intervalos de tiempo establecidos, y encontrar la relación entre acabado superficial del espaciador de cadera, concentración del principio activo y tiempo de liberación del fármaco.

1.2 OBJETIVO GENERAL

La investigación propuesta tiene como objetivo, validar la prótesis temporal diseñada y fabricada, desde un punto de vista tribológico y médico para un paciente con osteomielitis (infección), pues al proponer utilizar Polimetilmetacrilato (PMMA) como vehículo para aplicar de manera local gentamicina, se busca disminuir los efectos secundarios que puede tener el paciente, además de atacar directamente al microorganismo causante, disminuir la cantidad de antibiótico utilizado a nivel sistémico, pues a nivel local se evita el efecto de primer paso, lo cual conduce a reducir el tiempo de recuperación, logrando optimizar la calidad de vida del paciente.

1.3 OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar la cinética de liberación de gentamicina, mediante una prueba tribológica pin on disc, en la cual se utilizará suero bovino como lubricante (asemejar la lubricación que genera el líquido sinovial), cada determinado tiempo se tomará muestra del suero bovino para posteriormente cuantificar la gentamicina mediante espectrofotometría UV-Vis.
- Determinar si la superficie orgánica en el hueso reduce significativamente la fricción, alargando la vida útil de la cabeza de fémur, esto será a través de realizar una microscopía en pines de PMMA con gentamicina antes y después de someterlos en un desgaste contra hueso cortical porcino.

1.4 HIPÓTESIS

- La superficie modificada por el desgaste influye en la liberación cinética del antibiótico, generando una concentración variable del principio activo
- Las superficies orgánicas del hueso reducen significativamente la fricción, aumentando su vida útil y rendimiento

1.5 JUSTIFICACIÓN

Se estima que la incidencia de la artroplastia total de la cadera sea de 2,23 por cada 1,000 personas sobre los 50 años, excluida la cirugía originada por la fractura de cadera.

El éxito de la ATC depende de la selección y evaluación meticulosa del paciente, así como la depurada técnica operatoria y de las medidas de asepsia y antisepsia. La ATC primaria ofrece la mayor probabilidad de éxito, por tanto, la selección del implante apropiado y la precisión técnica tienen importancia fundamental.

Las complicaciones más frecuentes de este proceder son: el aflojamiento aséptico, la luxación, la enfermedad tromboembólica y la infección posquirúrgica.

- Factores que predisponen a complicaciones:
- Masa de material extraño.
- Espacio muerto en la herida.
- Movilidad de la articulación.
- Edad del paciente.
- Estado de salud del paciente.
- Técnica operatoria.

Las infecciones periprotésicas se definen como toda infección que se manifiesta en el contexto de una ATC, profunda al plano aponeurótico, con o sin aflojamiento protésico, y que puede o no acompañarse de compromiso sistémico.

El porcentaje de infección a principios de la década de 1960 era de 7 a 10 %. Actualmente la incidencia se ha reducido a 0,5 %, incluso en centros especializados esta complicación se produce solo en 0,06 % de los pacientes con ATC. Al considerar las series en forma global, se puede decir que la incidencia promedio es de alrededor de 1 por ciento.

Los gérmenes gram positivos se encuentran en 3 de cada 4 pacientes con infección. El *Staphylococcus epidermis* es el germen más frecuente, reporta

Fitzgerald. La gran mayoría de los gérmenes aislados (93 %) eran productores de β -lactamasas. El germen más frecuente, después del anterior, es el *Staphylococcus aureus*, el cual es en un 50 % resistente a la Meticilina y el 100 % elabora β -lactamasas.

Los porcentajes relativos de infecciones por estos microorganismos han permanecido estables, pero su virulencia ha aumentado. La resistencia a la penicilina se ha hecho un fenómeno frecuente. A pesar de ello, puesto que la tasa global es baja, se justifica el uso rutinario de penicilinas semisintéticas y de cefalosporinas.

La profilaxis antibiótica es fundamental y existen diversos esquemas estandarizados, uno de los más utilizados es a base de cefazolina con 1 g de endovenoso preoperatorio (durante la inducción anestésica) y tres dosis posoperatorias en las primeras 24 h, seguidos de 5 a 7 días de amikacina, 500 mg intramuscular dos veces al día.

La infección de la ATC es más alta en pacientes con diabetes mellitus, artritis reumatoide, enfermedad drepanocítica e inmunodeprimidos. La infección, después de la ATC, es altamente costosa debido a las reintervenciones quirúrgicas y la estadía hospitalaria prolongada que se necesita para combatir la infección. Anualmente en EE. UU. se diagnostican alrededor 3 500 infecciones después de la ATC con un costo aproximado que varía de 150 a 200 millones de dólares.^{4,5} Se considera que un paciente con ATC infectada implica un costo económico entre \$20 200,00 y 200 000,00 dólares.

Los parámetros cuantitativos que considerar para calcular los costos son:

- Estadía hospitalaria en el Servicio de Ortopedia y Traumatología.
- Estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Número de reintervenciones realizadas en el salón de operaciones.
- Número de cultivos y antibiogramas realizados.
- Administración de antibióticos.
- Insumos utilizados para las curas.

- Medicación integral.
- Gastos de familiares.

El tiempo de hospitalización en el Servicio de Traumatología y Ortopedia en promedio es de 54 días, otros autores reconocen 66 días,¹⁵ la media de hospitalización preoperatoria se calcula en 9,3 días, la estancia en unidad de cuidados intensivos de 1,1 días, cultivos en promedio 2,08 por paciente, el consumo de antibióticos de \$2 421,00 dólares.

Se acepta que la mayoría de las infecciones periprotésicas se inician al momento de la colocación, pocas publicaciones demuestran bacteriemias que expliquen la infección protésica. La profilaxis antibiótica y las medidas de ultra limpieza y antisepsia en el acto quirúrgico han reducido significativamente las infecciones, Fitzgerald encontró que el microorganismo causal de la infección más frecuentemente es el *Staphylococcus epidermidis* (en el 30 % de casos Meticillin resistentes), seguido de *Staphylococcus aureus* (5 % Meticillin resistentes), con menor frecuencia se observan bacilos: gramnegativos, y se destaca la *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*.

2 Capítulo II

2.1 ANTECEDENTES

La cadera es una de las articulaciones más grandes del cuerpo. Es una articulación esférica (de cabeza y cavidad). La cavidad articular está formada por el acetábulo, que es parte del hueso grande de la pelvis. La parte esferoidal es la cabeza del fémur, el extremo superior del hueso del muslo. Las superficies óseas de la cabeza y la cavidad están cubiertas con cartílago articular, un tejido suave que reviste y amortigua los extremos de los huesos y les permite moverse fácilmente. Un tejido fino llamado membrana sinovial rodea la articulación de la cadera. En una cadera saludable, esta membrana genera una pequeña cantidad de líquido que lubrica al cartílago y elimina casi toda la fricción durante el movimiento de la cadera. Bandas de tejido llamados ligamentos (cápsula de la cadera) conectan la cabeza a la cavidad y proveen estabilidad a la articulación.

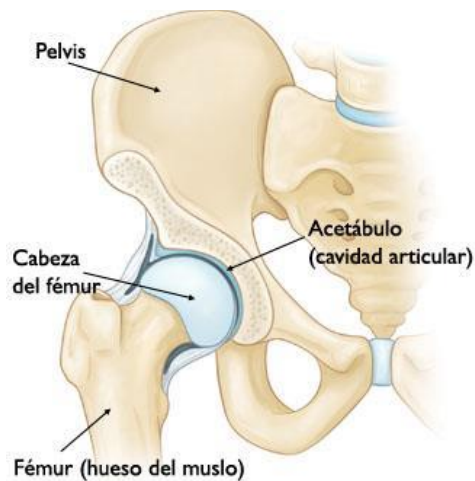


Figura 1 Anatomía de la cadera

2.2 PADECIMIENTOS ÓSEOS

2.2.1 Osteoartritis.

Este es uno de los diversos tipos de artritis "de uso y desgaste" relacionada principalmente a la edad. Por lo general ocurre en personas de 50 años o mayores, y con alta incidencia en personas con una historia familiar de artritis. El

cartílago que amortigua los huesos de la cadera se desgasta poco a poco, generando que los huesos entren en contacto, causando dolor y rigidez de la cadera.

2.2.2 Artritis reumatoide.

Esta es una enfermedad autoinmunitaria en la que la membrana sinovial se inflama y se engruesa. Esta inflamación crónica puede dañar al cartílago, produciendo dolor y rigidez. La artritis reumatoide es el tipo más común de un grupo de trastornos denominado "artritis inflamatoria".

2.2.3 Artritis post-traumática.

Esto puede seguir a una lesión seria o a una fractura de cadera. El cartílago puede dañarse y llevar a dolor y rigidez de la cadera con el paso del tiempo.

2.2.4 Necrosis avascular.

Una lesión de la cadera, como una dislocación o fractura, puede limitar el aporte de sangre a la cabeza del fémur. La falta de sangre puede hacer colapsar la superficie del hueso, y resultará en artritis.

2.3 ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA

Hace 54 años, Sir John Charnley introdujo por primera vez el reemplazo total de cadera, sus aportes abarcaron la fijación de la prótesis con polimetilmetacrilato, el par fricción de metal-polietileno, la instrumentación estandarizada y los quirófanos con aire purificado. Actualmente más de 400,00 reemplazados de cadera son realizados en Estados Unidos [1] y se estima que para el año 2030 aumente a 571,000 de acuerdo a las proyecciones realizadas [2].

La población de Estados Unidos tiene un promedio de edad mayor, y este grupo padece una epidemia de obesidad (IMC mayor a 30 en un tercio de la población), y la prevalencia de artrosis primaria ha aumentado significativamente.

El primer tratamiento para este padecimiento es no quirúrgico, pues se busca modificar los hábitos alimenticios del paciente, para disminuir su peso, modificar sus actividades diarias, suministrar apoyo al caminar con un bastón y aplicar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Cuanto el tratamiento primario fracasa se opta por un reemplazo total de cadera (que también se llama artroplastia total de cadera), el hueso y el cartílago dañados se remueven y reemplazan con componentes protésicos, la solución más viable para una artrosis en etapa avanzada, lo cual se presenta en personas mayores a 60 años.

La artroplastia total de cadera (ATC) consiste en remover la cabeza del fémur (aproximadamente un 85% de los cabezas es la pieza más dañada) y se reemplaza con un vástago de metal que se coloca en centro del fémur. El vástago femoral se puede aplicar con cemento óseo o bien únicamente a presión dentro del hueso. Una cabeza de metal o cerámica se coloca en la parte superior del vástago. La superficie de cartílago dañado de la cavidad (acetábulo) se remueve y reemplaza con una cavidad de metal.



Figura 2 Artroplastia Total de Cadera

La artroplastia total de cadera es de las cirugías reconstructivas con un índice de éxito elevado. Una cirugía de revisión puede llegar a ser necesaria durante el primer o segundo año de la operación, para descartar una infección, dislocación o fractura periprotésica.

2.4 COMPLICACIONES DE LA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA

La tasa de complicaciones posquirúrgicas es baja, los centros de servicios de Medicare y Medicaid (CMS) del gobierno de Estados Unidos ha identificado estándares de calidad específicos. Aun así debido a las múltiples enfermedades y padecimientos que puede tener el paciente (obesidad, diabetes mellitus tipo II) y los malos hábitos alimenticios, las complicaciones más comunes son infección

de la incisión, trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar y dislocación de la pieza, estas complicaciones se presentan de manera rápida después de la cirugía. Como complicaciones tardías se puede presentar osteolisis y aflojamiento aséptico.

2.4.1 Infección en Artroplastia Total de Cadera

La infección posquirúrgica en la artroplastia total de cadera tiene una incidencia de 0.3-1.7% en pacientes mexicanos [2]. Se han identificado las variables que influyen durante el proceso de infección: tabaquismo, obesidad, artritis reumatoide, neoplasia, inmunosupresión, diabetes mellitus, fibrilación auricular, infarto en miocardio, infección del tracto urinario y bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Las infecciones asociadas a prótesis articulares pueden clasificarse como tempranas o agudas (primeros 3 meses después de la cirugía) y retardadas o profundas (3-24 meses posquirúrgicos).

El tratamiento de las infecciones de prótesis implica tratamiento médico y quirúrgico, el costo aproximado de la profilaxis asciende a los 50,000.00 dólares cuando están implicados microorganismos sensibles y hasta más de 100,000.00 dólares con microorganismos resistentes [2].

Las infecciones agudas se tratan de una manera más sencilla pues la infección es superficial, principalmente se basa en la limpieza de la herida, retirar puntos de sutura y promover la cicatrización, mientras que las infecciones profundas se caracterizan por un dolor constante e intenso, fiebre, edema, leucocitosis, aumento en la sedimentación globular.

2.4.2 Infección profunda post-artroplastia total de cadera (Osteomielitis crónica)

Una vez establecido el diagnóstico por el médico se debe actuar rápidamente, pues si no se trata de manera correcta se puede llegar a perder la articulación. El proceso de osteomielitis inicia con la inflamación del hueso y matriz ósea. Cuando la infección hace metástasis al canal medular, aumenta la presión, lo cual ocasiona un aumento de la corteza ósea a través de los canales de

Haversianos y de Volkman, con la diseminación en el espacio subperiostico y finalmente llega al periostio y tejidos adyacentes. Los canales vasculares sufren compresión, resultado un proceso isquémico, dejando segmentos del hueso sin aporte sanguíneo, llegando a generar necrosis.

Patogénesis

Staphylococcus aureus pertenece a la familia Staphylococcaceae. Es una bacteria Gram positivo, si se cuenta con una cepa vieja se puede teñir Gram negativo. Tiene forma de coco y puede aparecer en parejas, en cadenas o en racimos. Su tamaño oscila entre 0,8 a 1,5 micras de diámetro, es inmóvil y algunas cepas producen una cápsula externa mucoide llamada adhesina que aumenta su capacidad para producir infección, pues favorece la proliferación en tejidos del huésped produciendo una capa de biofilm. En relación con su metabolismo, es anaerobio facultativo, coagulasa positiva, catalasa positivo y oxidasa negativo.

S. aureus posee un alto grado de patogenicidad y es responsable de una amplia gama de enfermedades. Produce lesiones superficiales de la piel y abscesos localizados en otros sitios. Causa infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas como osteomielitis y endocarditis.

Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Dentro de estas hay cuatro hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasa y colagenasa. La función principal de estas proteínas puede ser la de ayudar a degradar los tejidos locales del huésped para convertirlos en nutrientes para las bacterias. Algunas cepas producen proteínas adicionales como la toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), las enterotoxinas estafilocócicas (SE), las toxinas exfoliativas (ETA y ETB) y la leucocidina [3].

La leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) ocurre en menos del 5% de las cepas de *S. aureus*. La leucocidina es citotóxica para los monocitos, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares del humano. La leucocidina es una proteína que

forma poros en la membrana plasmática de los leucocitos, lo cual provoca un aumento en la permeabilidad y eventualmente produce la lisis de la célula. La lisis de los leucocitos produce la liberación de mediadores de la inflamación, con una consecuente respuesta inflamatoria grave.

Generalmente este patógeno se adhiere al hueso mediante los receptores o Adhesinas que produce, logrando la unión de la bacteria al cartílago, además tiene la característica de desarrollarse en osteoblastos, por lo que puede persistir la bacteria dentro del hueso. Una vez adheridas, las bacterias expresan resistencia fenotípica a antibióticos, generando resistencia a los ciclos cortos de tratamiento.

2.4.3 Tratamiento Osteomielitis crónica

Debido a la presencia del microorganismo en el hueso (generalmente es *S. aureus*) se opta por la combinación de un tratamiento intravenoso u oral con un tratamiento quirúrgico, por lo que el tratamiento consiste en explorar la herida para localizar el foco de infección, se toma una muestra de cultivo para poder determinar el microorganismo presente y volver a operar lo más rápido posible.

La cirugía tiene dos posibilidades:

- Reimplante de inmediato utilizando cemento y colágeno con gentamicina
- Reimplante tardío previa limpieza de la zona quirúrgica, esperar seis meses a un año para hacer la reimplantación posterior.

Generalmente se opta por la segunda opción, pues el objetivo es erradicar por completo cualquier foco de infección, y aunque es un proceso más largo, garantiza en un porcentaje más elevado el éxito de la cirugía.

2.4.4 Opciones quirúrgicas

Polimetilmetacrilato

El Polimetilmetacrilato (PMMA) es un polvo que mezclado con antibiótico se polimeriza mediante una reacción exotérmica entre un polímero en polvo y un

monómero líquido debido a esto un punto muy importante es que el antibiótico utilizado debe de ser termoestable.

El monómero de metilmetacrilato, contiene cadenas dobles de carbono que reaccionan con radicales libres. EL monómero es libre de interactuar con otras moléculas de monómeros produciendo un crecimiento de la cadena de polímero.



Figura 3 Reacción de Polimerización

El PMMA tiene diversos usos en las cirugías ortopédicas, es empleado para rellenar espacios entre materiales protésicos en extremidades y en infecciones como osteomielitis se emplea como vehículo para aminoglucósidos principalmente (Vancomicina, Bramicina y gentamicina).

Técnica quirúrgica empleando PMMA

Este procedimiento consiste en dos etapas, en la primera se realiza una desbridación del tejido contaminado y del tejido fibroso, este tratamiento se basa en la irrigación, desbridación y obliteración del espacio muerto, esto para garantizar eliminar totalmente la infección pues solo así se puede asegurar de manera óptima la reconstrucción del hueso.

Un punto importante en esta parte del tratamiento es el uso de un fijador o prótesis temporal de para mantener la longitud y rotación de la articulación, y no comprometer la movilidad del paciente. Solo alcanzando la correcta desbridación y fijación de la extremidad se puede colocar el espaciador de PMMA, los espaciadores de cadera han permitido disminuir el tiempo de hospitalización y han demostrado una reducción en la tasa de reimplantación y dislocación.

Como parte final a esta fase, se administran antibióticos intravenosos por 6-8 semanas y se cubre la herida con VAC o con colágenos libres rotatorios y autólogos. Estos injertos generalmente son de hueso cortical autólogo o cordicoesponjoso vascularizado, son los más utilizados pues favorecen la osteoinducción y osteogénesis.

La segunda fase del tratamiento se lleva a cabo al finalizar las 6-8 semanas, cuando se ha recuperado en su totalidad en tejido blando, el espaciador se remueve, pero la membrana inducida por el cemento se deja en el lugar.

2.5 ESPACIADORES TEMPORALES DE CADERA

El tratamiento de las artroplastias infectadas continúa siendo controvertido, aunque el objetivo final es llegar al reimplante de una nueva prótesis. El mismo puede ser realizado de las siguientes formas:

- En una revisión en un sólo acto (revisión en un tiempo) utilizando cemento con antibiótico, que tiene la ventaja de evitar la acumulación de intervenciones que agregan morbilidad y además disminuye los costos para el paciente y la sociedad. La desventaja de este procedimiento es que los análisis estadísticos de un metaanálisis, realizado por Garvin [4], muestran una menor incidencia de resultados favorables en cuanto a control de infección, que llegan hasta 82%, sobre más de 1.000 caderas evaluadas, menor aun si se utilizan implantes no cementados en un tiempo (menor a 58%).
- En una revisión en dos tiempos. Consiste en una primera etapa en el retiro del implante y la necrectomía amplia, asociado a la terapia con antibióticos correspondiente (local y general), y luego de normalizados los estudios paraclínicos (eritrosedimentación y proteína C reactiva), en un tiempo prudencial, que se considera de no menos de seis semanas, realizar el segundo tiempo, que es la recolocación del implante protésico.

A su vez, estos dos tiempos pueden realizarse sin espaciador o con colocación de un espaciador temporal. Ese espaciador tiene los objetivos de:

- Mantener los espacios para facilitar el segundo tiempo

- Que el paciente esté más confortable en ese intervalo

Realizar una terapia local de antibiótico a altas dosis, que quizá sea el objetivo más importante de este elemento. Además, ese espaciador puede ser articulado ya sea de tipo artesanal (Uruguay) o comercial (Prostalac) o no articulado [5].

2.6 SISTEMA BIOMATERIAL-DROGA

Actualmente administrar medicamentos de manera local ha tenido una gran importancia debido a las múltiples ventajas que presenta en comparación de los medicamentos que actúan a nivel sistémico, pues son un método más seguro y eficiente, además de obtener efectos terapéutico-superiores.

En el caso local de antibióticos, se cuenta con varias formas de aplicación, sin embargo, la más utilizada hoy en día son los sistemas de liberación usando materiales que puede retener el principio activo.

Dichos sistemas de liberación controlada fueron creados debido a la necesidad de una terapia local, esto con la finalidad de disminuir los efectos secundarios, aumentar la capacidad de reacción del fármaco, pues a diferencia de otras vías de administración como la oral, en la aplicación local se actúa directamente sobre virus o bacterias, evita también terapias por tiempo muy prolongados, así como administraciones simples de altas concentraciones del medicamento por vía sistémica.

El empleo de biomateriales como soporte de medicamentos en los sistemas de liberación sostenida de la droga apropiada.

Los biomateriales se pueden clasificar de diferente manera. Atendiendo a su forma física y según la magnitud de la porosidad se pueden clasificar en densos y porosos; teniendo en cuenta el tiempo de reacción provocada en la interface tejido vivo-implante en biomateriales, bioinertes y bioactivos, y en cuanto a su degradación en reabsorbibles y no reabsorbibles [6].

El uso de principios activos en diferentes materiales se remota desde el año 1953 en donde se empleó sulfato de calcio con penicilina y sulfonamida, el uso de

polímeros como Polimetilmetacrilato empezó en 1978 con la aplicación de gentamicina, siendo este uno de los fármacos más estudiados.

Son pocos los antibióticos sostenidos en cemento de hueso de polimetilmetacrilato que han sido estudiados, sin embargo, es importante mencionar que la adición del antibiótico en polvo al cemento de PMMA no afecta de manera significativa la resistencia a la tensión del cemento, pero estos fármacos deben de ser estables a la temperatura del cuerpo (37°C) y a la degradación térmica (hasta 100°C) producida durante la reacción de polimerización que se origina en la reacción de polimerización.

Los fármacos deben ser polvos o encontrarse formando compositos con el biomaterial en cuestión.

Los biomateriales deben tener un diámetro de microporos determinado, para que la liberación del fármaco pueda realizarse de forma sostenida y por periodos adecuados.

2.7 CINÉTICA DE LIBERACIÓN

La tecnología farmacéutica en liberación controlada surgió en la década de los ochenta, como una alternativa a los sistemas de liberación tradicionales, teniendo como objetivo, crear un medio en el que se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo. Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual la dosis administrada no tiene valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo.

Tras una administración de fármaco de dosis única, la concentración de la droga aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica. Para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un

amplio período de tiempo se requieren dosis altas, pero la concentración de la droga ha de permanecer por debajo de la mínima tóxica.

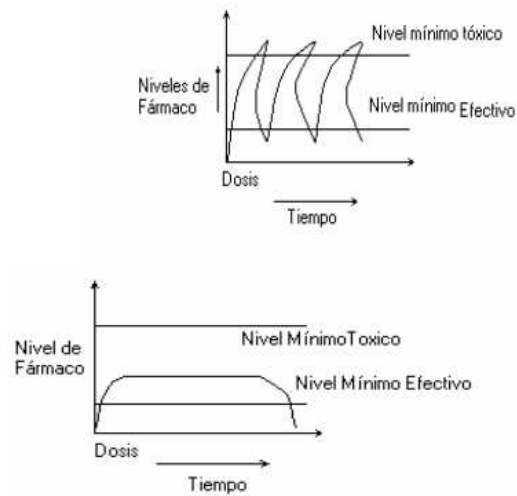


Figura 4 Sistemas tradicionales de liberación (fig superior) y sistemas de liberación controlada de fármacos (fig inferior)

La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco en el organismo. El tratamiento clínico de una determinada afección se realiza a través de una dosificación generalizada sobre todo el organismo humano, cuando en muchas ocasiones esta afección está localizada en un determinado órgano. En este sentido podríamos considerar que normalmente se recurre a una invasión desproporcionada del fármaco, cuando solo se necesita una acción local

Los sistemas conjugados polímero-fármaco pueden diseñarse para conseguir una vectorización del efecto hacia el órgano o células enfermas. Normalmente, la vectorización se logra uniendo al conjugado soluble, receptores específicos como anticuerpos, hormonas o carbohidratos, que idealmente serán reconocidos específicamente por receptores de la superficie de las células de la zona dañada. Una primera distinción de los conjugados polímero-fármaco puede hacerse a partir de su solubilidad en los fluidos corporales (sangre, sistema linfático y tejido intersticial), es decir, hay conjugados solubles e insolubles. Estos últimos pueden ser aconsejables para la liberación local del fármaco mediante un implante.

2.7.1 Conjugado polímero-fármaco.

Los sistemas poliméricos con actividad farmacológica pueden presentar una estructura química muy variada, aunque esencialmente existen dos concepciones genéricamente diferentes:

1. Una de ellas está basada en la unión física de los compuestos farmacológicamente activos a matrices poliméricas de naturaleza hidrófila o hidrófoba, que pueden ser macromoléculas lineales, ramificadas o entrecruzadas. En este tipo de formulaciones, podemos considerar que el fármaco se encuentra embebido en la matriz que actúa como soporte o celdilla de almacenamiento y dosificación. La preparación, mecanismo de acción y aplicación de este tipo de sistemas se describe con rigurosidad en tópicos posteriores.

2. La segunda variante consiste en la preparación y utilización de sistemas en los que el principio farmacológicamente activo es la propia macromolécula, o está unido a ella químicamente. En este caso, es necesario que la unión covalente entre el fármaco y la matriz polimérica o entre las diferentes unidades del principio activo polimerizado, sea fácilmente hidrolizable permitiendo la fácil ruptura del enlace covalente.

2.7.2 Mecanismos de liberación controlada.

Existen varios mecanismos por los cuales pueden liberarse diferentes principios activos a partir de matrices poliméricas. Uno de ellos es sin duda la difusión, la cual ocurre cuando un agente activo atraviesa el polímero que forma el dispositivo de liberación.

La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye en el tiempo.

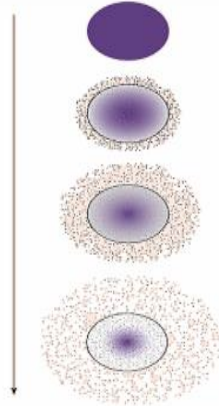


Figura 5 Representación de un sistema de liberación controlada de fármaco contra tiempo

En el sistema de liberación mostrado en las imágenes 6A y 6B, la liberación del fármaco puede permanecer constante. En este caso el hidrogel-fármaco sólido, hidrogelsolución diluida o solución concentrada dentro del polímero es rodeada por una película o membrana del material de liberación controlada. La única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y mientras cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable a lo largo de la vida del sistema de liberación controlada. El sistema mostrado en la imagen 6A es representativo de sistemas de liberación implantables y orales. El sistema mostrado en la imagen 6B ilustra un sistema de liberación en el que sólo un lado del dispositivo estará entregando el fármaco realmente. Este es el caso de los sistemas transdérmicos, en los que una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo.

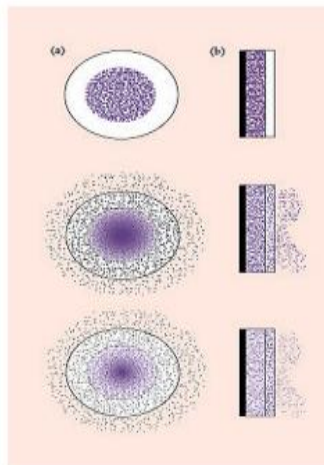


Figura 6 La liberación de fármacos a partir de hidrogel (A) implantables o sistemas orales y (B) sistemas a través de la piel (transdérmicos)

En los sistemas controlados por difusión el dispositivo de entrega del fármaco es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento. En estos sistemas, las combinaciones escogidas de matrices poliméricas y agentes bioactivos deben permitir la difusión controlada del fármaco dentro del organismo humano y sin producir cambios en el polímero.

En los sistemas difusión-controlados el dispositivo de entrega de droga es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento o degradación. En estos sistemas, las combinaciones de matrices poliméricas y agentes bioactivos escogidos deben permitir la difusión de la droga a través de los poros o macromoléculas del polímero en la introducción del sistema de liberación controlada dentro del ambiente biológico sin producir cambio en el propio polímero.

2.8 TRATAMIENTO CINÉTICO PARA LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

La movilidad relativa del fármaco con respecto a la del medio es el factor que controla el mecanismo de liberación del fármaco. Para describirla se ha introducido un número adimensional Sw .

El número Sw compara el valor de la velocidad de la interfase de hinchamiento (n), con el coeficiente de difusión del medicamento en la fase hinchada, (D_i). El

parámetro $d(t)$ es el espesor, dependiente del tiempo, de la fase hinchada. Cuando la velocidad de transporte del soluto a través de la región solvatada es mucho mayor que la velocidad con la que avanza el frente vítreo-elastomérico, el número de interfase de hinchamiento $Sw \gg 1$, el frente de hinchamiento avanza más rápidamente que la liberación del fármaco. En este caso, la difusión tiene lugar a través de un gel hinchado en estado de “cuasi equilibrio” y, por lo tanto, se observa una liberación de tipo fickiana. Para valores de $Sw = 1$ se puede predecir un comportamiento de liberación del soluto no-fickiano (anómalo) y no de orden cero.

3 Capítulo III

3.1 EXPERIMENTACIÓN

3.2 PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Las probetas utilizadas para simular el par de contacto de la prótesis fueron fabricadas en hueso cortical porcino y el pin de polimetilmetacrilato (PMMA) con gentamicina al 0.5% (marca EUROFIX) se fabricaron conforme el manual de preparación del producto y un molde diseñado especialmente. Tanto la probeta tipo disco como el pin se fabricaron conforme a especificaciones de la norma ASTM G99-95. Todas las probetas después de ser elaboradas se refrigeraron para mantenerlas en condiciones óptimas.

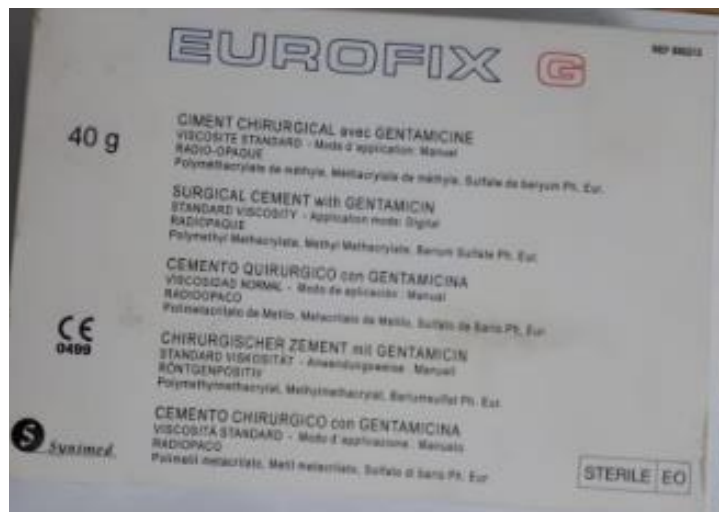


Figura 7 Cemento óseo



Figura 8 Preparación de Cemento óseo



Figura 9 Molde para fabricación de pin



Figura 10 Pines de PMMA

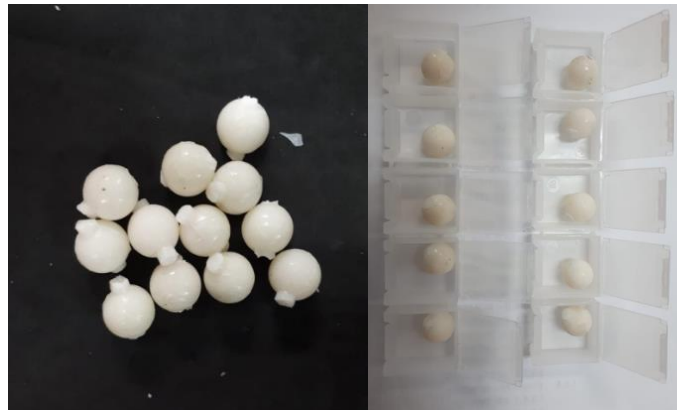


Figura 11 Pines elaborados con PMMA



Figura 12 Disco de hueso cortical porcino

3.3 DETERMINACIÓN DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA EN SUERO BOVINO DESPUÉS DE PROCESO DE DESGASTE CON LIJA.

3.3.1 Prueba de desgaste con lijas

Esta prueba fue un preliminar para ver el comportamiento del cemento óseo frente a diferentes tipos de rugosidades y determinar cómo influyen estas, en la cinética de liberación del principio activo.

Los pines preparados con cemento óseo y gentamicina se acondicionaron durante 24 horas en refrigeración. Posteriormente se procedió al desgaste de cada uno con lijas de diferente número de grano (FEPA 4000, 2000, 120, 80), realizando movimientos manuales en forma de ocho, durante un minuto, y cada pin se colocó en un vial de vidrio con suero fetal bovino (FBS) al 26% (marca GIBCO), con un pH de 7, se mantuvieron los viales a una temperatura de 37.0 °C durante todo el tiempo de estudio. La solución de suero bovino en contacto con el pin se extrajo a diferentes intervalos de tiempo, y la alícuota tomada se reemplazó por una cantidad igual de disolución fresca, la muestra tomada se colocó en un vial para la determinación de gentamicina.



Figura 13 Prueba de desgaste con lija

3.4 PRUEBA DE TRIBOLOGÍA EN SISTEMA PIN ON DISC PARA DETERMINAR LA INFLUENCIA DE LA MATERIA ORGÁNICA EN LA VIDA ÚTIL DE LA PIEZA.

Esta prueba se emplea para determinar si la cantidad de materia orgánica en el hueso actúa como lubricante, aumentando la vida útil de la prótesis al reducir la fricción y determinar si influye en la liberación del principio activo.

La condición de simulación experimental de la maquina ball on disc involucra una carga plana perpendicular y uniformemente repartida sobre la sección transversal circular, aplicada de manera continua y a velocidad constante, hasta producir la distancia que se cubre durante la vida útil esperada del sistema de la prótesis.

Se determinarán los parámetros útiles para calcular la distancia de deslizamiento y las condiciones de carga entre el componente femoral y la copa acetabular.

Valores de carga de la fuerza en Newtons en el contacto de desgaste.

Velocidad: la velocidad de deslizamiento relativa entre las superficies de contacto en metros por segundo.

Distancia: la distancia de deslizamiento acumulada en metros.

Temperatura: la temperatura de una o ambas muestras en lugares cercanos al contacto de desgaste.

Atmósfera: la atmósfera (aire de laboratorio, humedad relativa, argón, lubricante, etc.) que rodea el contacto de desgaste.

Procedimiento prueba ball on disc

Las pruebas tribológicas se llevaron a cabo por medio de un ensayo transitorio de desgaste empleando el tribómetro STT-I tipo ball on disk ubicado en el CIDET (FIME) – UANL. Se inició insertando el disco de hueso porcino de forma segura en el dispositivo de sujeción de manera que el disco quede fijo perpendicular al eje de la resolución.

Posteriormente se Insertó el pin de cemento óseo (PMMA) de forma segura en su soporte y, ajustó de modo que la muestra esté perpendicular a la superficie del disco cuando esté en contacto, para mantener las condiciones de contacto necesarias.

Se colocaron 40N en palanca del sistema para desarrollar la fuerza seleccionada presionando el pin contra el disco, con una velocidad de deslizamiento de 210 rpm, y una distancia total de deslizamiento de 600m.

Se colocó el soporte para el suero bovino que tendrá la función de lubricar la superficie de contacto y se vertieron 150 ml de suero al 26% al contenedor del ball on disc.

Durante el transcurso de la prueba se monitoreó el comportamiento del coeficiente de fricción mediante el software LabVIEW, así como del progreso del desgaste por medio de un estereoscopio AmScope adyacente al tribómetro.



Figura 14 Tribómetro STT Ball on Disc

3.5 DETERMINACIÓN DE GENTAMICINA MEDIANTE ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

La espectroscopía UV-Vis está basada en el proceso de absorción de la radiación ultravioleta-visible (radiación con longitud de onda comprendida entre los 160 y 780 nm) por una molécula. La absorción de esta radiación causa la promoción de un electrón a un estado excitado. Los electrones que se excitan al absorber radiación de esta frecuencia son los electrones de enlace de las moléculas, por lo que los picos de absorción se pueden correlacionar con los distintos tipos de enlace presentes en el compuesto. Debido a ello, la espectroscopía UV-Vis se utiliza para la identificación de los grupos funcionales presentes en una molécula. Las bandas que aparecen en un espectro UV-Vis son anchas debido a la superposición de transiciones vibracionales y electrónicas.

Para realizar esta medición se contó con el apoyo del Laboratorio de Síntesis de Sol-gel de la Facultad de Ciencias Químicas-UANL, se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis marca ZUZI 4211/50 y una celda de vidrio.



Figura 15 Espectrofotómetro UV Vis ZUZI 4211/50

Cada bola de PMMA se pesó, obteniendo un peso promedio y tomando en cuenta que en 40g de cemento óseo hay 0.5mg de gentamicina se obtendrá la cantidad promedio de gentamicina en cada pin.

Tabla 1 Cantidad de gramos de gentamicina en un pin de cemento óseo

Bola de PMMA	Peso
1	0.8088 g
2	0.8255 g
3	0.8189 g
Mg de gentamicina en el pin	0.010221 mg
Microgramos de gentamicina /mg	10.221 μ g/mg

Tomando en cuenta el valor máximo de gentamicina en un pin, se establecieron las concentraciones de los estándares para la curva de calibración.

Al tener los estándares se procedió a hacer una curva de calibración y medir las muestras obtenidas.

3.5.1 Curva de calibración

Preparación de solución stock

Se pesó con precisión 25 mg de gentamicina, y se coloca en un embudo de separación de 100ml, el cual contiene 20 ml de agua destilada. La capa acuosa se alcaliniza con amónico al 33% p/v, provocando la liberación de

aminoglucósidos, los cuales se extrajeron con tres porciones de 15 ml de cloroformo. El extracto de cloroformo se filtró a través de un papel filtro con sulfato de sodio anhidro, y se llevó a sequedad, el residuo recolectado se disolvió en 2 ml de metanol. La solución resultante fue transferida cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 ml y se completó su volumen con acetonitrilo. De esta solución madre o stock se tomarán alícuotas para la preparación de estándares de trabajo.

Preparación de Soluciones estándar

Para los estándares de trabajo se realizaron los cálculos para saber cuántos mililitros tomar para llegar a la concentración requerida.

Se coloca 25 ml del stock en un matraz de aforación de 50 ml y se aforó con acetonitrilo, y se procede de igual manera con las siguientes concentraciones.

<i>Tabla 2 Concentración de estándares</i>	
Concentración del estándar $\mu\text{g/mL}$	Mililitros de solución stock a aforar a 50 ml de acetonitrilo
25	2.5
40	4
55	5.5
70	7
85	8.5
100	10
120	12
150	15
200	20

De los estándares preparados se tomó una alícuota de cada uno para tener una segunda dilución.

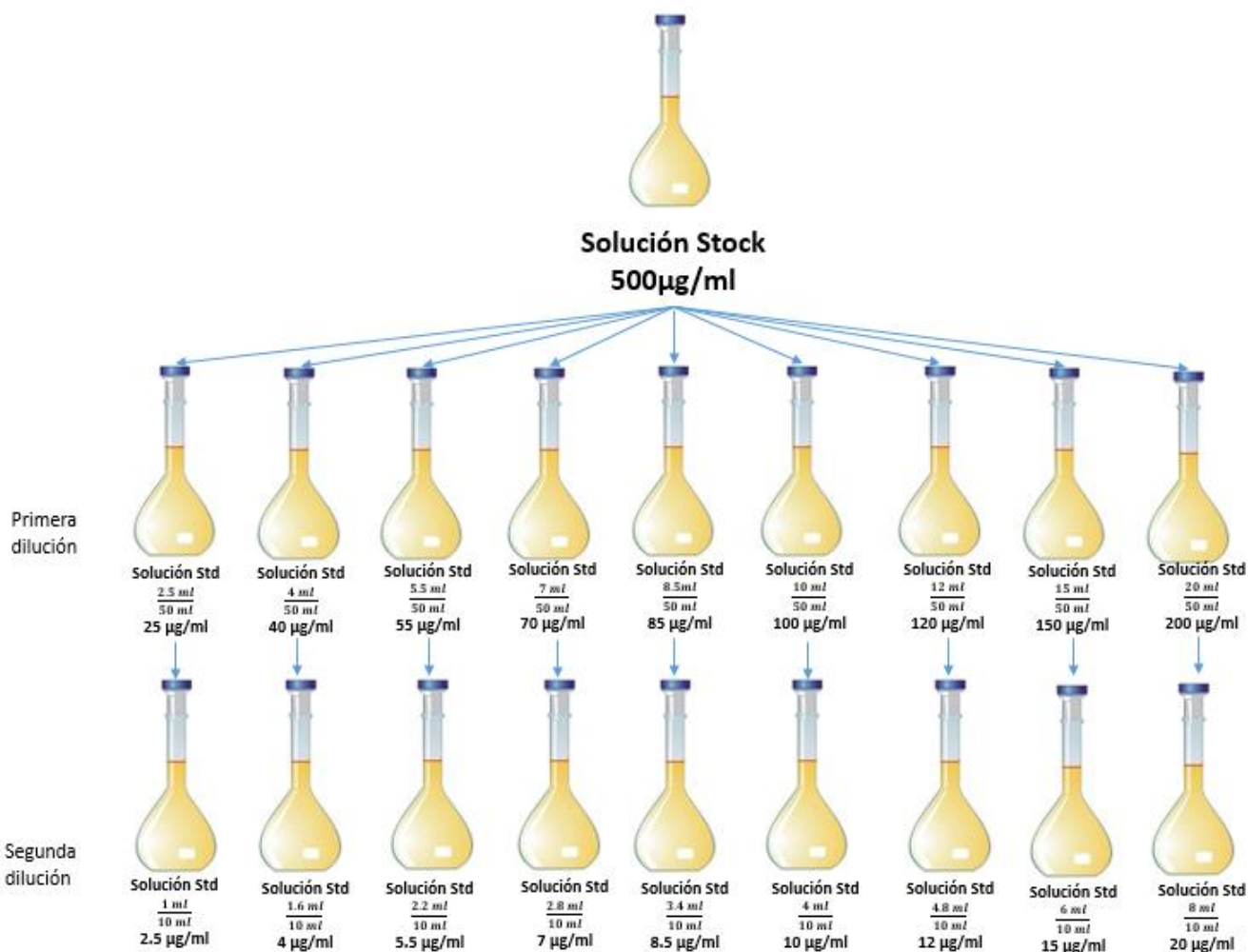


Figura 16 Preparación de Estándares

Procedimiento analítico general:

Una alícuota de la solución stock se transfirió a un matraz volumétrico de 10ml, se tomó 1ml de la solución estándar preparada anteriormente y se completó con acetonitrilo y se agregó 1ml de ácido pícrico, hasta homogenizar y se procedió a leer a 418 nm frente a un blanco reactivo.

Posteriormente se procedió a construir una curva de calibración para obtener la ecuación de la recta y poder cuantificar la concentración de gentamicina en las muestras tomadas vs el tiempo de liberación.

Las muestras obtenidas durante la prueba de desgaste con lijado se trataron de la misma manera que la solución stock, diluyéndolas en un matraz de extracción con 100ml de agua destilada, y se alcalinizaron con una solución acuosa de amónico al 33% p/v, las bases liberadas fueron extraídas con 3 porciones de cloroformo. Se filtraron con papel filtro con sulfato de amonio anhidro y se llevaron a sequedad, los residuos obtenidos se disolvieron con 2ml de metanol y se procedió a aforar en un matraz de 10ml con acetonitrilo y se siguió el procedimiento general.

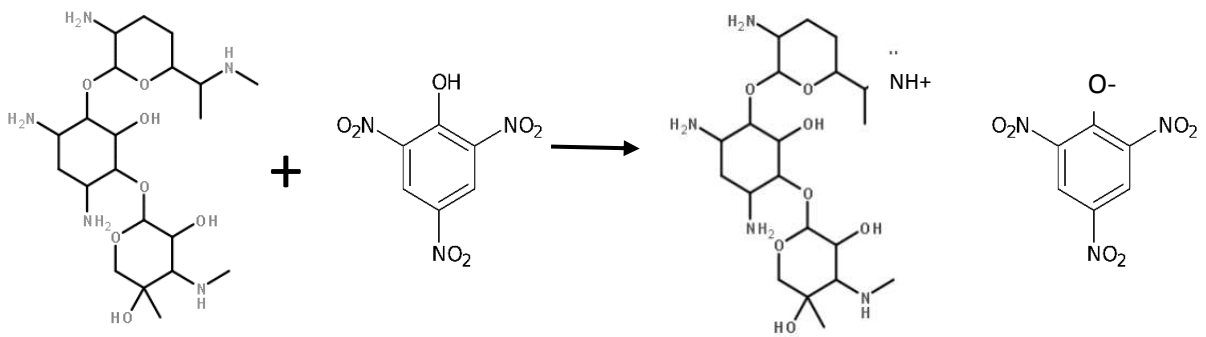


Figura 17 Reacción entre ácido pícrico y gentamicina

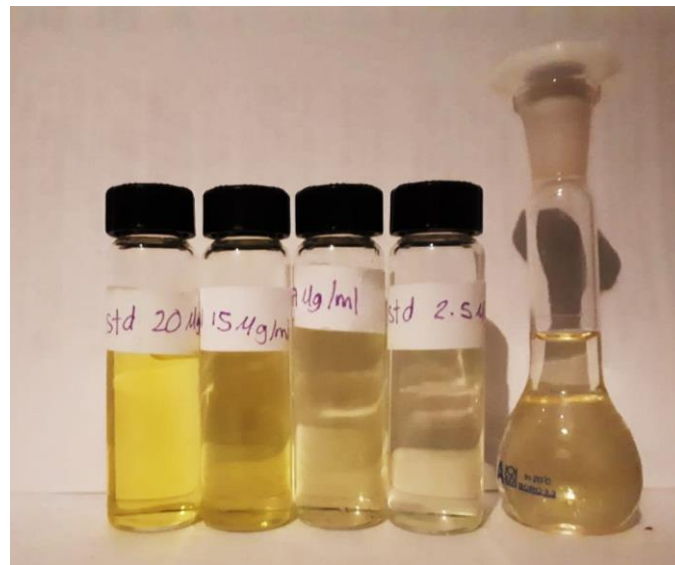


Figura 18 Estándares de gentamicina a diferentes concentraciones

4 Capítulo IV

4.1 RESULTADOS

4.2 DETERMINACIÓN DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA EN SUERO BOVINO DESPUÉS DE PROCESO DE DESGASTE CON LIJA.

Las muestras se desgastaron y se tomó una imagen a 2X con el microscopio óptico marca AmScope.

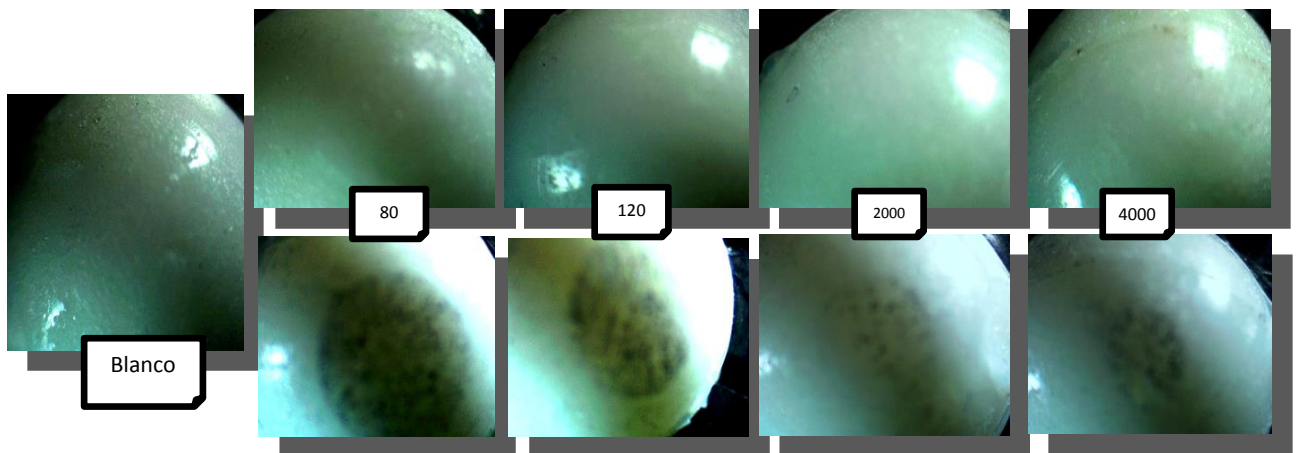


Figura 19 pin antes y después del desgaste

Al leer las muestras obtenidas del desgaste con lija en UV-Vis, se obtuvo la siguiente absorbancia con cada muestra, después de restar el blanco reactivo, y se procedió a graficar los datos para obtener la curva de calibración.

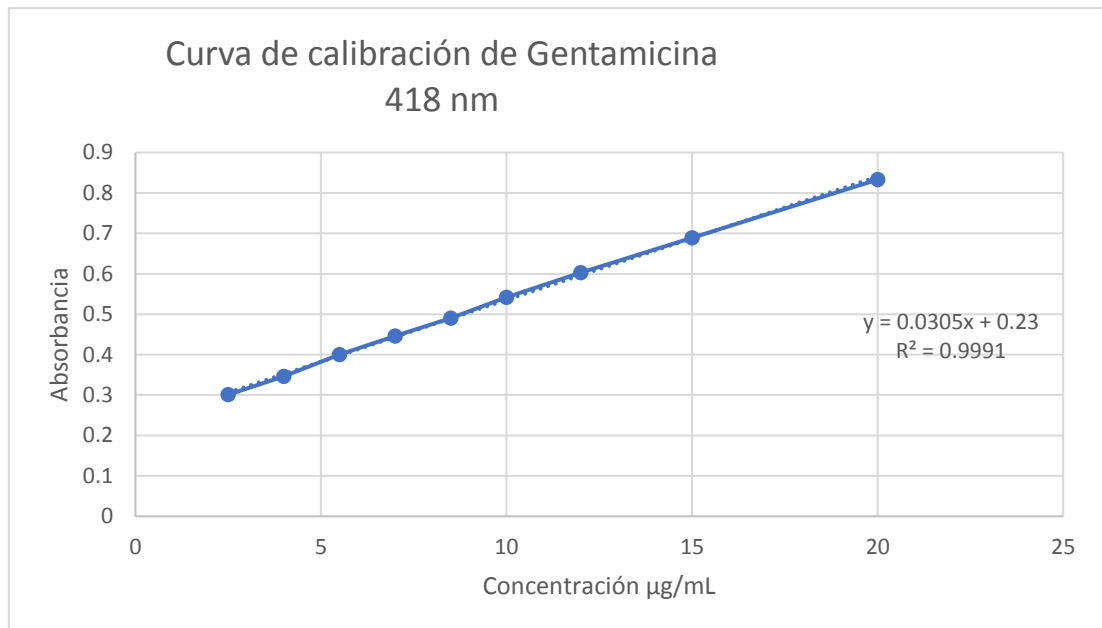
Tabla 5 Absorbancia de blanco reactivos

Blanco	Absorbancia
1	0.0003
2	0.0029
3	0.0003
4	0.0029
5	0.0028
6	0.0003
Promedio	0.001583333

Tabla 4 Absorbancia de muestras

Con de Reactivo Estándar en 10 ml a tomar	Absorbancia
2.5	0.3009
4	0.3462
5.5	0.3999
7	0.4462
8.5	0.4901
10	0.5419
12	0.6031
15	0.6887
20	0.8331

Gráfica 1 Curva de calibración de Gentamicina a 418 nm



La grafica 1 se muestra una linealidad de 0.9991 y una ecuación $y=0.0305x+0.23$, esta ecuación se utilizará para determinar la cantidad de gentamicina presente en las muestras obtenidas del desgaste con lija. A continuación, en las tablas de la 3 a la 7 se muestran los resultados obtenidos de la absorbancia medida y la

concentración de gentamicina aplicando la ecuación obtenida con la curva de calibración.

Tabla 6 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 4000					
Número de lija FEPA	Número de 8 en un minuto	Tiempo de toma de muestra	N° de Muestra	Absorbancia	Concentración de gentamicina en UV
4000	35	60 min	1	0.045	0.721311475
			2	0.045	0.721311475
			3	0.0498	0.878688525
			4	0.045	0.721311475
			5	0.0498	0.878688525
		24hrs	1	0.068	1.475409836
			2	0.068	1.475409836
			3	0.06801	1.475737705
			4	0.068	1.475409836
			5	0.06801	1.475737705
		48hrs	1	0.079	1.836065574
			2	0.079	1.836065574
			3	0.079	1.836065574
			4	0.0789	1.832786885
			5	0.079	1.836065574
		5días	1	0.1085	2.803278689
			2	0.1084	2.8
			3	0.1085	2.803278689
			4	0.1085	2.803278689
			5	0.1085	2.803278689
		10 días	1	0.1103	2.862295082
			2	0.1103	2.862295082
			3	0.11	2.852459016
			4	0.1103	2.862295082
			5	0.1103	2.862295082
		20 días	1	0.112	2.918032787
			2	0.112	2.918032787
			3	0.1119	2.914754098
			4	0.1119	2.914754098
			5	0.112	2.918032787
		30 días	1	0.1125	2.93442623
			2	0.1125	2.93442623
			3	0.1124	2.931147541
			4	0.1125	2.93442623
			5	0.1124	2.931147541
45 días	1	0.113	2.950819672		
	2	0.113	2.950819672		

			3	0.1129	2.947540984
			4	0.113	2.950819672
			5	0.1129	2.947540984

Tabla 7 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 2000

Número de lija FEPA	Número de 8 en un minuto	tiempo de toma de muestra	N° de Muestra	Absorbancia	Concentración de gentamicina en UV
2000	35	60 min	1	0.076	1.737704918
			2	0.076	1.737704918
			3	0.0759	1.73442623
			4	0.076	1.737704918
			5	0.076	1.737704918
		24hrs	1	0.1023	2.6
			2	0.1022	2.596721311
			3	0.1023	2.6
			4	0.1023	2.6
			5	0.1022	2.596721311
		48hrs	1	0.1065	2.737704918
			2	0.1065	2.737704918
			3	0.1066	2.740983607
			4	0.1066	2.740983607
			5	0.1065	2.737704918
		5 días	1	0.1097	2.842622951
			2	0.1097	2.842622951
			3	0.1097	2.842622951
			4	0.1097	2.842622951
			5	0.1096	2.839344262
		10 días	1	0.1118	2.91147541
			2	0.1118	2.91147541
			3	0.1119	2.914754098
			4	0.1118	2.91147541
			5	0.1118	2.91147541
		20 días	1	0.1123	2.927868852
			2	0.1123	2.927868852
			3	0.1122	2.924590164
			4	0.1122	2.924590164
			5	0.1123	2.927868852
		30 días	1	0.1128	2.944262295
			2	0.1128	2.944262295
			3	0.1129	2.947540984
			4	0.113	2.950819672
			5	0.113	2.950819672
		45 días	1	0.1132	2.957377049
			2	0.1132	2.957377049
			3	0.1133	2.960655738
			4	0.1132	2.957377049
			5	0.1133	2.960655738

Tabla 8 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 120

Número de lija FEPA	Número de 8 en un minuto	tiempo de toma de muestra	N° de Muestra	Absorbancia	Concentración de gentamicina en UV
120	35	60 min	1	0.098	2.459016393
			2	0.098	2.459016393
			3	0.099	2.491803279
			4	0.091	2.229508197
			5	0.0981	2.462295082
		24hrs	1	0.1212	3.219672131
			2	0.1213	3.22295082
			3	0.1212	3.219672131
			4	0.1211	3.216393443
			5	0.1212	3.219672131
		48hrs	1	0.1385	3.786885246
			2	0.1385	3.786885246
			3	0.1385	3.786885246
			4	0.1385	3.786885246
			5	0.1388	3.796721311
		5 días	1	0.1492	4.137704918
			2	0.1492	4.137704918
			3	0.1491	4.13442623
			4	0.1492	4.137704918
			5	0.1492	4.137704918
		10 días	1	0.1621	4.560655738
			2	0.1621	4.560655738
			3	0.162	4.557377049
			4	0.162	4.557377049
			5	0.1621	4.560655738
		20 días	1	0.1635	4.606557377
			2	0.1634	4.603278689
			3	0.1635	4.606557377
			4	0.1634	4.603278689
			5	0.1635	4.606557377
		30 días	1	0.1678	4.747540984
			2	0.1678	4.747540984
			3	0.1679	4.750819672
			4	0.1678	4.747540984
			5	0.1678	4.747540984
45 días	1	0.1689	4.783606557		
	2	0.1688	4.780327869		
	3	0.1689	4.783606557		
	4	0.1689	4.783606557		
	5	0.1688	4.780327869		

Tabla 9 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 80

Número de lija FEPA	Número de 8 en un minuto	tiempo de toma de muestra	N° de Muestra	Absorbancia	Concentración de gentamicina en UV
80	35	60 min	1	0.12	3.180327869
			2	0.12	3.180327869
			3	0.119	3.147540984
			4	0.121	3.213114754
			5	0.12	3.180327869
		24hrs	1	0.145	4
			2	0.145	4
			3	0.1449	3.996721311
			4	0.1449	3.996721311
			5	0.145	4
		48hrs	1	0.1631	4.593442623
			2	0.1631	4.593442623
			3	0.163	4.590163934
			4	0.1632	4.596721311
			5	0.1631	4.593442623
		5días	1	0.1769	5.045901639
			2	0.1769	5.045901639
			3	0.1768	5.042622951
			4	0.1768	5.042622951
			5	0.1769	5.045901639
		10 días	1	0.1812	5.186885246
			2	0.1811	5.183606557
			3	0.1811	5.183606557
			4	0.1812	5.186885246
			5	0.1812	5.186885246
		20 días	1	0.184	5.278688525
			2	0.184	5.278688525
			3	0.184	5.278688525
			4	0.1839	5.275409836
			5	0.184	5.278688525
		30 días	1	0.1876	5.396721311
			2	0.1876	5.396721311
			3	0.1876	5.396721311
			4	0.1877	5.4
			5	0.1876	5.396721311
		45 días	1	0.1889	5.439344262
			2	0.1889	5.439344262
			3	0.189	5.442622951
			4	0.189	5.442622951

			5	0.1889	5.439344262
--	--	--	---	--------	-------------

4.3 VALIDACIÓN ESTADÍSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE GENTAMICINA EN SUERO BOVINO DESPUÉS DE PROCESO DE DESGASTE CON LIJA.

Se validaron los resultados obtenidos de las lecturas por espectroscopia UV-Vis, mediante un análisis estadístico de desviación estándar en el software Minitab, para determinar bajo qué condiciones de desgaste se obtienen los mejores resultados de cinética de liberación, tomando en cuenta que se espera que la concentración se mantenga constante durante 45 días.

Descriptive Statistics 4000: 60 min, 24 hrs, 48 hrs, 5 días, 10 días, 20 días, 30 días, 45 Días

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median									
60 min	5	0	0.7843	0.0385	0.0862	0.0074	10.99	0.7213	0.7213
24 hrs	5	0	1.4755	0.000080	0.000180	0.000000	0.01	1.4754	1.4754
48 hrs	5	0	1.8354	0.000656	0.00147	0.000002	0.08	1.8328	1.8344
5 días	5	0	2.8026	0.000656	0.00147	0.000002	0.05	2.8000	2.8016
10 días	5	0	2.8603	0.00197	0.00440	0.000002	0.15	2.8525	2.8574
20 días	5	0	2.9167	0.000803	0.00180	0.000003	0.06	2.9148	2.9148
30 días	5	0	2.9331	0.000803	0.00180	0.000003	0.06	2.9311	2.9311
45 Días	5	0	2.9495	0.000803	0.00180	0.000003	0.06	2.9475	2.9475

Variable	Maximum
60 min	0.8787
24 hrs	1.4757
48 hrs	1.8361
5 días	2.8033
10 días	2.8623
20 días	2.9180
30 días	2.9344
45 Días	2.9508

Descriptive Statistics 2000: 60 min, 24 hrs, 48 hrs, 5 días, 10 días, 20 días, 30 días, 45 Días

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median									
60 min	5	0	1.7370	0.000656	0.00147	0.000002	0.08	1.7344	1.7361
24 hrs	5	0	1.7377	0.000656	0.00147	0.000002	0.08	1.7344	1.7361

24 hrs	5	0	2.5987	0.000803	0.00180	0.000003	0.07	2.5967	2.5967
2.6000									
48 hrs	5	0	2.7390	0.000803	0.00180	0.000003	0.07	2.7377	2.7377
2.7377									
5 días	5	0	2.8420	0.000656	0.00147	0.000002	0.05	2.8393	2.8410
2.8426									
10 días	5	0	2.9121	0.000656	0.00147	0.000002	0.05	2.9115	2.9115
2.9115									
20 días	5	0	2.9266	0.000803	0.00180	0.000003	0.06	2.9246	2.9246
2.9279									
30 días	5	0	2.9475	0.00147	0.00328	0.000001	0.11	2.9443	2.9443
2.9475									
45 Días	5	0	2.9587	0.000803	0.00180	0.000003	0.06	2.9574	2.9574
2.9574									

Variable	Maximum
60 min	1.7377
24 hrs	2.6000
48 hrs	2.7410
5 días	2.8426
10 días	2.9148
20 días	2.9279
30 días	2.9508
45 Días	2.9607

Descriptive Statistics 120: 60 min, 24 hrs, 48 hrs, 5 días, 10 días, 20 días, 30 días, 45 Días

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median									
60 min	5	0	2.4203	0.0481	0.1076	0.0116	4.44	2.2295	2.3443
2.4590									
24 hrs	5	0	3.2197	0.00104	0.00232	0.000001	0.07	3.2164	3.2180
3.2197									
48 hrs	5	0	3.7889	0.00197	0.00440	0.000002	0.12	3.7869	3.7869
3.7869									
5 días	5	0	4.1370	0.000656	0.00147	0.000002	0.04	4.1344	4.1361
4.1377									
10 días	5	0	4.5593	0.000803	0.00180	0.000003	0.04	4.5574	4.5574
4.5607									
20 días	5	0	4.6052	0.000803	0.00180	0.000003	0.04	4.6033	4.6033
4.6066									
30 días	5	0	4.7482	0.000656	0.00147	0.000002	0.03	4.7475	4.7475
4.7475									
45 Días	5	0	4.7823	0.000803	0.00180	0.000003	0.04	4.7803	4.7803
4.7836									

Variable	Maximum
60 min	2.4918
24 hrs	3.2230
48 hrs	3.7967
5 días	4.1377
10 días	4.5607
20 días	4.6066
30 días	4.7508
45 Días	4.7836

Descriptive Statistics 80: 60 min, 24 hrs, 48 hrs, 5 días, 10 días, 20 días, 30 días, 45 Días

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median									
60 min	5	0	3.1803	0.0104	0.0232	0.0005	0.73	3.1475	3.1639
3.1803									
24 hrs	5	0	3.9987	0.000803	0.00180	0.000003	0.04	3.9967	3.9967
4.0000									
48 hrs	5	0	4.5934	0.00104	0.00232	0.00001	0.05	4.5902	4.5918
4.5934									
5 días	5	0	5.0446	0.000803	0.00180	0.000003	0.04	5.0426	5.0426
5.0459									
10 días	5	0	5.1856	0.000803	0.00180	0.000003	0.03	5.1836	5.1836
5.1869									
20 días	5	0	5.2780	0.000656	0.00147	0.000002	0.03	5.2754	5.2770
5.2787									
30 días	5	0	5.3974	0.000656	0.00147	0.000002	0.03	5.3967	5.3967
5.3967									
45 Días	5	0	5.4407	0.000803	0.00180	0.000003	0.03	5.4393	5.4393
5.4393									

Variable	Maximum
60 min	3.2131
24 hrs	4.0000
48 hrs	4.5967
5 días	5.0459
10 días	5.1869
20 días	5.2787
30 días	5.4000
45 Días	5.4426

Tabla 10 Media de las concentraciones obtenidas con las diferentes condiciones de desgaste				
Tiempo	4000	2000	120	80
60 min	0.07843	1.7370	2.4203	3.1803
24 hrs	1.4755	2.5987	3.2197	3.9987
48 hrs	1.8354	2.7390	3.7889	4.5934
5 días	2.8026	2.8420	4.1370	5.0446
10 días	2.8606	2.9121	4.5593	5.1856
20 días	2.9167	2.9266	4.6052	5.2780
30 días	2.9331	2.9475	4.7482	5.3974
45 días	2.9495	2.9587	4.7823	5.4407

Con las medias obtenidas de cada una de las mediciones se procedió a realizar el análisis de desviación estándar.

Descriptive Statistics: FEPA 4000

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median									
4000	8	0	2.320	0.298	0.842	0.708	36.29	0.784	1.565
2.831		2.950							

Descriptive Statistics: FEPA 2000

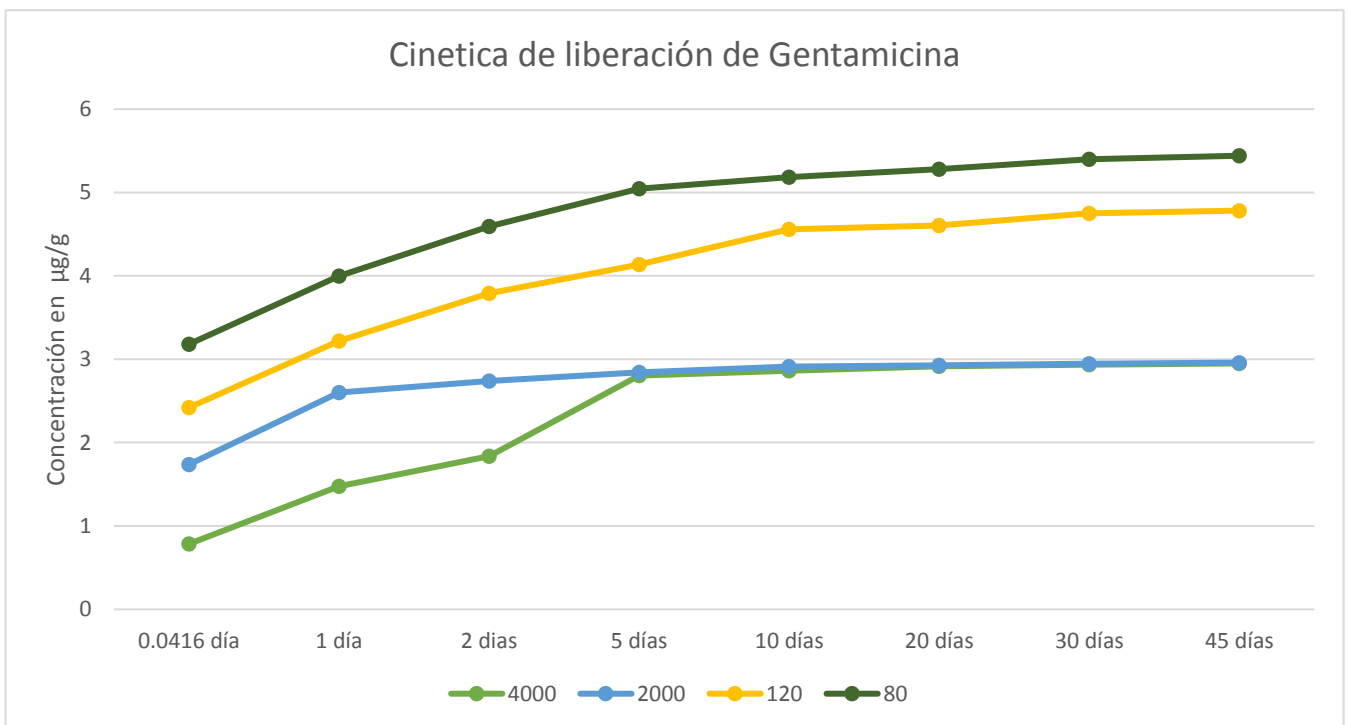
Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median		Maximum							
2000	8	0	2.708	0.145	0.411	0.169	15.18	1.737	2.634
2.877		2.959							

Descriptive Statistics: FEPA 120

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median		Maximum							
120	8	5	4.033	0.299	0.846	0.716	20.98	2.420	3.362
4.348		4.782							

Descriptive Statistics: FEPA 80

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Variance	CoefVar	Minimum	Q1
Median		Maximum							
80	8	0	4.765	0.284	0.802	0.643	16.83	3.180	4.147
5.115		5.441							



Posteriormente al graficar en Excel se obtuvo la siguiente grafica de cinética de liberación de gentamicina vs tiempo.

4.4 INFLUENCIA DEL CONTENIDO DE MATERIA ORGÁNICA EN EL DESGASTE

Las pruebas tribológicas se llevaron a cabo por medio de un ensayo transitorio de desgaste empleando el tribómetro STT – I tipo ball on disk, cada muestra se ensayó bajo un régimen húmedo utilizando pines de 11 mm de diámetro con los siguientes parámetros: 40 N de carga, velocidad de deslizamiento de 210 rpm, radio inicial de huella de 3.5 mm y una distancia total de deslizamiento de 600m.

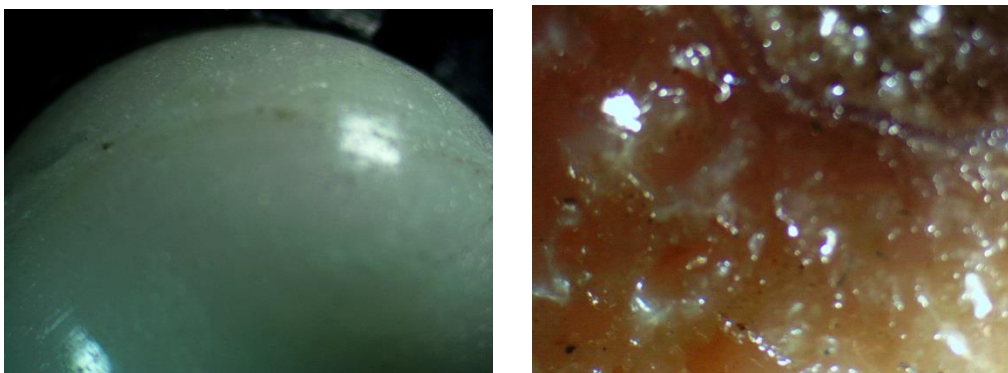


Figura 20 Pin después de someterse a desgaste controlado (izq.), imagen del hueso cortical (der)

En las imágenes podemos observar como el pin no sufre afectación después de la prueba de tribología, pues el hueso al tener componentes proteicos como colágeno, y al estar el suero bovino como lubricante del sistema, favorecen al mantenimiento del pin, evitando el desgaste de este.

5 Capítulo V

5.1 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Mahmoud A Omar en su artículo "*Validated spectrophotometric methods for determination of certain aminoglycosides in pharmaceutical formulations*" establece los parámetros óptimos para la determinación de diversos principios activos por espectrofotometría UV-Vis, entre ellos el antibiótico en cuestión, gentamicina, tomando una λ de energía máxima de absorción de 418 nm para el complejo formado por gentamicina-ácido pícrico, el cual se puede identificar por su coloración amarilla, sin embargo hay variables que se pueden modificar para optimizar la cuantificación del analito, entre los cuales están la cantidad de ácido pícrico a emplear, el tiempo de reacción después de la dilución con acetonitrilo, la estabilidad del complejo, el efecto del solvente, estequiometría y mecanismo de reacción, linealidad, precisión y tipo de la forma farmacéutica.

Al analizar los resultados obtenidos en este artículo, se pudo verificar que los parámetros establecidos para las pruebas fueron los correctos, únicamente la forma farmacéutica es la que varía, pues en el artículo el principio activo se encuentra en una forma más disponible (suspensión), sin embargo, los resultados obtenidos se pueden comparar con los reportados por Gutpa et al., 1983, lo cual muestran que se tuvo precisión y exactitud en los resultados.

De acuerdo a las pruebas t- y F, no se encontró significancia entre los valores calculados y los teóricos, en ambos métodos se empleó un intervalo de confianza del 95% indicando un buen nivel de precisión y exactitud.

Este método espectrofotométrico es simple y económico, a comparación de emplear una técnica como HPLC, la cual requiere instrumentos costosos, requiere diferentes detectores, personal altamente capacitado para utilizar el equipo y reactivos especiales de grado HPLC.

Uno de los puntos importantes para la determinación de la gentamicina es la temperatura a la cual se encuentran las muestras, en Monterrey (lugar en donde se realizaron las pruebas) se contaba con una temperatura máxima de 37°C, sin

embargo la gentamicina presenta estabilidad térmica incluso a 80°C, en la investigación realizada por Grenier L., Gonzalez R., “ Sistemas biomaterial-droga para la liberación controlada de antibióticos” , se menciona que una desventaja de este tipo de sistemas, el tiempo de liberación del principio activo, la baja proporción de la liberación y el deterioro térmico de los antibióticos, pues aunque el cuerpo humano presenta una temperatura de 36.5°C durante la reacción de polimerización el principio activo y el cemento se llega hasta los 110°C, esto puede ocasionar una disminución en la acción terapéutica que debería proveer el principio activo, por ello se menciona que todos los ensayos in vitro se deben de realizar en un tiempo de 60-90 días, emplear soluciones buffer de pH 7 y con una temperatura similar a la del cuerpo humano 37°C, en las pruebas realizadas se respetaron estos parámetros, logrando tener resultados confiables y más aproximados a la realidad.

En cuanto al tiempo de estudio Arroyo P., Solano H., en su investigación “Osteomielitis, miembro inferior y PMMA” mencionan que el pico más alto de liberación de antibiótico se alcanza durante las primeras 48h, sin embargo, hay una liberación continua durante las semanas posteriores, incluso hay estudios en donde se demuestra que la liberación puede continuar hasta por 6 meses.

Un punto importante es la porosidad que presenta el polímero después de su desgaste pues esta influye en el mecanismo de liberación del cemento óseo, pues debido a su estructura heterogénea y complejo resultado complicado establecerlo.

Se sabe que la difusión en polímeros amorfos es solo posible cuando excede su temperatura de transición vítrea, y como se sabe la gentamicina es soluble en agua y la matriz polimérica utilizada está constituida por un polímero hidrófobo. Dado estos puntos resulta lógico que la matriz polimérica sea impermeable a la gentamicina, favoreciendo la liberación de esta.

Por otro lado, en la influencia de materia orgánica en el desgaste del PMMA en el artículo se estableció que histológicamente, el cartílago hialino está compuesto básicamente de agua en más del 60% del tejido. El 40% restante lo constituyen

las células, denominadas condrocitos, y la matriz extracelular (condrina), formada por una sustancia amorfa y unos componentes fibrilares que se localizan en ella. Los condrocitos, que le dan al cartílago articular las características mecánicas de la plasticidad y la viscoelasticidad, se encuentran alojados en unas depresiones de la matriz (lagunas) en las que se aloja normalmente más de un condrocito. En el cartílago “in vivo” los condrocitos llenan totalmente las lagunas y tienen prolongaciones, estas son tanto más numerosas cuanto más jóvenes son, lo que asegura el intercambio nutricional con el entorno, algo importante, ya que están bastante alejados de los vasos sanguíneos. Los condrocitos son células elaboradoras y secretoras de los elementos de la matriz (colágena, elastina y glucoaminoglicanos.) que se renueva constantemente. La matriz extracelular o condrina, está formada por sustancia fundamental, que es amorfa, contiene abundancia de ácido hialurónico, de glucoaminoglicanos unidos a proteínas en forma de proteoglicanos, que mantienen la consistencia firme del cartílago, glucoproteínas y abundancia de agua no libre sino unida a ellos, lo que confiere turgencia a la matriz. Estas glicoproteínas hidratadas (en forma de gel) son el componente responsable de soportar las fuerzas de compresión que llegan a la articulación. Los proteoglicanos unidos al ácido hialurónico y a las fibrillas de colágena que se encuentran en la propia matriz, forman redes tridimensionales. En conjunto ayudan a disminuir la fricción entre las superficies (hueso-hueso), lo cual, al momento de colocar la prótesis temporal, prolongará la vida útil de la pieza.

6 Capítulo VI

6.1 CONCLUSIÓN

Mediante este trabajo de investigación se logró concluir lo siguiente:

El tipo de desgaste tiene influencia en la cinética de liberación del antibiótico, pues si se tiene un desgaste uniforme (una superficie pulida) es mas difícil difundir al medicamento, sin embargo el desgaste generado por una lija de menor número, crear una superficie irregular, la cual no impide la liberación del fármaco, y como se pudo demostrar tiene una liberación cinética de orden cero, es decir ,

su concentración se mantiene constante en un intervalo determinado, en este caso se estableció que es constante por 45 días.

Así también se demostró que las superficies orgánicas del hueso reducen significativamente la fricción, aumentando su vida útil del pin, pues el hueso cortical consta de un alto contenido de proteínas las cuales inhiben el desgaste del pin, el suero bovino, ayudó a simular el líquido sinovial, ambos cuentan con proteínas disueltas, y actúan como lubricante en el sistema pin-hueso.

Como recomendaciones para investigaciones futuras, es importante mantener las condiciones de experimentación lo mas cercanas a los parámetros fisiológicos.

Se puede trabajar con hueso correspondiente al acetábulo para tener una referencia más real.

Buscar nuevos antibióticos que se puedan aplicar en la matriz de PMMA, es una línea de investigación interesante y muy amplia, pues actualmente en México se presentan continuamente casos de resistencia a antibióticos, debido al uso descontrolado de los mismos, siendo en algunos casos ineficaces en los tratamientos, por el esto estudiar el comportamiento de otros antibióticos, desde su interacción con el polímero, su eficiencia para eliminar bacterias, su comportamiento y cinética de liberación, serian de mucha importancia para un futuro.

7 Capítulo VII

7.1 REFERENCIAS

- [1] B. W. Robert, "Indicaciones, técnicas y resultados de reemplazo total de cadera en Estados Unidos," *Rev. Med. Clin. Condes*, pp. 760-764, 2014.
- [2] C. E. M. J. Cendejas Rafael, "Indicencia de infecciones protésicas primarias de cadera y rodilla en un centro de la Ciudad de México," *Cirugía y Cirujanos*, vol. 85, no. 6, pp. 485-492, 2017.
- [3] O. P. Dinges MM, "Exotoxins of Staphylococcus aureus," *Clin Microbiol Rev*, pp. 16-34, 2000.
- [4] H. A. Garvin KL, " Infection after total hip arthroplasty: past, present, and future.," . *J Bone Joint Surg Am* , pp. 1576-1588, 1995.
- [5] F. Rogelio, "Uso prolongado de espaciador en infección de cadera: nueva modalidad de tratamiento en dos tiempos," *Revista Médica del Uruguay*, pp. 13-20, 2012.
- [6] G. R. Grenier L., "Sistemas biomaterial-droga para la liberación controlada de antibióticos," *Revista Biomédica*, pp. 30-38, 1944.
- [7] Activitat assistencial de la xarxa sanitària de Catalunya. Registre del conjunt mínim bàsic de dades (CMBD) [página de Internet]. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2008 [citado 2008]. D
- [8] P. Rasanen, P. Paavolainen, H. Sintonen, A.M. Koivisto, M. Blom, O.P. Ryyanen, *et al.* "Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs" *Acta Orthop*, 78 (2007), pp. 108-115
- [9] S. Frankel, J. Eachus, N. Pearson, R. Greenwood, P. Chan, T.J. Peters, *et al.* "Population requirement for primary hip-replacement surgery: a cross-sectional study" *Lancet*, 353 (1999), pp. 1304-1309

- [10]J.M. Quintana, A. Escobar, I. Arostegui, A. Bilbao, J. Azkarate, J.I. Goenaga, *et al* ".Health-related quality of life and appropriateness of knee or hip joint replacement" Arch Intern Med, 166 (2006), pp. 220-226
- [11].R. Gandhi, H. Dhotar, F. Razak, P. Tso, J. R. Davey and N. N. Mahomed, Knee 17, 15 (2010). [3].J. Saksena, A. D. Platts and G. S. E. Dowd, Knee 17, 7 (2009).
- [12].M. Rocha, A. Mansur and H. Mansur, Materials 2, 562 (2009).
- [13].J. Y. Wong and J. D. Bronzino, Biomaterials, 1st ed. (CRC Press, New York, 2007).
- [14].R. M. Hakim, D. T. Fearon and J. M. Lazarus, Kidney Int. 26, 194 (1984).
- [15].P. Postawa and A. Szarek, J. Achv. Mat. Manufacturing Eng. 23, 35 (2007).
- [16].R. Sanjuan Cerveró, P. J. Jiménez Honradó, E. R Gil Monzó, R. J. Sánchez Rodríguez and J. Fenollosa Gómez, Patología del Aparato Locomotor, 3, 242 (2005).
- [17].C. A. Martínez Pérez, P. García Casillas, A. Martínez Villafañe and J. Romero García, Biomecánica 9, 39 (2001).
- [18].J. M. Yeh, C. J. Weng, W. J. Liao and Y. W. Mau, Surf. Coat. Tech. 201, 1788 (2006).
- [19].S. Ahmad, S. Ahmad and S. A. Agnihotry, Bull. Mater. Sci. 30, 31 (2007). [
- 20].J. L. Almaral Sánchez, M. López Gómez, R. Ramírez Bon and J. Muñoz Saldaña, Adv. in Tech. Mat. and Mat. Proc. J. (ATM), 8, 81 (2006).
- [21].K. Prabhakar, A. Balamurugan and S. Rajeswari, Bull. Mater. Sci. 28, 115 (2005).
- [22].Y. Kim, A. Sugino, K. Kikuta, C. Ohtsuki and S. B. Cho, J. Biomat. Appl. 24, 105 (2009).

[23].R. Ososterom, T. J. Ahmed, J. A. Poulis and H. E. N. Bersee, Med. Eng. Phys. 28, 323 (2005).

[24].S. Wang and S. Ge, Wear, 263, 949 (2007).

[25].N. Satyanarayana, S. K. Sinha and B. H. Ong, Sensor Actuat. A-Phys. 128, 98 (2006).

7.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Imagen 1 Anatomía de la cadera	6
Imagen 2 Artroplastia Total de Cadera	8
Imagen 3 Reacción de Polimerización.....	12
Imagen 4 Sistemas tradicionales de liberación (fig superior) y sistemas de liberación controlada de fármacos (fig inferior)	16
Imagen 5 Representación de un sistema de liberación controlada de fármaco contra tiempo	18
Imagen 6 La liberación de fármacos a partir de hidrogeles (A) implantables o sistemas orales y (B) sistemas a través de la piel (transdermicos).....	19
Imagen 7 Cemento óseo.....	21
Imagen 8 Preparación de Cemento óseo	21
Imagen 9 Molde para fabricación de pin	22
Imagen 10 Pines de PMMA	22
Imagen 11 Pines elaborados con PMMA.....	22
Imagen 12 Disco de hueso cortical porcino	23
Imagen 13 Prueba de desgaste con lija.....	24
Imagen 14 Tribómetro STT Ball on Disc	26
Imagen 15 Espectrofotómetro UV Vis ZUZI 4211/50	27
Imagen 16 Preparación de Estándares.....	29
Imagen 17 Reacción entre ácido pícrico y gentamicina.....	30
Imagen 18 Estándares de gentamicina a diferentes concentraciones.....	30
Imagen 19 pin antes y después del desgaste.....	¡Error! Marcador no definido.

Imagen 20 Pin después de someterse a desgaste controlado (izq.), imagen del hueso cortical (der)	44
--	----

7.3 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Cantidad de gramos de gentamicina en un pin de cemento óseo	27
Tabla 2 Concentración de Estándares	28
Tabla 3 Concentración de Estándares	29
Tabla 4 Absorbancia de blanco reactivos	32
Tabla 5 Absorbancia de blanco reactivos	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 6 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 4000	34
Tabla 7 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 2000	36
Tabla 8 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 120	37
Tabla 9 Absorbancia y concentración de gentamicina con lija FEPA 80	38
Tabla 10 Media de las concentraciones obtenidas con las diferentes condiciones de desgaste	42