



ORIGINAL

Estudio *in vitro* de elución de anestésicos locales en cemento óseo de PMMA

M. Monfort-Mira^a, M. Jornet-Gibert^a, C. Yela-Verdú^b,
 P. Torner-Pifarré^a y M. Balaguer-Castro^{a,*}

^a Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

Recibido el 4 de enero de 2023; aceptado el 29 de marzo de 2023

Disponible en Internet el 5 de abril de 2023

PALABRAS CLAVE

Lidocaína;
 Bupivacaína;
 Analgesia;
 Cemento;
 Artroplastia;
 Elución

Resumen

Antecedentes y objetivo: Actualmente, no disponemos de un *gold standard* para el manejo del dolor postoperatorio tras una artroplastia total de rodilla, dado que se pueden administrar analgésicos a través de diferentes vías y ninguna de estas está exenta de riesgos. El sistema ideal de administración de analgésicos debería proporcionar dosis terapéuticas, no tóxicas, en el sitio quirúrgico, especialmente durante las primeras 72 h.

El cemento óseo utilizado en las artroplastias se ha usado como un medio de liberación de fármacos, especialmente antibióticos, desde 1970. Basado en este principio, se desarrolló este estudio con el objetivo de conocer el perfil de elución de dos anestésicos locales (hidrocloruro de lidocaína e hidrocloruro de bupivacaína) desde el cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA).

Material y métodos: Se obtuvieron especímenes de cemento óseo Palacos® R+G e hidrocloruro de lidocaína o hidrocloruro de bupivacaína según el grupo de estudio. Estos especímenes se sumergieron en PBS (por sus siglas en inglés de *phosphate buffered saline*) y se retiraron de la solución en diferentes cortes temporales establecidos. Posteriormente, se analizó la concentración de anestésico local en el líquido mediante cromatografía líquida.

Resultados: El porcentaje de lidocaína eludida del cemento óseo PMMA de este estudio ha sido del 9,74% del contenido total de lidocaína por espécimen a las 72 h y del 18,73% a las 336 h (14 días). En el caso de la bupivacaína, el porcentaje de elución ha sido del 2,71% del contenido total de bupivacaína por espécimen a las 72 h y del 2,70% a las 336 h (14 días).

Conclusiones: Los anestésicos locales eluyen *in vitro* desde el cemento óseo, alcanzando a las 72 h dosis cercanas a las dosis utilizadas en bloqueos anestésicos.

© 2023 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbalaguer@clinic.cat (M. Balaguer-Castro).

KEYWORDS

Lidocaine;
Bupivacaine;
Analgesia;
Cement;
Arthroplasty;
Elution

In vitro elution of local anesthetics from PMMA bone cement**Abstract**

Background and aim: Currently, we do not have a *gold standard* for pain management after total knee arthroplasty. We may use one of more drug delivery systems, none of which are ideal.

An ideal depot delivery system would provide therapeutic, nontoxic, doses of drug at the surgical side, especially during 72 h postoperatively.

The bone cement used in arthroplasties has been used as a drug delivery system, especially antibiotics, since 1970. Based on this principle, we developed this study with the aim to characterize the elution profile of two local anesthetics (lidocaine hydrochloride and bupivacaine hydrochloride) from PMMA (polymethylmethacrylate) bone cement.

Material and methods: Palacos® R + G bone cement and lidocaine hydrochloride or bupivacaine hydrochloride specimens were obtained depending on the study group. These specimens were immersed in PBS (phosphate buffered saline) and removed from the solution at different set times.

Subsequently, the concentration of local anesthetic in the liquid was analyzed by liquid chromatography.

Results: The percentage of lidocaine eluted from PMMA bone cement in this study was 9.74% of the total lidocaine content per specimen at 72 h and 18.73% at 336 h (14 days). In case of bupivacaine, the elution percentage was 2.71% of the total bupivacaine content per specimen at 72 h and 2.70% at 336 h (14 days).

Conclusions: Local anesthetics elute in vitro from PMMA bone cement, reaching doses at 72 h close to the doses used in anesthetic blocks.

© 2023 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La artroplastia total de rodilla (ATR) es uno de los procedimientos más utilizados en pacientes con dolor crónico refractario de rodilla en los que ha fracasado el tratamiento conservador¹.

El dolor posquirúrgico tras la implantación de una ATR generalmente es moderado o severo y puede ser de difícil control, especialmente durante los 3 primeros días postoperatorios². Conseguir un control del dolor óptimo permite mejorar la función, facilitar la rehabilitación y atenuar la progresión de dolor agudo a crónico³. Actualmente, no existe un *gold standard* para el manejo del dolor postoperatorio tras ATR⁴⁻⁷, dado que se pueden administrar analgésicos a través de diferentes vías y ninguna de estas es ideal, ya que las reacciones adversas son frecuentes y pueden surgir complicaciones⁸. El sistema ideal de administración de analgésicos debería poder proporcionar dosis terapéuticas, no tóxicas, en el sitio quirúrgico, especialmente durante las primeras 72 h. En el tratamiento del dolor posterior a la implantación de una ATR se podría utilizar el cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA) como un sistema de liberación local de fármacos para conseguir un efecto analgésico.

Desde 1970, se han realizado estudios analizando la capacidad del cemento óseo de PMMA como sistema de liberación local de fármacos, especialmente antibióticos⁹. El patrón de elución de estos fármacos muestra una alta liberación de fármaco inicial seguida de un descenso de la misma en los siguientes días¹⁰.

La elución de los fármacos desde el cemento estará condicionada por algunos factores, como la captación de agua del cemento, la porosidad de la matriz del cemento, la composición del cemento, la superficie de cemento, el tamaño de partículas del fármaco y el contenido de fármaco¹¹⁻¹³.

Siguiendo estos trabajos iniciales y teniendo en cuenta que los anestésicos locales (AL) son fármacos con un excelente perfil de seguridad y efectividad, algunos autores han ensayado la capacidad de elución de los AL desde el cemento óseo de PMMA^{8,14}, obteniendo cifras de elución variables en función del fármaco y el cemento utilizado.

El objetivo de este estudio es analizar el perfil de elución del hidrocloreto de lidocaína y el hidrocloreto de bupivacaína desde el cemento óseo de PMMA con gentamicina.

Material y métodos

Este estudio se desarrolló contando con la aprobación del comité ético de investigación clínica (HCB 2020/0097) y siguiendo las normativas de los estándares internacionales ISO 5833:2022 *Implants for surgery-Acrylic resin cements* y del *Standard Specification for Acrylic Bone Cement* ASTM F451-16.

Se definieron dos grupos de estudio: grupo de cemento con hidrocloreto de lidocaína (GL) y grupo de cemento con hidrocloreto de bupivacaína (GB).

Se definió la dosis de AL teniendo en cuenta los porcentajes de elución reportados en estudios previos^{8,14} y buscando conseguir una dosis eludida total de 0,20 g de lidocaína y 0,14 g de bupivacaína. Estas dosis corresponden a dosis

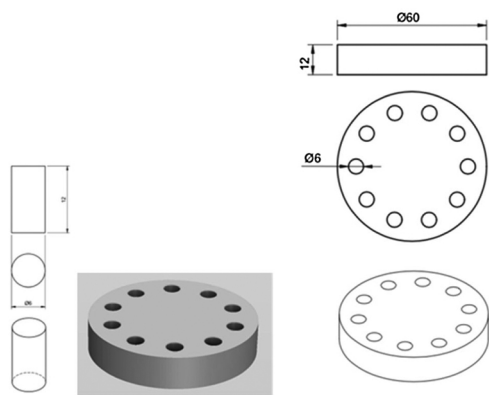


Figura 1 Moldes para la obtención de los especímenes.

habituales utilizadas en bloqueos anestésicos y a la estimación habitual de 3 mg/kg y 2 mg/kg para un paciente de peso medio de 70 kg para la lidocaína¹⁵ y bupivacaína¹⁶, respectivamente. Las dosis calculadas fueron de 2,48 g en el grupo de lidocaína (GL) y 3,58 g en el grupo de bupivacaína (GB). Se utilizaron hidrocloreto de lidocaína e hidrocloreto de bupivacaína (Fagron®, Terrassa).

Se utilizó Palacos® R+G (Heraeus Medical GMBH, Alemania), un cemento óseo compuesto de PMMA de alta viscosidad y fraguado rápido que contiene gentamicina.

Se fabricaron los moldes (fig. 1) para la creación de los especímenes cilíndricos de 6 mm de diámetro × 12 mm de altura mediante mecanizado en teflón. Como la normativa no especifica las dimensiones de los especímenes para los análisis de elución, se utilizaron las referencias para los estudios mecánicos en este tipo de cementos, especificadas en la ISO 5833:2002.

Para la preparación de los especímenes de los grupos GL y GB, se mezclaron los AL en polvo (hidrocloreto de lidocaína o hidrocloreto de bupivacaína) con el componente en polvo del cemento siguiendo el método de dilución geométrica. A la mezcla se añadió el componente líquido del cemento siguiendo las recomendaciones del fabricante. La mezcla se dejó reposar 30 segundos y se introdujo en los

moldes, eliminando el excedente. Se dejó secar durante 30 minutos y posteriormente se extrajeron los especímenes.

Se estableció un tamaño muestral de 3 especímenes por grupo de estudio y corte temporal de forma arbitraria, dado que no existe ninguna normativa que regule el estudio de la elución actualmente.

El proceso de elución sigue la ley de difusión (fig. 2), se realiza desde la superficie y está directamente relacionada con la capacidad de absorber agua del cemento. Con el objetivo de obtener especímenes con superficies de contacto similares, se seleccionaron los 3 especímenes (A, B, C) más homogéneos de cada grupo en cuanto a talla y peso.

Los especímenes se introdujeron en crioviales, se sumergieron en 4 ml de solución salina (PBS) a temperatura ambiente y se colocaron en un agitador oscilante. En los puntos de corte establecidos (1 h, 3 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 168 h y 336 h) se retiraron los especímenes de la solución y se almacenaron los crioviales a -80°C . En las muestras obtenidas, se analizó la concentración de AL en el líquido mediante cromatografía líquida (HPLC).

Para dar validez interna al método de determinación, se repitió el análisis de la concentración de AL por triplicado, en cada grupo de estudio y corte temporal.

Resultados

Las tablas 1 y 2 muestran la concentración de lidocaína y bupivacaína en $\mu\text{g/ml}$ en cada una de las muestras analizadas, y la media y desviación estándar (DE) de concentración en cada punto temporal. Al mismo tiempo, se muestra el porcentaje de lidocaína y bupivacaína liberada respecto al total de AL presente en la mezcla de cemento.

Para el cálculo del porcentaje de lidocaína liberada respecto al total de lidocaína presente en el espécimen, se ha realizado la siguiente estimación: en el grupo GL se han añadido 2,48 g de lidocaína a 40,8 g de cemento en polvo, representando un peso en polvo total de 43,28 g. En el grupo GB, se han añadido 3,58 g de bupivacaína a 40,8 g de cemento en polvo representando un peso en polvo total de 44,38 g. Si el peso medio de los especímenes ha sido de 0,43 g y se han sumergido en 4 ml de PBS, la concentración máxima esperada, si eluyera el 100% de lidocaína, sería de

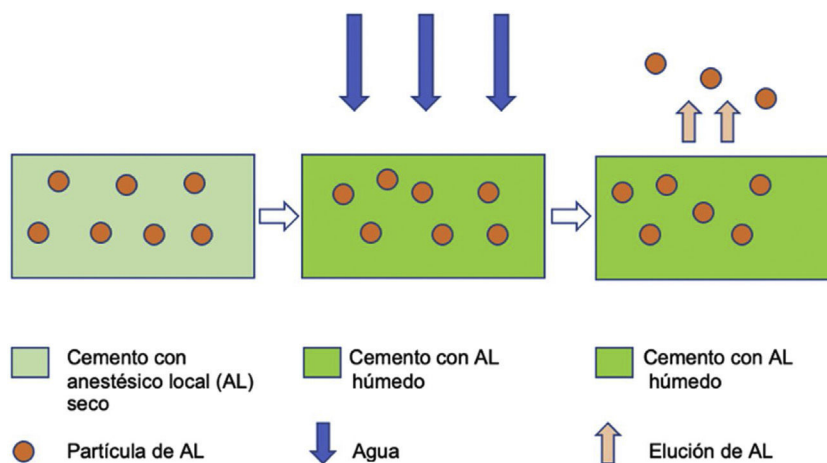


Figura 2 Esquema del proceso de elución.

Tabla 1 Concentración ($\mu\text{g/ml}$) y elución media (%) de lidocaína

Horas	Lidocaína.A	Lidocaína.B	Lidocaína.C	Media	DE	% elución
1	123,1	142,1	182,1	149,1	30,1	2,28
3	192,3	233,3	144,1	189,9	44,7	2,90
6	401,3	445,5	268,7	371,8	92,0	5,69
24	454,7	473,6	601,4	509,9	79,8	7,80
48	443,3	424,1	519,7	462,4	50,6	7,08
72	692,5	524	582,8	599,8	85,5	9,74
168	529,1	717,9	676,9	641,3	99,3	9,81
336	1294,4	1111,3	1056,2	1153,9	124,7	18,73

Tabla 2 Concentración ($\mu\text{g/ml}$) y elución media (%) de bupivacaína

Horas	Bupivacaína.A	Bupivacaína.B	Bupivacaína.C	Media	DE	% elución
1	75	104,8	97,4	92,4	15,5	1,07
3	127,7	78,8	59,9	88,8	34,9	1,02
6	100,4	126	110,7	112,4	12,9	1,30
24	148,1	167,4	140,1	151,9	14,0	1,75
48	202,7	190,9	164	185,9	19,8	2,14
72	218,8	274,2	211,3	234,8	34,4	2,71
168	206,5	325,1	243,7	258,4	60,7	2,98
336	242,2	256,7	204,5	234,5	26,9	2,70

$$\text{Concentración AL esperada} = \left(\frac{\text{PESO MEDIO ESPECIMEN} \times \text{DOSIS DE AL}}{\text{PESO TOTAL DEL CEMENTO OSEO} + \text{DOSIS DE AL}} \right) / 4 \text{ML PBS}$$

Figura 3 Fórmula de concentración de AL esperada.

6160 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo GL y de 8672 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo GB. Estos cálculos se han realizado mediante la fórmula representada en la [figura 3](#).

El porcentaje de lidocaína eludida del cemento óseo PMMA de este estudio ha sido del 9,74% del contenido total de lidocaína por espécimen a las 72 h y del 18,73% a las 336 h (14 días).

En la [figura 4](#) podemos observar la gráfica de la concentración promedio eludida de lidocaína en los diferentes cortes temporales.

El porcentaje de bupivacaína eludida del cemento óseo PMMA de este estudio ha sido del 2,71% del contenido total de bupivacaína por espécimen a las 72 h y del 2,70% a las 336 h (14 días). En la [figura 5](#) podemos observar la gráfica de la concentración promedio eludida de bupivacaína en los diferentes cortes temporales.

Discusión

Para llevar a cabo este estudio hemos elegido el cemento óseo Palacos[®] R+G, un cemento de viscosidad alta que contiene sulfato de gentamicina como los cementos que utilizamos habitualmente en nuestro medio. Palacos[®] (Heraeus) es una de las marcas más utilizadas en el mercado para la fijación de artroplastias¹⁷.

Hemos seleccionado dos AL para valorar su elución en cemento óseo con antibiótico. Por un lado, la lidocaína, como anestésico de vida media corta, y por otro

lado, la bupivacaína, como anestésico de vida media más larga. Ambos presentan buena resistencia térmica, condición imprescindible, dado que *in vitro* el PMMA puede alcanzar picos de temperatura durante el curado de hasta 80-90 °C^{11,18}.

Se han realizado dos estudios previos analizando la elución de diferentes AL adicionados a cementos óseos de PMMA. En el estudio realizado por Bond et al.⁸ añadieron lidocaína, prilocaína, bupivacaína y tetracaína a 5 cementos óseos de PMMA sin antibiótico. Se reportó un porcentaje de elución de los diferentes AL entre el 0,05 y el 1,10% a las 72 h. En el estudio realizado por Balaguer et al.¹⁴ añadieron lidocaína y bupivacaína a un cemento óseo de PMMA de viscosidad media que contenía gentamicina. Se reportó un porcentaje de elución de lidocaína del 25,49% a las 72 h y del 38,48% a los 14 días. Al mismo tiempo reportaron un porcentaje de elución de bupivacaína del 3,18% a las 72 h y del 4,53% a los 14 días.

En nuestro estudio los porcentajes de elución de lidocaína han sido del 9,74% a las 72 h y del 18,73% a los 14 días (336 h). En el caso de la bupivacaína, el porcentaje de elución ha sido del 2,71% a las 72 h y del 2,70% a los 14 días (336 h).

En los dos grupos de estudio GL y GB y en los dos cortes temporales, la elución ha sido inferior a la reportada por Balaguer et al. Estas diferencias de resultado podrían justificarse por el hecho de que no utilizaron el mismo cemento óseo que nosotros y por el uso de una dosis de AL diferente. A pesar de haber utilizado dosis mayores de AL en nuestro estudio, el porcentaje de elución es menor. Este resultado

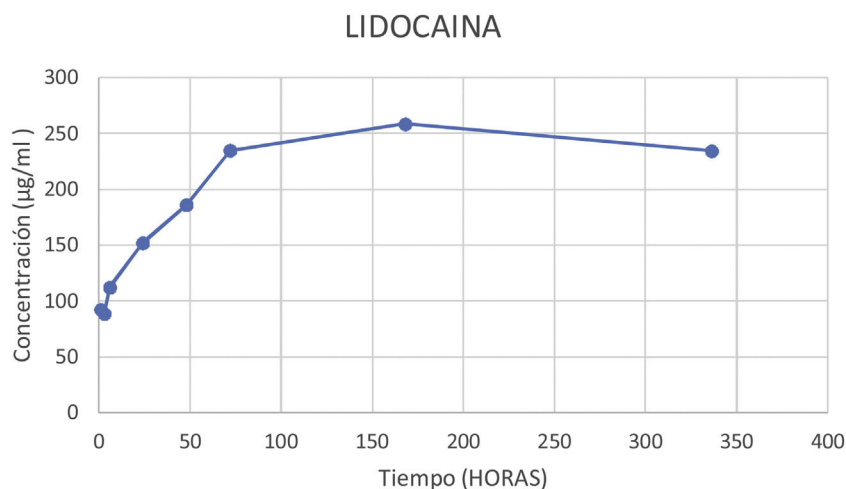


Figura 4 Concentración promedio de lidocaína (µg/ml) en cada punto temporal.

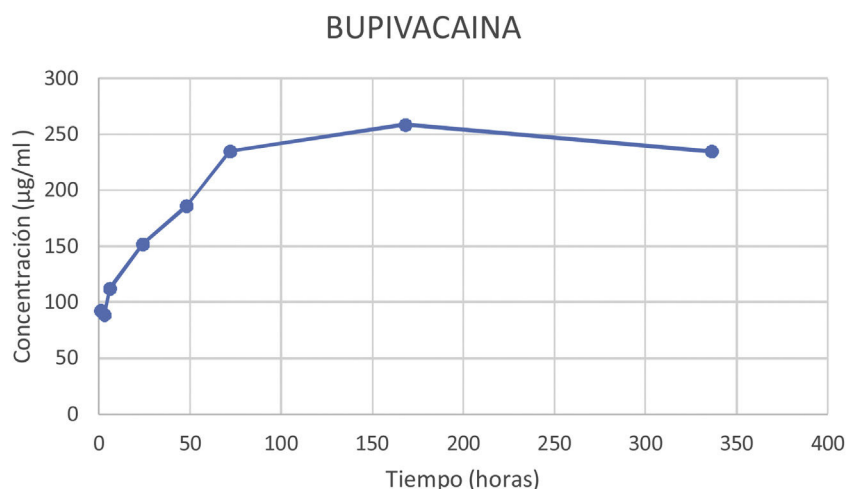


Figura 5 Concentración promedio de bupivacaína (µg/ml) en cada punto temporal.

podría justificarse por el hecho de que la elución de fármacos desde el cemento óseo se realiza desde la superficie¹⁰, pudiendo llegar a limitarse a pesar del incremento de dosis de fármaco.

Nuestros resultados y los de Balaguer et al. muestran una elución superior a la reportada por Bond et al. En el estudio de Bond se utilizó cemento óseo sin antibiótico, suero fisiológico en lugar de PBS y otras características geométricas de las muestras.

En cuanto a la interpretación de nuestros resultados y desde un punto de vista teórico, deberíamos tener en cuenta dos factores principalmente: la cantidad máxima total eluida de fármaco y la dosis de fármaco necesaria para bloquear las fibras A y C que se encargan de la conducción del dolor.

Si utilizáramos la totalidad del cemento (40,8 g), la dosis máxima eluida de lidocaína se alcanzaría a los 14 días (336 h) con un porcentaje de elución del 17,66%, correspondiente a 0,438 g de AL. En cuanto a la bupivacaína, la dosis máxima se alcanzaría a los 7 días (168 h) con un porcentaje de elución del 2,98%, correspondiente a 0,106 g de bupivacaína.

En el caso de la lidocaína, la dosis máxima superaría a la dosis tóxica de 3,5 mg/kg en un adulto de 70 kg. En cambio, la bupivacaína no superaría la dosis tóxica de 2 mg/kg en un adulto de 70 kg¹⁹. En este sentido, hemos de tener en cuenta que esta interpretación descarta los fenómenos de absorción, metabolización y eliminación de los AL que estarían presentes en estudio *in vivo*.

Si interpretamos los resultados de elución obtenidos a las 72 h, observamos que la cantidad de lidocaína eluida corresponde a 0,22 g y la de bupivacaína a 0,09 g. Estas cifras son cercanas a las dosis habituales utilizadas en bloqueos anestésicos de 0,20 g de lidocaína y 0,14 g de bupivacaína.

Respecto a la dosis necesaria de AL para conseguir un efecto terapéutico, podemos utilizar como referencia los estudios electrofisiológicos clásicos²⁰⁻²⁴ que determinan la cantidad de AL *in vitro* que bloquea la conducción nerviosa de las fibras A y C responsables de la transmisión de los estímulos dolorosos. Estos estudios *in vitro* establecen dosis de 0,084-0,8 mM^{25,26} en el caso de la lidocaína y de 0,048-0,200 mM^{24,27} en el caso de la bupivacaína.

Los resultados de elución obtenidos en nuestro estudio a las 72 h en los dos grupos de estudio GL y GB superan las dosis mínimas establecidas para los dos fármacos.

Los AL pueden ser administrados en el contexto de la artroplastia de rodilla por diferentes técnicas como el bloqueo anestésico, la LIA (por sus siglas en inglés de *local anesthetic infiltration*), por punción articular o de forma experimental utilizando el cemento óseo como *carrier* de fármacos. Esta última técnica permitiría evitar los efectos adversos asociados a las técnicas anteriormente enumeradas y podría permitir una elución de fármaco mantenida durante más tiempo.

Posteriormente al análisis de elución de estos fármacos, deberíamos analizar cómo su adición al cemento óseo actúa sobre las propiedades de trabajabilidad y mecánicas.

Estudios previos han reportado que la adición manual de 2 g de polvo de antibiótico al componente en polvo del cemento óseo reduce la resistencia en flexión un 20% y la resistencia al impacto un 23%¹⁰. Las normativas de los estándares internacionales ISO 5833:2022 *Implants for surgery-Acrylic resin cements* y del *Standard Specification for Acrylic Bone Cement ASTM F451-16* establecen unos valores mínimos de resistencia a la flexión de 50 MPa, resistencia a la compresión de 70 MPa y módulo de Young de 1800 MPa.

Respecto a los AL, Giordano et al.²⁸ reportaron que la adición de AL al cemento óseo incrementa su resistencia al impacto. Lotfi et al.²⁹ reportaron que los cementos óseos que fraguan en un entorno líquido que contiene ropivacaína disminuyen su resistencia a la compresión respecto a aquellos que fraguan al aire.

La principal limitación de este estudio es el hecho de no poder generalizar los resultados a las condiciones *in vivo* dado que es un estudio *in vitro* y el pequeño tamaño muestral analizado.

Nuestras líneas futuras contemplan la realización de las pruebas de trabajabilidad y mecánicas para confirmar que la adición de estos fármacos no altera estas propiedades del cemento óseo de PMMA. Y paralelamente, la posibilidad de utilizar otros anestésicos como la levobupivacaína o la ropivacaína, con una semivida media y con un perfil de seguridad alto.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia V.

Financiación

El presente trabajo ha sido parcialmente financiado por la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) con la «Ayuda a Proyectos de Investigación en COT» de la Fundación SECOT y por la Beca Josep Trueta de la Societat Catalana de Cirurgia Ortopédica i Traumatologia (SCCOT).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés respecto a la obtención de los cementos óseos empleados de

la marca Palacos® R+G ni de los anestésicos locales (hidrocloruro de lidocaína ni hidrocloruro de bupivacaína) de la marca Fagron®.

Bibliografía

- Singh JA. Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J* [Internet]. 2011;5:80–5, <http://dx.doi.org/10.2174/1874325001105010080>.
- Karlsen APH, Wetterslev M, Hansen SE, Hansen MS, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2017;12:e0173107, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173107>.
- Webb CA, Mariano ER. Best multimodal analgesic protocol for total knee arthroplasty. *Pain Manag* [Internet]. 2015;5:185–96, <http://dx.doi.org/10.2217/pmt.15.8>.
- Terkawi AS, Mavridis D, Sessler DI, Nunemaker MS, Doais KS, Terkawi RS, et al. Pain Management Modalities after Total Knee Arthroplasty. *Anesthesiology* [Internet]. 2017;126:923–37, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001607>.
- Beswick AD, Wylde V, Goberman-Hill R. Interventions for the prediction and management of chronic postsurgical pain after total knee replacement: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5:e007387, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007387>.
- Elmallah R, Cherian J, Pierce T, Jauregui J, Harwin S, Mont M. New and Common Perioperative Pain Management Techniques in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg* [Internet]. 2015;29:169–78, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1549027>.
- Elmallah R, Chughtai M, Khlopas A, Newman J, Stearns K, Roche M, et al. Pain Control in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg* [Internet]. 2018;31:504–13, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1604152>.
- Bond DM, Rudan J, Kobus SM, Adams MA. Depot Local Anesthetic in Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2004;418:242–5, <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200401000-00042>.
- Buchholz HW, Engelbrecht H. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg* [Internet]. 1970;41:511–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5487941>
- Kühn KD. *PMMA Cements* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013, <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41536-4>.
- Kühn KD. *Bone cements. Up-to-date Comparison of Physical and Chemical Properties of Commercial Materials*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2020.
- Lewis G, Janna S. The in vitro elution of gentamicin sulfate from a commercially available gentamicin-loaded acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 2004;71B:77–83, <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.30069>.
- Carbó-Laso E, Sanz-Ruiz P, del Real-Romero JC, Ballesteros-Iglesias Y, Paz-Jiménez E, Arán-Ais F, et al. Nuevo método de liberación de antibióticos del cemento óseo (polimetilmetacrilato): redefiniendo los límites. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* [Internet]. 2018;62:86–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2017.08.001>.
- Balaguer M. *Estudio experimental in vitro de la influencia de la adición de anestésicos locales en las propiedades de elución y trabajabilidad del cemento óseo de polimetilmetacrilato con gentamicina*. Universitat Autònoma de Barcelona; 2019.
- AEMPS. *Fitxa tècnica de lidocaína* [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/44793/FichaTecnica_44793.html.pdf
- AEMPS. *Ficha técnica de bupivacaína*. 2021.

17. Bridgens J, Davies S, Tilley L, Norman P, Stockley I. Orthopaedic bone cement. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2008;90-B:643–7, <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.90B5.19803>.
18. Reckling FW, Dillon WL. The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1977;59:80–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/833181>
19. Baughman VL, Golembiewski J, Alvarez W Jr.G.J. *Anesthesiology & Critical care drug handbook: including select disease states & perioperative management*. Lexi-Comp.; 2009. p. 1821.
20. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivity of fast and slow fibers in mammalian nerve III. Effect of etidocaine and bupivacaine on fast/slow fibers. *Anesth Analg*. 1982;61:570–5.
21. Raymond Fink B, Cairns AM. Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology* [Internet]. 1984;60:111–20. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/60/2/111/28006/Differential-Slowing-and-Block-of-Conduction-by>
22. Li Z, Yang J, Liu J, Gong CY, Gan J, Zhang X, et al. Reversible Conduction Block in Isolated Toad Sciatic Nerve by Emulsified Isoflurane. *Anesth Analg*. 2010;110:1024–9.
23. Heavner JE, de Jong RH. Lidocaine Blocking Concentrations for B- and C-Nerve Fibers. *Anesthesiology* [Internet]. 1974;40:228–33. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/40/3/228/25543/Lidocaine-Blocking-Concentrations-for-B-and-C-Nerve>
24. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential Sensitivities of Mammalian Nerve Fibers to Local Anesthetic Agents. *Anesthesiology* [Internet]. 1980;53:467–74. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/53/6/467/27037/Differential-Sensitivities-of-Mammalian-Nerve>
25. Farrag KJ, Costa SKP, Docherty RJ. Differential sensitivity to tetrodotoxin and lack of effect of prostaglandin E 2 on the pharmacology and physiology of propagated action potentials. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2002;135:1449–56, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704607>.
26. Huang JH, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR. Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory afferent fibers of rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1997;282:802–11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262344>
27. Rosenberg PH, Heinonen E, Jansson S-E, Gripenberg J. Differential Nerve Block By Bupivacaine And 2-Chloroprocaine. *Br J Anaesth* [Internet]. 1980;52:1183–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217376894>
28. Giordano V, Rios H, Moreirão M, Giordano M, Amaral NPdo, Pallottino A, et al. Ensaio mecânico da resistência ao impacto do cimento ósseo puro e associado a duas drogas anestésicas locais. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2007;42:225–30. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0102-36162007000700007&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>
29. Lotfi N, Hughes E, McCulloch R, Horner C, Shepherd D, Grover L, et al. Polymethylmethacrylate bone cement: effect of ropivacaine local anaesthetic on mechanical properties. *Orthop Procs*. 2020;102-B Suppl. 5:42–42, <http://dx.doi.org/10.1302/1358-992X.20205042>.