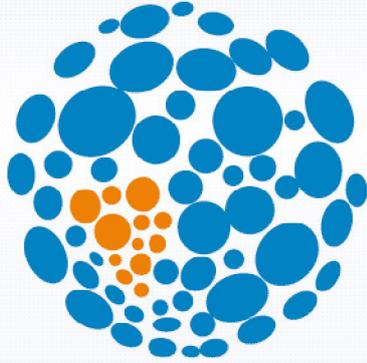


ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**USO DE CEMENTO CON ANTIBIÓTICOS EN
LA ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DE
CADERA Y RODILLA**

**Use of Antibiotic-Loaded Bone Cement in Primary Hip and
Knee Arthroplasty**

Informe de Respuesta Rápida N°314

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Octubre de 2013

Miembro de la International Network of Agencies
for Health Technology Assessment

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Lic. María Urtasun Lanza
Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Demián Glujovsky
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida Nº 314

Uso de Cemento con antibióticos en la artroplastia total primaria de cadera y rodilla.

Fecha de realización: Octubre de 2013
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Lic. María Urtasun Lanza

Para Citar este informe:

Urtasun M, Bardach A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***Uso de cemento con antibióticos en la artroplastia primaria de cadera y rodilla.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 314, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2013. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Uso de cemento con antibióticos en la artroplastia primaria de cadera y rodilla

Introducción

La Artroplastia total primaria de cadera (ATC) y la Artroplastia total primaria de rodilla (ATR) consisten en reemplazar las superficies articulares enfermas con materiales sintéticos, para aliviar el dolor, mejorar la movilidad, la función articular y la calidad de vida. Una de las complicaciones graves y comunes a ATC y ATR es la infección, que no supera el 1% pero puede suponer incluso la reintervención o retirada de la prótesis. Para evitar la infección se utiliza profilaxis antibiótica sistémica preoperatoria como estándar de cuidado para todos los pacientes sometidos a ATC y ATR primaria. Se postula el uso de cemento con antibiótico añadido a la profilaxis antibiótica sistémica ya que podría potencialmente disminuir la tasa de infección y revisión.

Tecnología

El cemento óseo es una resina acrílica para la fijación de la prótesis al tejido óseo receptor. Permite la liberación de antibiótico (gentamicina, eritromicina, colistina, tobramicina, vancomicina, clindamicina o ácido fusídico) directamente en el sitio de la intervención donde podría desarrollarse infección.

Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de cemento con antibiótico en la artroplastia primaria de cadera y rodilla.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas (EE), guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Resultados

Se incluyeron tres revisiones sistemáticas, cinco ECAs, un registro de artroplastia, una ETS, una EE y tres guías de práctica clínica.

Artroplastia de cadera

Dos ECAs de 2006 y 2012 incluyeron 60 y 23 pacientes respectivamente. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados medidos entre las ATC primarias tratadas con cemento con ATB versus cemento sin ATB.

Un análisis retrospectivo del registro noruego de artroplastia publicado en 2003 incluyó 15.740 ATC, en las que se usó profilaxis sistémica combinada con cemento con ATB y 5.986 donde se usó solo ATB sistémico. Mostró un mayor riesgo de revisión en pacientes tratados con profilaxis

sistémica sola. Reportaron un HR de revisión para todas las causas de 1,4 (IC95% 1,1- 1,7), un HR cuando la causa fue infección de 1,8 (IC95% 1,1 – 3) y un HR de revisión por aflojamiento aséptico de 1,3 (IC 95% 1,0-1,7), para aquellos que recibieron profilaxis sistémica sola.

Artroplastia de rodilla

Un ECA de 2001 que se realizó en pacientes diabéticos (78 ATR) y otro ECA de 2002 (340 ATR), aleatorizaron pacientes a recibir profilaxis antibiótica sistémica más cemento con cefuroxima o más cemento sin ATB. La media de seguimiento fue de 50 meses. Para los pacientes diabéticos reportaron una tasa de infección profunda de 0% en los pacientes tratados con cemento con ATB versus 13,5% en los pacientes tratados con cemento sin ATB ($p < 0,05$). En el estudio de 2002 reportaron una tasa de infección profunda de 0% en los tratados con cemento con cefuroxima versus 3,1% en los pacientes tratados con cemento sin ATB ($p < 0,05$). Otro ECA de 2013 aleatorizó 2948 ATR a recibir profilaxis sistémica más cemento con ATB (eritromicina y colestina) o más cemento sin ATB. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infección profunda ni en la tasa de infección superficial entre los dos grupos. No registraron efectos adversos relacionados con el uso de cemento con ATB.

Las guías de práctica clínica recomiendan como estrategia más efectiva para la prevención de la infección la combinación de antibióticos sistémicos más cemento con ATB; salvo una de ellas que recomienda la adición de cemento con ATB únicamente en pacientes de alto riesgo.

Una ETS alemana de 2010 evaluó la efectividad y costo-efectividad del cemento con ATB para ATC primaria. Concluyó que en los quirófanos sin medidas de limpieza de aire el cemento con ATB debería ser usado adicionalmente a la profilaxis intravenosa. Recomienda realizar nuevos estudios con mayor calidad metodológica.

Conclusiones

La evidencia encontrada para ATC primaria fue de moderada calidad y mostró que el cemento con ATB podría aportar beneficio clínico adicional a la profilaxis sistémica, si bien no existen ECAs de adecuada calidad que avalen esta indicación.

La evidencia encontrada para ATR fue de alta calidad aunque contradictoria en cuanto a los resultados. Algunos estudios mostraron beneficios al añadir cemento con antibiótico a la profilaxis antibiótica sistémica, sin embargo el ECA más reciente y con mayor número de pacientes no encontró beneficio clínico asociado con el uso de cementos con antibiótico.

A pesar de que tanto en el caso de ATC como de ATR la evidencia no es concluyente las guías de práctica clínica suelen avalar su uso, aunque en algunos casos limitan su utilización solo para pacientes considerados de alto riesgo.

ABSTRACT**Use of Antibiotic-Loaded Bone Cement in Primary Hip and Knee Arthroplasty****Introduction**

Total primary hip arthroplasty (THA) and total primary knee arthroplasty (TKA) involve replacing the diseased joint surfaces with synthetic materials to relieve pain, improve motion, joint function and quality of life. One of the most common and severe complications of THA and TKA is infection, not exceeding 1%, but it even may involve new surgical interventions or prosthesis removal. To prevent infections, preoperative systemic antibiotic prophylaxis is used as standard of care for all patients undergoing primary THA and TKA. The use of antibiotic-loaded bone cement in combination with systemic antibiotic prophylaxis has been postulated since it might decrease the rate of infection and revision surgery.

Technology

Bone cement is an acrylic resin used to fix the prosthesis to the host bone tissue. It allows antibiotic release (gentamicin, erythromycin, colistin, tobramycin, vancomycin, clindamycin or fusidic acid) directly in the surgical area where the infection might develop.

Purpose

The purpose of this report is to assess the evidence available on the efficacy, safety and coverage policy related issues on the use of antibiotic-loaded bone cement in primary hip and knee arthroplasty.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases: DARE, NHS EED, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTAs) and economic evaluations (EEs); clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems.

Results

Three systematic reviews, five RCTs, one arthroplasty record, one HTA, one EE and three clinical practice guidelines were included.

Hip arthroplasty

Two RCTs from 2006 and 2012 included 60 and 23 patients, respectively. No statistically significant differences were found in any of the results measured between primary THA treated with antibiotic-loaded bone cement vs. cement without antibiotics (ATB).

A retrospective analysis from the Arthroplasty Norwegian Registry published in 2003 included 15,740 THAs, where systemic prophylaxis combined with ATB-loaded bone cement was used and 5,986 cases where only systemic ATB was used. It showed a higher risk of revision surgery in patients treated with systemic prophylaxis alone. A HR for all cause revision surgery of 1.4 (95%CI 1.1 - 1.7) was reported; a 1.8 HR when the cause was infection (95%CI 1.1 – 3) and a 1.3 HR for

revision surgery due to aseptic loosening (95%CI 1.0 - 1.7), for those who received systemic prophylaxis alone.

Knee arthroplasty

One RCT from 2001 conducted on diabetic patients (78 THAs) and another RCT from 2002 (320 TKAs) randomized patients to systemic antibiotic prophylaxis plus cefuroxime-loaded cement or cement without ATB. The mean follow-up was 50 months. For diabetic patients the rate of deep infections reported was 0% in patients treated with ATB-loaded cement vs. 13.5% in patients treated with cement without ATB ($p<0.05$). In the study conducted in 2002, the reported rate of deep infections was 0% in the patients treated with cefuroxime-loaded cement vs. 3.1% in the patients treated with cement without ATB ($p<0.05$).

Another RCT from 2013, randomized 2,948 TKA patients to systemic prophylaxis plus ATB-loaded cement (erythromycin and colistin) or plus cement without ATB. No statistically significant differences were found in the rate of deep infections or in the rate of superficial infections between both groups. No other related adverse effects were reported with the use of ATB-loaded cement.

Clinical practice guidelines recommend preventing infections, to combine systemic antibiotics plus ATB-loaded cement as a more effective strategy; except one which recommends adding ATB-loaded cement only for high risk patients.

One German HTA from 2010 evaluated the effectiveness and cost-effectiveness of using ATB-loaded cement for primary THA. It concluded that in surgical rooms with no air purifying measures, the ATB-loaded cement should be used only in addition to intravenous prophylaxis. It recommends performing new studies of better methodological quality.

Conclusions

The evidence found for primary THA was of moderate quality and it showed that ATB-loaded cement might add some clinical benefit to systemic prophylaxis, although there are no RCTs of adequate quality supporting this indication.

The evidence found for TKAs was of good quality although contradictory regarding results. Some studies showed the benefits of adding ATB-loaded cement to the systemic antibiotic prophylaxis, however the most recent RCT, with the largest number of patients enrolled, found no clinical benefits associated to the use of antibiotic-loaded cement.

In spite of the fact that evidence is not conclusive for THA and TKA, the clinical practice guidelines usually support its use, although in some cases they restrict it to patients considered at high risk.

RESUMO

Uso de cimento com antibióticos para artroplastia primária de quadril y joelho.

Introdução

A Artroplastia total primária de quadril (ATQ) e a Artroplastia total primária de joelho (ATJ) consistem em substituir as superfícies articulares doentes com materiais sintéticos, para aliviar a dor, melhorar a mobilidade, a função articular e a qualidade de vida. Uma das complicações graves e comuns à ATQ e ATJ é a infecção, que não supera 1%, mas pode supor inclusive a re-intervenção ou retirada da prótese. Para evitar a infecção utiliza-se profilaxia antibiótica sistêmica pré-operatória como padrão de cuidado para todos os pacientes submetidos a ATQ e ATJ primária. Postula-se o uso de cimento com antibiótico adicional à profilaxia antibiótica sistêmica já que poderia potencialmente diminuir a taxa de infecção e revisão.

Tecnologia

O cimento ósseo é uma resina acrílica para a fixação da prótese ao tecido ósseo receptor. Permite a liberação de antibiótica (gentamicina, eritromicina, colistina, tobramicina, vancomicina, clindamicina ou ácido fusídico) diretamente no local da intervenção onde poderia desenvolver-se a infecção.

Objetivo

O objetivo do presente informe é avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso de cimento com antibiótico na artroplastia primária de quadril e joelho.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e econômicas (EE), guias de práticas clínicas (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde.

Resultados

Incluíram-se três revisões sistemáticas, cinco ECAs, um registro de artroplastia, uma ATS, uma EE, três GPC.

Artroplastia de quadril

Dois ECAs de 2006 e 2012 incluíram 60 e 23 pacientes respectivamente. Não encontraram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos resultados medidos entre as ATQ primárias tratadas com cimento com ATB versus cimento sem ATB.

Uma análise retrospectiva do registro norueguês de artroplastia publicado em 2003 incluiu 15.740 ATQ, nas que se usou profilaxia sistêmica combinada com cimento com ATB e 5.986

onde se usou somente ATB sistêmico. Mostrou um maior risco de revisão em pacientes tratados com somente a profilaxia sistêmica. Reportou um HR de revisão por todas as causas de 1,4 (IC95% 1,1 a 1,7), um HR quando a causa foi infecção de 1,8 (IC95% 1,1, a 3) e um HR de revisão por afrouxamento asséptico de 1,3 (IC95% 1,0 a 1,7), para aqueles que receberam profilaxia sistêmica somente.

Artroplastia de joelho

Um ECA de 2001 que se realizou em pacientes diabéticos (78 ATJ) e outro ECA de 2002 (340 ATQ) randomizaram pacientes a receber profilaxia antibiótica sistêmica mais cimento com cefuroxima ou mais cimento sem ATB. A média de seguimento foi de 50 meses. Para os pacientes diabéticos reportaram uma taxa de infecção profunda de 0% nos pacientes tratados com cimento com ATB versus 13,5% nos pacientes tratados com cimento sem ATB ($p < 0,05$). No estudo de 2002 reportaram uma taxa de infecção profunda de 0% nos tratados com cimento com cefuroxima versus 3,1% nos pacientes tratados com cimento sem ATb ($p < 0,05$).

Outro ECA de 2013 randomizou 2948 ATJ a receber profilaxia sistêmica mais cimento com ATB (eritromicina e colestina) ou mais cimento sem ATB. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na taxa de infecção profunda nem na taxa de infecção superficial entre os dois grupos. Não registraram efeitos adversos relacionados com o uso do cimento com ATB.

Os guias de prática clínica recomendam como estratégia mais efetiva para a prevenção da infecção combinado de antibióticos sistêmicos mais cimento com ATB; salvo uma delas que recomenda a adição de cimento com ATB unicamente para pacientes de alto risco.

Uma ATS alemã de 2010 avaliou a efetividade e custo-efetividade do cimento com ATB para a ATQ primária. Concluiu que nas salas cirúrgicas sem medidas de limpeza de ar, o cimento com ATB deveria ser usado adicionalmente à profilaxia intravenosa. Recomenda realizar novos estudos com maior qualidade metodológica.

Conclusões

A evidencia encontrada para ATQ primária foi de moderada qualidade e mostrou que o cimento com ATB poderia aportar benefício clínico adicional à profilaxia sistêmica, se bem não existe ECAs de adequada qualidade que sustente esta indicação.

A evidência encontrada para ATJ foi de alta qualidade ainda que contraditória quanto aos resultados. Alguns estudos mostraram benefícios ao adicionar cimento com antibiótico à profilaxia antibiótica sistêmica, embora o ECA mais recente e com maior número de pacientes não encontrou benefício clínico associado com o uso de cimentos com antibiótico.

A pesar de que tanto no caso da ATQ como da ATJ a evidencia não é conclusiva, as guias de práticas clinica costumam sustentar seu uso, ainda quem em alguns casos limitam sua utilização somente para paciente considerados de alto risco.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La articulación de la cadera se basa en el concepto de la rotación de la cabeza femoral (cóncava) sobre el acetábulo (convexo), permitiendo un rango de movimientos amplio y suave.

Cuando alguna de estas estructuras se ve afectada la articulación se puede deteriorar, produciendo dolor, pérdida de su funcionalidad y deformidad.

Las principales condiciones o patologías que pueden afectar a la articulación de la cadera son la osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartropatías, traumatismos, neoplasias y osteonecrosis.¹

Cuando se produce un deterioro significativo o fractura de la articulación de la cadera se pueden aplicar diferentes tratamientos.

Lo habitual es aplicar inicialmente un enfoque más conservador. Por ejemplo para pacientes con osteoartritis, se suelen intentar tratamientos no quirúrgicos como la reducción de peso, la fisioterapia, medicamentos o el uso de dispositivos de ayuda (un bastón o muleta).

Existen también alternativas quirúrgicas a la ATC que dependen de la etiología del deterioro de la cadera e incluyen la descompresión del núcleo, la osteotomía intertrocantérica, osteotomía periacetabular, luxación quirúrgica y desbridamiento, artroplastia de resección, artroscopia de cadera y la artrodesis de cadera.^{2,3}

Cuando estos tratamientos más conservadores no surten efecto y los pacientes siguen teniendo dolor persistente o debilitante y una incapacidad significativa en las actividades de la vida diaria se indica la Artroplastia total de cadera (ATC) o reemplazo total de cadera (RTC). La ATC también puede estar indicada incluso en ausencia de dolor severo. Los pacientes con significativa deformidad y limitación del movimiento pueden ser candidatos si la discapacidad que se produce es considerable. Esta intervención está indicada para pacientes de todas las edades (excepto aquellos con esqueleto inmaduro).⁴

La artroplastia total de cadera (ATC) o reemplazo total de cadera (RTC) es un procedimiento invasivo mediante el cual las superficies articulares enfermas son reemplazadas con materiales sintéticos, consiguiendo así aliviar el dolor, mejorar la movilidad, la función articular y la calidad de vida.⁵

Según un estudio realizado en 2012 se estimó que en Estados Unidos se realizan más de 300.000 ATC cada año.⁵ La tasa de mortalidad a los 30 días tras realizarse una ATC es menor al uno por ciento en los Estados Unidos.⁶ Así mismo se refiere que las tasas de mortalidad son más altas en los pacientes que se someten a ATC para solucionar una fractura en comparación con aquellos que se someten a cirugía electiva para otras indicaciones.⁷

Las contraindicaciones para realizar una ATC incluyen infección activa (local o sistémica), problemas médicos preexistentes significativos (como infarto de miocardio reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca, o anemia severa), inmadurez esquelética, paraplejía, tetraplejía, y debilidad muscular permanente o irreversible en ausencia de dolor.

Para un adecuado diagnóstico y evaluación preoperatoria se debe realizar la historia clínica, un examen físico, pruebas de laboratorio, estudios de imagen, la revisión de alternativas de tratamiento, la consideración de la donación de sangre autóloga y la selección de los componentes protésicos.

Las prótesis utilizadas para la ATC consisten en un componente femoral, un componente acetabular y una superficie de apoyo. La mayoría de los sistemas son modulares lo que les proporciona flexibilidad en su uso intraoperatorio. Existen diferentes implantes femorales y acetabulares, en función del diseño, los materiales y el tipo de fijación que utilizan que puede ser mediante cemento o no cementada (ajuste a presión).

La mayoría de las intervenciones de ATC se realizan a través de un abordaje posterolateral, lateral directo, o por vía anterior. Recientemente se ha descrito una técnica mínimamente invasiva que parece tomar creciente interés pero sigue siendo incierto si ofrece un mayor beneficio.^{2,3}

La evidencia existente acerca de la ATC demuestra excelentes resultados clínicos, funcionales y radiográficos. Los resultados varían dependiendo del tipo de implante, la técnica quirúrgica, el tipo de fijación, los biomateriales, la edad del paciente, etc.⁸ Se reporta que más del 90 por ciento de las ATC 10 a 15 años después de la intervención funcionan adecuadamente y no tienen dolor ni complicaciones.⁹ La tasa de revisión de la ATC es de aproximadamente 1 por ciento al año.¹⁰ Además, la satisfacción del paciente sometido a ATC es alta.¹¹

A pesar de los buenos resultados generales de la ATC, pueden surgir muchas complicaciones durante y tras la intervención. Entre las principales complicaciones que el paciente puede sufrir en la etapa intraoperatoria destacan la fractura y las lesiones en los nervios o las lesiones vasculares. Mientras que en la etapa postoperatoria se pueden presentar principalmente infección, dislocación, desgaste u osteolitis, fractura periprotésica, fracaso del implante o fractura, discrepancia en la longitud de la pierna intervenida y enfermedad tromboembólica.¹²⁻¹⁴

La incidencia de la infección en la artroplastia total de cadera primaria varía de 0,4 por ciento a 1,5 por ciento. La infección de la prótesis en la articulación puede ser una devastadora y costosa complicación.¹⁵

La articulación de la rodilla funciona como un sistema complejo de bisagra que permite los movimientos de flexión y extensión, rotación y deslizamiento.

La articulación de la rodilla se compone de tres compartimentos: el lateral, medial y patelofemoral. Algunas patologías tales como la osteoartritis, o la presencia de inestabilidad de los ligamentos o padecer un traumatismo puede tener como resultado síntomas como dolor de rodilla, rigidez o bloqueo de la articulación.¹⁶

El tratamiento conservador consiste habitualmente en una modificación de la actividad del paciente, realización de programas de ejercicio, pérdida de peso, uso de rodilleras o aparatos ortopédicos, medicamentos antiinflamatorios e inyecciones. Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen artroscopia de rodilla, osteotomía, la artroplastia parcial de rodilla y la artroplastia total de rodilla (ATR).¹⁶

La Artroplastia total de rodilla, también conocido como reemplazo total de rodilla, es uno de los procedimientos ortopédicos más comunes. Desde el año 2010 en los Estados Unidos se realizan más de 600.000 ATR anualmente y además es un procedimiento cuyo uso se sigue incrementando, esperándose que para el 2030 se realicen cerca de 3.48 millones de ATR en dicho país.^{5,17}

Una amplia variedad de condiciones patológicas que afectan a la rodilla puede ser tratada con ATR. La principal indicación para realizar la artroplastia total de rodilla es el alivio del dolor asociado con la artritis de la rodilla en pacientes que han fracasado con los tratamientos no quirúrgicos. Corregir una deformidad existente y la restauración de la función también pueden ser consideradas como indicaciones secundarias de la cirugía. La prótesis tiene una vida útil finita, y algunos factores que pueden influir en su duración son la edad del paciente, la presencia de una enfermedad subyacente y la obesidad.

Las contraindicaciones para la ATR incluyen la infección activa en la rodilla, presentar infección sistémica y la mala vascularización de la extremidad. Enfermedad neurológica que afecta a la extremidad es una contraindicación relativa. En general las tasas de mortalidad de la ATR y ATC a los 30 días son similares (menores al 1%).¹⁸

Se debe realizar una evaluación preoperatoria completa que debe incluir la realización de una historia clínica exhaustiva, examen físico, estudios de imagen y de laboratorio y una revisión de las alternativas de tratamiento.

La artroplastia total de rodilla consiste en la resección de las superficies articulares enfermas de la rodilla, seguida de la reparación con componentes protésicos de metal y polietileno.

En general obtiene buenos resultados y consigue un alivio significativo del dolor, así como la mejora de la función, la movilidad y la calidad de vida.¹⁹ Se ha reportado que la supervivencia

de la prótesis puede llegar al 94-98% a los 15 años tras la cirugía.²⁰⁻²³ Sin embargo no está exenta de complicaciones.

Entre las principales complicaciones destacan: trombosis venosa profunda que está cercana al 3% a pesar de la profilaxis farmacológica y riesgo de embolia pulmonar que es de aproximadamente 1%, trastornos patelofemorales como subluxación rotuliana y la ruptura del mecanismo extensor (rotura del cuádriceps y del tendón de la rótula), lesiones nerviosas, lesiones arteriales, fracturas periprotésicas, dehiscencia de la herida, desgaste protésico y fracaso (que puede provocar una respuesta inflamatoria que a veces conduce al aflojamiento de la prótesis y posterior fallo haciendo necesaria la artroplastia de revisión) e infección.²⁴

La infección es una complicación grave de la artroplastia total de rodilla. La incidencia de infección después de la artroplastia total de rodilla es baja. Como un ejemplo, una gran estudio de 4171 artroplastias de rodilla encontró una tasa de infección de 1,6 por ciento con uso de antibióticos profilácticos.²⁵ Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de la infección postoperatoria superficial y profunda en comparación con los no diabéticos.²⁶

Para evitar la infección se utiliza profilaxis antibiótica sistémica preoperatoria como estándar de cuidado para todos los pacientes sometidos a artroplastia, tanto de cadera como de rodilla.^{27,28}

La Cefazolina es el antibiótico de elección y los pacientes con hipersensibilidad a beta-lactámicos pueden recibir vancomicina o clindamicina.^{27,28}

El uso de cemento con antibiótico en la ATC primaria y ATR primaria, si bien se usa de manera extendida en Europa, parece no ser el estándar de cuidados en Estados Unidos. Esto parece deberse a que el cemento impregnado con antibiótico se aprobó para su uso en los Estados Unidos recientemente, año 2003, y específicamente solo para el tratamiento y la reimplantación de las artroplastias infectadas, no para artroplastias primarias.²⁹⁻³¹ Además de ello existen reservas hacia su uso rutinario por el potencial desarrollo de resistencias a antibióticos y por el incremento de costos que supone.³²

En el caso de reimplantes cementados habitualmente se fijan usando cemento impregnado con agentes antimicrobianos; sin embargo la eficacia de este abordaje es incierta. Los cementos con antibióticos disponibles en el mercado están preparados con aminoglucósidos, que son apropiados para la infección por microorganismos gram-negativos. En el contexto de la infección debido a organismos gram-positivos, puede ser conveniente mezclar vancomicina con la preparación comercial que contenga un aminoglucósido.^{33,34}

Los costos de salud directos asociados con el tratamiento de las infecciones profundas de la herida después de la artroplastia primaria se han estimado conservadoramente entre \$ 40 a \$ 80 millones de dólares al año en los Estados Unidos solamente.¹

El cemento con antibiótico añadido a la profilaxis antibiótica sistémica podría potencialmente disminuir la tasa de infección y revisión por lo que se postula su uso en las prótesis cementadas para la Artroplastia total primaria de cadera o rodilla.

2. LA TECNOLOGÍA

El cemento óseo que se utiliza en ortopedia y odontología es una resina acrílica cuya función es asegurar la fijación de la prótesis al tejido óseo receptor. Han estado en el mercado por casi 40 años desde que Sir John Charnley propuso su uso en ortopedia.³⁵

Puede ser utilizado en cirugías como la artroplastia total de cadera, de rodilla y de hombro, en vertebroplastia y prótesis dental, para llenar los espacios entre el metal de la prótesis y la cavidad que ha sido preparada para su inserción.

En el mercado hay cementos con diferentes presentaciones, de 20 g, 40 g, 50 g y 60 g y viscosidades, alta, baja y extra-baja. La elección de dichas presentaciones debe basarse en el tipo de aplicación que se les quiera dar.³⁶

El cemento óseo se prepara a partir de dos componentes, un líquido que contiene el monómero y el polímero en polvo, que comercialmente pueden presentarse en diferentes formatos.

Su composición puede variar en función del tipo de cemento, siendo los compuestos principales del componente líquido: Metacrilato de metilo: monómero (98 %), Dimetil-p-toluidina: agente acelerador de la reacción necesario para que la mezcla se produzca en un tiempo adecuado (1,5%) e Hidroquinona: inhibidor de la reacción que estabiliza la mezcla (0,0075%). Mientras que el componente de polvo se integra principalmente por: polimetilmetacrilato; peróxido de benzoilo: agente catalizador que altera o retarda la velocidad de reacción; sulfato de bario: componente que permite la radio-opacidad del cemento.³⁶

Los cementos óseos convencionales exhiben altos calores de reacción, alta contracción y un elevado contenido de monómero residual; estas propiedades se traducen en un comportamiento mecánico inadecuado y finalmente en el aflojamiento de la prótesis. Nuevas formulaciones hacen uso de activadores de baja toxicidad, monómeros de bajo calor de reacción y cerámicos bioactivos para mejorar la biocompatibilidad.³⁵

Los cementos óseos son materiales muy estudiados y la durabilidad a largo plazo de las prótesis indica una efectividad clínica de un 80 % a los 12 a 15 años de implantación.³⁷

Hay que tener ciertas precauciones en su preparación durante la cirugía. La preparación del cemento consiste en mezclar los dos componentes produciéndose una reacción de polimerización exotérmica con un desprendimiento de calor importante que puede llegar a alcanzar los 100 °C en el centro de la masa del polímero. Es, por tanto, durante este proceso cuando se

generan una mayor cantidad de vapores potencialmente tóxicos y nocivos que pueden ser inhalados directamente por el instrumentista y demás personal presente en el quirófano, si no se toman las medidas adecuadas.

Existen diferentes sistemas para la preparación de estos cementos: recipientes abiertos, sistemas diseñados para el control de emisiones cuando se realiza la mezcla y el proceso de fraguado y sistemas cerrados que permiten el control de emisiones durante toda la manipulación de los componentes.³⁶

El concepto de utilizar el cemento óseo como un depósito para los antibióticos se basa en que permite la entrega de antibióticos directamente en el sitio de la intervención quirúrgica donde podría desarrollarse una futura infección.³⁸ El primer antibiótico que se consideró para añadirlo al cemento óseo fue la gentamicina, debido a que presenta una actividad antimicrobiana de amplio espectro, tiene una excelente solubilidad en agua, posee estabilidad térmica y baja capacidad alérgica.³⁹ Además, se observó que la gentamicina podía existir de manera residual en los tejidos que rodean el implante durante más de cinco años, lo que hizo pensar que podría conferir una protección a largo plazo contra las infecciones hematógenas.⁴⁰

Además de la gentamicina, también se pueden utilizar otros antibióticos añadidos al cemento óseo, como por ejemplo la eritromicina y colistina, tobramicina, vancomicina, clindamicina y ácido fúrico, bien sea individualmente o de manera combinada.^{41,42}

El tiempo y cantidad de liberación del ATB en el cemento óseo depende de variables como la porosidad y la superficie del cemento expuesta a los tejidos del huésped.⁴³

Es conveniente contar con no menos de 3,6 g de antibiótico por 40 g de cemento acrílico para lograr una cinética de elución eficaz y niveles terapéuticos sostenidos de antibiótico. Esta dosis alta es importante para la elución sostenida de antibióticos en niveles terapéuticos para los microorganismos patógenos que se están tratando.⁴⁴

A diferencia del tratamiento, la profilaxis requiere bajas dosis de antibiótico en el cemento óseo para evitar los efectos mecánicos adversos sobre el cemento destinado a la fijación mecánica de un implante. Por lo general, las características del cemento óseo impregnado de antibiótico en bajas dosis se definen como 1 g de antibiótico en polvo por 40 g de cemento óseo.⁴⁵

Existen algunas dudas con respecto al uso sistemático de cementos con antibiótico añadido en procedimientos como las artroplastias. Podría presentarse algún efecto adverso sobre la resistencia mecánica del cemento de metilmetacrilato, que podría comprometer a su vez la longevidad de la artroplastia. Además podría ocurrir que se generen nuevas resistencias antibióticas con el uso rutinario de cemento impregnado de antibiótico.⁴⁶

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de cemento con antibiótico en la artroplastia primaria de cadera y rodilla.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Bone Cements[Mesh] OR Bone Glue*[tiab] OR cement*[tiab] OR Bone Paste*[tiab] OR Bone Cements [Pharmacological Action] OR Calcium Hydroxide[Mesh] OR Methylmethacrylate[Mesh] OR Calcium Hydroxide[tiab] OR Methylmethacrylate[tiab] OR Methacrylate[tiab] OR Methacrylate[Mesh] OR Cementoplasty[Mesh] OR Cementoplast*[tiab]) AND (Anti-Bacterial Agents[Mesh] OR Antibiotic*[tiab] OR Bacteriocid*[tiab] OR Anti-Mycobacterial[tiab]) AND (Arthroplasty, Replacement, Knee[Mesh] OR Knee Replace*[tiab] OR Total Knee[tiab] OR Knee Prothes[tiab] OR Arthroplasty, Replacement, Hip[Mesh] OR Total Hip[tiab] OR Hip Replace*[tiab] OR Hip Prothes*[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

5. RESULTADOS

Se incluyeron una revisión sistemática con meta-análisis, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), una cohorte retrospectiva, una evaluación de tecnología sanitaria y una evaluación económica acerca del uso de cemento impregnado con antibiótico para artroplastia total primaria de cadera. No se encontraron políticas de cobertura al respecto.

Se incluyeron tres ECAs sobre el uso de cemento impregnado de antibiótico para el manejo de artroplastia total primaria de Rodilla. No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria, evaluaciones económicas ni políticas de cobertura al respecto.

Se incluyeron dos RS y tres guías de práctica clínica que evaluaron el uso de cemento con antibiótico para ambas indicaciones (ATC y ATR).

A. Artroplastia total primaria de cadera

En 2008 Parvizi y col. publicaron una Revisión sistemática (RS) con meta-análisis donde evaluaron la eficacia del cemento impregnado con antibiótico para la reducción de la tasa de infección profunda en la artroplastia total primaria de cadera y en la tasa de revisión de la artroplastia total de cadera no infectada.⁴⁶ Además evaluaron la presencia de posibles efectos adversos del uso de cemento impregnado con antibiótico sobre la supervivencia a largo plazo de las artroplastias de cadera. Aplicaron los siguientes criterios de inclusión: ensayos que compararan cemento con antibiótico versus cemento sin antibiótico, con una muestra mayor a 100 artroplastias totales primarias de cadera (ATC), o mayor a 20 revisiones de artroplastias totales de cadera y que incluyeran datos de resultados clínicos y especificaran tiempo de seguimiento. Los criterios de exclusión fueron: estudios que reportaran propiedades mecánicas del cemento, estudios in vitro y aquellos que evaluaran otras articulaciones distintas de la cadera. Tras aplicar los anteriores criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron seis estudios con un total de 24.661 ATC, de los cuales excluyeron también aquellos pacientes que fueron pérdida en el seguimiento o murieron (1.081 caderas); además de aquellos en los que se usó cemento de baja viscosidad (1.990 caderas) y las 8 caderas del mismo estudio donde se había usado cemento impregnado con eritromicina.⁴⁷ Con la misma idea de homogeneizar más la muestra que se incluyó en el meta-análisis se excluyeron 145 caderas de uno de los estudios donde se había usado cemento impregnado de eritromicina y colistina.⁴⁸ Finalmente incluyeron un total de seis estudios que comprendían a 21.445 artroplastias totales de cadera que fueron realizadas con cemento con o sin antibiótico (considerando como único antibiótico la gentamicina). La media de seguimiento de los estudios varió entre tres y diez años. No se detalló la edad promedio de los pacientes incluidos. Los resultados principales evaluados fueron la tasa de incidencia de infección profunda y la tasa de revisión tras Artroplastia total primaria de cadera con el uso de cemento impregnado con y sin antibiótico. Teniendo en cuenta que los estudios incluidos se refirieron a diferentes poblaciones, de diferentes países y además aportaron datos limitados acerca de la elección de las prótesis, la comparabilidad de la técnica quirúrgica y el uso de antibióticos sistémicos; los autores decidieron utilizar un modelo de efectos aleatorios para el análisis estadístico de los datos. Reportaron una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infección profunda tras la artroplastia total primaria de cadera, siendo del 1,2% en los pacientes donde se usó cemento con antibiótico y 2,3% en aquellos donde el cemento se usó sin antibiótico. El Riesgo Relativo de infección profunda en aquellas ATC primarias donde se usó cemento con antibiótico fue de (RR 0,51; IC 95% 0,34 – 0,75; $p < 0,01$). Se encontró también una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de incidencia acumulada de revisión por falla, siendo de 3,1% versus 4,1% cuando el cemento usado fue con y sin antibiótico respectivamente, donde el riesgo relativo de revisión

tras ATC primaria usando cemento con antibiótico fue (RR 0,71; IC 95% 0,63 – 0,83; $p < 0,01$). En general, la supervivencia fue del 98% (101 fracasos en 5.178 caderas) para la artroplastia primaria y del 88% (100 fallos en 855 caderas) para la revisión de artroplastia. No se observaron eventos adversos o complicaciones reportados asociados con el uso de cemento impregnado de antibiótico.

En 2006 Hallan y col. publicaron un Ensayo clínico aleatorizado donde evaluaron la eficacia clínica y las propiedades radioestereométricas del cemento impregnado con antibiótico versus el cemento sin antibiótico en pacientes intervenidos de ATC.⁴⁹ Se incluyeron 60 pacientes que se aleatorizaron a recibir en el componente femoral de la prótesis cemento sin antibiótico “Palamed G” (30 pacientes) versus cemento con antibiótico “Palacos R con gentamicina” (30 pacientes). Los pacientes de ambos grupos tenían un promedio de edad de 74 años, en su mayoría fueron mujeres, principalmente con diagnóstico previo de osteoartritis. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica sistémica (cuatro dosis de cefuroxima 2 gramos, o dos dosis de clindamicina 0,6 gramos aquellos que tenían alergia a la penicilina). El tiempo de seguimiento fue de dos años durante los cuales se evaluaron los resultados clínicos a los 3, 6, 12 y 24 meses en función de la escala de puntuación de la cadera de Harris (dolor, cojera, sentarse, distancia caminada, subir escaleras, ausencia de deformidad, rango de movimiento, actividades de la vida diaria y uso de transporte público) y los micro-movimientos del componente femoral (hundimiento y rotación interna) a los dos años no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para ninguno de los resultados medidos.

En el año 2012 Bohm y col. publicaron un ECA donde evaluaron el efecto de la adición de tobramicina al cemento utilizado en el componente femoral de pacientes intervenidos de Artroplastia total primaria de cadera sobre las propiedades radioestereométricas.⁵⁰ Los criterios de inclusión fueron, pacientes mayores de 60 años que fueron sometidos a ATC primaria. Se excluyeron aquellos pacientes que padecían artritis post-traumática, artritis reumatoide, displasia de cadera, infección previa de la cadera o insuficiencia renal. Se incluyeron 23 pacientes (25 caderas), los cuales fueron aleatorizados a recibir Cemento “Simplex P, standard” o “Simplex T, con tobramicina” durante la intervención de ATC primaria, además se les insertó en la prótesis perlas con compuestos radiomarcados (tantalio) para su posterior evaluación radioestereométrica. Se les realizó un seguimiento de dos años. Se evaluaron resultados en las propiedades radioestereométricas a las seis semanas, seis meses, un año y dos años tras la operación. El resultado primario evaluado fue el hundimiento del fémur y como resultado secundario se midió la rotación del fémur y las escalas funcionales de Harris (dolor, cojera, sentarse, distancia caminada, subir escaleras, ausencia de deformidad, rango de movimiento, actividades de la vida diaria y uso de transporte público) y de las Universidades de

Western Ontario y McMaster (dolor, rigidez y función física de las articulaciones). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el hundimiento del fémur ni en los resultados medidos en las escalas funcionales entre los pacientes tratados con cemento sin antibiótico con aquellos que fueron tratados con cemento con antibiótico a los dos años de seguimiento.

En el año 2003 Engesaeter y col. publicaron un análisis retrospectivo del registro noruego de artroplastia donde evaluaron el efecto de la profilaxis sistémica versus con cemento con ATB en las ATC primarias en pacientes del registro noruego de artroplastias.⁵¹ Este estudio fue una continuación de la cohorte retrospectiva publicada por Epegehaug y col. en el 1997.⁴⁸ El registro noruego de artroplastia se estableció en 1987 y allí se guardan los datos referentes a cada artroplastia de cadera llevada a cabo en el país. Hasta diciembre de 2001 se habían realizado 84,382 ATC de las cuales 71,921 fueron primarias. Se incluyeron solo pacientes intervenidos de ATC primaria con diagnóstico de osteoartritis idiopática, tratados con cemento de alta viscosidad tipo “Palacos”, con o sin Gentamicina, o “Simplex” con o sin colistina/eritromicina, con prótesis “Charnley, Exeter, Titan o Spectron/ITH”. De los que habían tenido profilaxis sistémica se incluyeron aquellos que recibieron cefalotina, cefuroxima, cloxacilina o dicloxacilina. Tras aplicar dichos criterios se incluyeron 22,170 ATC primarias en este estudio de cohorte retrospectiva. Los pacientes tenían un promedio de edad de 72 años y el 71% fueron mujeres. Evaluaron, usando un modelo de regresión múltiple de Cox, el hazard ratio de revisión entre los diferentes regímenes de profilaxis antibiótica, ajustando por posibles efectos de la edad, el género, la marca del cemento, el tipo de profilaxis sistémica, el tipo de prótesis, tipo de quirófano y duración de la operación. También evaluaron el efecto de la duración y número de dosis de los antibióticos sistémicos sobre a tasa de revisión. En el 71% de las ATC se usó profilaxis antibiótica combinando la vía sistémica y en cemento, en el 27% solo se usó antibiótico sistémico, en el 1,1% se usó solo cemento con ATB y en el 1,3% no se usó profilaxis antibiótica alguna. Del 98% de pacientes que habían recibido profilaxis sistémica el 85% recibieron solo un día, el 11% dos días, el 4% tres días y por más de tres días menos del 1%. De 22,170 ATC, 3,1% fueron revisadas, 2% por aflojamiento aséptico y 0,5% por infección profunda. Reportaron que la tasa de revisión entre las ATC practicadas con profilaxis sistémica sola versus con profilaxis combinada (sistémica+cemento con ATB), presentó una diferencia estadísticamente significativa, siendo el HR de revisión para todas las causas 1,4 (IC95% 1,1- 1,7; p <0,001), el HR cuando la causa fue infección 1,8 (IC95% 1,1 – 3; p <0,01) y HR de revisión por aflojamiento aséptico 1,3 (IC 95% 1,0-1,7; p <0,001), para aquellos que recibieron profilaxis sistémica sola.

Cuando se dio régimen antibiótico combinado, aquellos que recibieron profilaxis sistémica una, o de dos a tres veces en el día de la operación comparado con recibir cuatro veces tuvieron

respectivamente una tasa de revisión de HR1,8 y HR 3,5 para todas las causas de revisión, HR 1,5 y HR 3,1 para revisión por aflojamiento aséptico y HR 2,7 y HR 6,8 para revisión por infección.

B. Artroscopia total primaria de rodilla

En 2001 Chiu y col. publicaron un ECA donde evaluaron la eficacia del cemento impregnado con antibiótico en la prevención de la infección profunda en ATR primaria en pacientes con diabetes mellitus.⁵² Incluyeron 78 ATR con diagnóstico previo de osteoartritis. Se randomizaron a recibir cemento impregnado con cefuroxima (41 rodillas) o cemento sin antibiótico (37 rodillas). Todos los pacientes recibieron profilaxis sistémica con cefazolina y gentamicina. La media de edad del grupo de cemento con ATB fue de 72 años mientras que la del grupo de cemento sin ATB fue de 69 años. La media de seguimiento fue de 50 meses con un rango de 26 a 88 meses. Evaluaron la tasa de infección superficial y profunda a las tres y ocho semanas y a los seis meses. Después el seguimiento se realizó cada seis meses. Reportaron una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infección profunda, siendo de 13,5% en los pacientes tratados con cemento sin ATB versus 0% en los pacientes tratados con cemento con ATB, $p < 0,05$. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de infección superficial.

En 2002 Chiu y col. publicaron otro ECA donde evaluaron la eficacia del cemento impregnado con cefuroxima en la prevención de infección profunda tras ATR primaria.⁵³ Excluyeron del estudio a pacientes con diabetes mellitus, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, psoriasis, cirugía previa de rodilla, algún tipo de infección de las extremidades inferiores, osteomielitis, tumor maligno o inmunodeprimidos. Incluyeron 340 ATR primarias que aleatorizaron a recibir cemento impregnado con cefuroxima (178 rodillas) versus cemento sin antibiótico (162 rodillas). El promedio de edad de los pacientes tratados con cemento con ATB fue de 70 años, mientras que en los tratados con cemento sin ATB fue de 68 años. El promedio de seguimiento fue de 49 meses (26-80 meses). Todos los pacientes recibieron profilaxis sistémica con cefazolina y gentamicina y en ninguno de los casos fueron intervenidos en quirófanos con medidas de limpieza del flujo de aire. Reportaron una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infección profunda, siendo de 3,1% en los pacientes tratados con cemento sin ATB versus 0% en los tratados con cemento con cefuroxima $p < 0,05$. No encontraron diferencias significativas en la tasa de infección superficial.

En el 2013 Hinarejos y col. publicaron un ECA donde evaluaron la eficacia del cemento impregnado de antibiótico para reducir la tasa de infección en artroplastia total primaria de rodilla.⁵⁴ Para que los pacientes fueran incluidos debían tener algún diagnóstico que condujera

a la realización de una ATR. El único criterio de exclusión fue que los pacientes tuvieran historia documentada de infección en la rodilla o alergia a uno o a ambos de los antibióticos usados en el cemento. Se incluyeron 2.948 ATR primarias, de las cuales en 1.465 se usó cemento sin antibiótico y en 1.483 se usó cemento impregnado con eritromicina y colestina. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica sistémica (2 gramos de cefazolina o 1 gramo de vancomicina), fueron intervenidos en un quirófano con intercambio de flujo de aire laminar, el promedio de edad de ambos grupos fue de 76 años y hubo aproximadamente un 75% de mujeres en cada uno de los grupos, control y cemento con antibiótico. El seguimiento mínimo fue de 12 meses, con un promedio de 38 meses. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infección profunda ni en la tasa de infección superficial entre los pacientes tratados con cemento sin antibiótico y aquellos que recibieron cemento con antibiótico. Tampoco se registraron efectos adversos, como alergia o toxicidad, relacionados con el uso de antibiótico impregnado en cemento.

C. Ambas indicaciones: ATC, ATR

En el 2003 Block y col. publicaron una Revisión sistemática donde evaluaron la efectividad del uso profiláctico del cemento impregnado de antibiótico en procedimientos de artroplastia primaria.¹ Los resultados principales evaluados fueron la tasa de infección profunda y la tasa de revisión de la artroscopia primaria. Como resultados secundarios se evaluó la tasa de revisión por deterioro de la prótesis no infectada. No existió restricción en la inclusión en función del idioma. Se incluyeron aquellos estudios que evaluaron la efectividad del cemento impregnado con antibióticos en la prevención de la infección tras artroplastia total primaria. Entendiendo como uso profiláctico primario el uso de cemento con antibiótico para asegurar una prótesis articular con un procedimiento de artroplastia total primaria sobre la cadera, rodilla, hombro o codo. Es importante recalcar que esta revisión sistemática incluyó gran cantidad de estudios que fueron realizados en las décadas de 1970 y 1980 cuando la profilaxis antibiótica intravenosa en procedimientos ortopédicos no estaba extendida de manera estandarizada como lo está actualmente.⁵¹ Por este motivo algunos de los estudios compararon el efecto de la profilaxis con cemento impregnado con antibiótico solo versus profilaxis antibiótica intravenosa sola, o incluso versus ninguna profilaxis, comparaciones que hoy en día no tendrían razón de ser. Incluyeron 22 estudios que evaluaban el uso de la profilaxis con cemento impregnado de antibióticos en procedimientos de artroplastia primaria. Nueve de ellos reportaron los hallazgos de seis ECAs. Diez fueron estudios de cohorte, un estudio de casos y controles y dos amplias series de casos. Entre aquellos estudios que reportaron las características de los pacientes incluidos predominaron las mujeres de edad avanzada, con diagnóstico primario de osteoartritis. Los antibióticos utilizados para impregnar el cemento en los diferentes estudios fueron (gentamicina, cefuroxima, eritromicina, penicilina y colistina) mientras que los que presentaron prevención antibiótica intravenosa en el grupo control

utilizaron (cloxacilina, dicloxacilina, cefuroxima, cefazolina, gentamicina, ampicilina, oxacilina o cefalotina). Se describen a continuación los resultados encontrados por los ECA's incluidos en la RS. Tres de los ECAs, donde siguieron durante 2, 5 y 10 años a una población de 1599 pacientes que representaban 1688 caderas donde se realizó una artroplastia total primaria, se aleatorizó a recibir cemento impregnado con antibiótico o profilaxis antibiótica sistémica. Reportaron una diferencia estadísticamente significativa de la tasa de infección profunda favorable a la profilaxis con cemento impregnado con antibiótico a los 2 años de seguimiento (0,6% versus 1,6%; $p < 0,05$) y a los 5 años de seguimiento (0,8% versus 1,9%; $p < 0,05$). Sin embargo tras 10 años de seguimiento y la reclasificación de algunos casos, las tasas de infección no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las caderas tratadas con cemento con antibiótico versus aquellas tratadas con profilaxis sistémica.⁵⁵⁻⁵⁷ En otro ECA incluido realizado en pacientes con diabetes mellitus, se reportó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infección profunda favorable a los pacientes tratados con cemento impregnado con antibiótico tras artroplastia total primaria de rodilla (13,5% versus 0%; $p < 0,05$).⁵² Otro de los ECA's incluidos en la RS que evaluó a pacientes con una variedad de patologías artríticas reportó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infección profunda de las artroplastias totales primarias de rodilla favorable a aquellos pacientes tratados con cemento con antibiótico respecto a los tratados con antibiótico sistémico (0% versus 3,1%; $p < 0,05$).

En 2008 Albuhairan y col. publicaron una revisión sistemática donde evaluaron la efectividad de la profilaxis antibiótica en la reducción de la infección de la herida en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o rodilla.⁵⁸ Solo incluyeron aquellos estudios que reportaron datos a cerca de pacientes sometidos a ATC primaria o de revisión, o a ATR primaria o de revisión; tipo de antibiótico administrado independientemente de la dosis o vía de administración; resultados a cerca de la infección de la herida y tamaño muestral. Incluyeron ECA que compararan cualquier tipo de profilaxis versus ninguna profilaxis antibiótica. En total la RS comprendió 26 estudios con 11.343 participantes. De todas las comparaciones realizadas, la única que incluyó el cemento impregnado con antibiótico comparaba la efectividad de los antibióticos sistémicos versus cemento impregnado con antibiótico en pacientes intervenidos de ATC o ATR. Se encontraron tres estudios que realizaron esta comparación, que ya fueron incluidos en la RS de Block y col. descrita anteriormente.^{55,59,60} En esta nueva revisión se realizó un metanálisis de estos tres estudios que comprendían un total de 2388 pacientes. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de infección. Es importante resaltar que en esta RS se da la misma circunstancia que en la anterior RS descrita puesto que los estudios incluidos son los mismos, que fueron realizados en las décadas de 1970 y 1980 cuando la profilaxis antibiótica intravenosa en procedimientos ortopédicos no estaba extendida de manera

estandarizada como lo está actualmente. Por este motivo compararon el efecto de la profilaxis con cemento impregnado con antibiótico solo versus profilaxis antibiótica intravenosa sola, comparaciones que hoy en día no tendría razón de ser.

5.1 Guías de práctica clínica

Se encontró información sobre la utilización de antibióticos con el cemento de la artroplastia además de la profilaxis sistémica en la Guía de la Asociación Ortopédica Británica (BOA, del inglés British Orthopaedic Association),⁶¹ en el Consenso de expertos sobre Profilaxis Antibiótica Quirúrgica para Cirugía Ortopédica y Reemplazo Articular de Australia⁶² y en la Guía Clínica Nacional Escocesa de la SIGN (del inglés Scottish Intercollegiate Guidelines Network) sobre profilaxis antibiótica en cirugía.⁶³

La guía británica recomienda que todos los pacientes sometidos a ATC primaria reciban profilaxis sistémica pre quirúrgica y en las 24 horas siguientes a la cirugía, además recomiendan que las cirugías se realicen en quirófanos con medidas de limpieza del flujo de aire. La guía resalta que si se usa cemento con antibiótico podría disminuirse el riesgo de infección, aunque, cuando existe infección, el perfil de resistencia del organismo infectante puede resultar alterado. Consideran que la combinación de profilaxis más efectiva sería sistémica más cemento impregnado con antibiótico más medidas de limpieza del flujo de aire quirúrgico. La guía escocesa recomienda para la prevención de infección en artroplastia el uso de cemento impregnado con antibiótico añadido a la profilaxis sistémica. Se basa para dar su recomendación en el registro noruego de artroplastia.⁵¹ El consenso de expertos australianos recomienda en la artroplastia total primaria de cadera (ATC) o artroplastia total primaria de rodilla (ATR): cefazolina 1g por vía endovenosa (2g para pacientes \geq 80kg) antes de la incisión y después cada 8 horas por 3 dosis más. En caso de artroplastia primaria en pacientes con alto riesgo de infección por SAMR (Staphylococcus aureus resistente a meticilina.), recomienda vancomicina endovenosa y, en caso de utilizarse cemento, agregado de vancomicina al cemento con tobramicina o gentamicina (\leq 5% w:w), agregando 500 mg de vancomicina por cada paquete de 40g de cemento óseo. En caso de riesgo elevado de infección inespecífica, tal como dispositivos intracorpóreos (como catéter urinario) por más de 24 horas antes de la cirugía, heridas abiertas (por ej: úlceras cutáneas, escaras) enfermedades dermatológicas escoriativas (por ej: psoriasis, eczema, dermatitis), cirugía previa en la misma articulación o área. En estos casos se recomienda administrar vancomicina por vía endovenosa y, si se utiliza cemento, se recomienda el agregado de vancomicina a la tobramicina o gentamicina del cemento (\leq 5%p/p) agregando 500 mg de vancomicina por cada paquete de 40 g de cemento óseo.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

A. Artroplastia total primaria de cadera

En el 2010 Gorenai y col. publicaron una evaluación de tecnología sanitaria donde evaluaron la efectividad, costo-efectividad, así como los aspectos éticos, sociales y legales relacionados con el uso de intervenciones para prevenir infecciones tras una artroscopia total de rodilla.⁶⁴ Buscaron evidencia relacionada con las siguientes comparaciones, profilaxis antibiótica (Intravenosa y/o en cemento) versus ninguna profilaxis antibiótica, profilaxis antibiótica intravenosa versus profilaxis antibiótica en cemento, profilaxis antibiótica combinada (intravenosa y en cemento) versus no profilaxis antibiótica no combinada (intravenosa o en cemento) y las comparaciones entre diferentes antibióticos. La evaluación concluye que en los quirófanos sin medidas de limpieza de aire el cemento impregnado de antibióticos debería ser usado adicionalmente a la profilaxis intravenosa. En quirófanos con medidas de higiene del aire el uso de cemento impregnado de antibiótico también se recomienda de manera generalizada hasta que se cuente con datos publicados que sean más concluyentes. Se necesitan nuevos estudios bien diseñados para evaluar la efectividad de las diferentes intervenciones para prevenir las infecciones después de la ATR. No se pueden extraer conclusiones acerca de la costo-efectividad de las diferentes intervenciones para prevenir las infecciones tras una ATR con la evidencia encontrada. No se identificaron aspectos éticos, sociales o legales críticos con respecto a la prevención de infecciones tras ATR.

B. Artroplastia total primaria de Rodilla.

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria acerca del uso de cemento impregnado con antibiótico para artroplastia total primaria de rodilla.

5.3 Políticas de cobertura

No se encontraron políticas de cobertura del uso de cemento impregnado con antibiótico para artroplastia total primaria de cadera ni para artroplastia total primaria de rodilla.

5.4 Costos

A. Artroplastia total primaria de cadera

En el año 2009 Cummins y col. publicaron una evaluación económica donde evaluaron la costo-efectividad del uso de cemento impregnado con antibióticos versus cemento sin antibióticos en la artroplastia total primaria de cadera para el tratamiento de la osteoartritis.³² Elaboraron un modelo de decisión de Markov para tabular costos y años de vida ganados ajustados por calidad, QALY's (del inglés quality-adjusted life years) acumulados por cada paciente. Los supuestos utilizados por el modelo fueron: todos los pacientes son sometidos a artroplastia total de cadera primaria para el tratamiento de la osteoartritis y en todos los casos

se utilizó el componente femoral cementado; cada paciente puede someterse a una sola revisión durante el transcurso de su vida; la revisión debida a una infección documentada se lleva a cabo como un procedimiento de dos etapas, en el que se retira la prótesis, el paciente es tratado con antibióticos intravenosos durante seis semanas y se implanta una nueva prótesis a continuación; el uso de cemento impregnado con antibiótico no afecta a la utilidad (valor) de los diferentes estados de salud modelados. La probabilidad de ocurrencia de la revisión debida a infección o a aflojamiento aséptico de la prótesis fue introducida en el modelo utilizando los datos del Registro noruego (1987-2004).⁵¹ Los costos del uso de cemento impregnado con antibiótico (\$600 dólares estadounidenses de 2002) fueron añadidos al promedio de costos del procedimiento de ATC inicial (\$21,654 dólares estadounidenses de 2002). Evaluaron como resultados primarios la tasa de revisión por todas las causas o debida a infección. Reportaron que cuando se consideraba como resultado primario tasa de revisión por todas las causas, el uso de cemento impregnado con antibiótico suponía una reducción de costos de unos \$200 dólares estadounidenses del 2002 por paciente. Sin embargo cuando se consideraba como resultado primario la tasa de revisión debido a infección, el uso de cemento impregnado en antibiótico presentaba una razón de costo-efectividad incremental de \$37,355 dólares estadounidenses del 2002 por QALY comparado con el uso de cemento sin antibióticos. Esta costo-efectividad incremental por QALY ganado se encuentra dentro del rango aceptado (voluntad de pagar de \$ 50.000 dólares por QALY) considerado en Estados Unidos para los procedimientos médicos. Cuando consideraron como resultado primario la tasa de revisión debida solo a infección y realizaron un análisis de sensibilidad observaron que los parámetros que más influenciaban la costo-efectividad del uso de cemento con antibiótico para artroplastia total primaria de cadera fueron el costo del cemento con antibiótico y la edad de los pacientes. En concreto encontraron que el costo adicional del cemento óseo impregnado de antibiótico tendría que superar los \$ 650 dólares de Estados Unidos o la edad promedio de los pacientes debería ser mayor de setenta y un años para que la costo-efectividad incremental del cemento con antibiótico excediera los \$ 50,000 dólares de Estados Unidos del 2002 por QALY ganado.

B. Artroplastia total primaria de Rodilla.

No se encontraron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de cemento impregnado con antibiótico para artroplastia total primaria de rodilla.

6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada para ATC primaria fue de moderada calidad y mostró que el cemento con ATB podría aportar beneficio clínico adicional a la profilaxis sistémica, si bien no existen ECAs de adecuada calidad que avalen esta indicación.

La evidencia encontrada para ATR fue de alta calidad aunque contradictoria en cuanto a los resultados. Algunos estudios mostraron beneficios al añadir cemento con antibiótico a la profilaxis antibiótica sistémica, sin embargo el ECA más reciente y con mayor número de pacientes no encontró beneficio clínico asociado con el uso de cementos con antibiótico.

A pesar de que tanto en el caso de ATC como de ATR la evidencia no es concluyente las guías de práctica clínica suelen avalar su uso, aunque en algunos casos limitan su utilización solo para pacientes considerados de alto riesgo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics*. Nov 2005;28(11):1334-1345.
2. Crawford R, Ranawat CS, Rothman RH. Metal on metal: is it worth the risk? *J Arthroplasty* 2010; 25:1.
3. Corten K, MacDonald SJ. Hip resurfacing data from national joint registries: what do they tell us? What do they not tell us? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:351.
4. Fortin PR, Penrod JR, Clarke AE, et al. Timing of total joint replacement affects clinical outcomes among patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3327.
5. HCPUnet, Healthcare Cost and Utilization Project. Agency for Healthcare Research and Quality. <http://hcupnet.ahrq.gov> (Accessed on 14-07-2013).
6. Cram P, Lu X, Kaboli PJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of Medicare patients undergoing total hip arthroplasty, 1991-2008. *JAMA* 2011; 305:1560.
7. Cleves MA, Golden WE. Assessment of HCFA's 1992 Medicare hospital information report of mortality following admission for hip arthroplasty. *Health Serv Res* 1996; 31:39.
8. Keisu KS, Orozco F, Sharkey PF, et al. Primary cementless total hip arthroplasty in octogenarians. Two to eleven-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A:359.
9. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012; 2:e000435.
10. Katz JN, Wright EA, Wright J, et al. Twelve-year risk of revision after primary total hip replacement in the U.S. Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94:1825.
11. Mancuso CA, Salvati EA. Patients' satisfaction with the process of total hip arthroplasty. *J Healthc Qual* 2003; 25:12.
12. Saleh KJ, Kassim R, Yoon P, Vorlicky LN. Complications of total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002; 31:485.
13. DeHart MM, Riley LH Jr. Nerve injuries in total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7:101.
14. Nachbur B, Meyer RP, Verkkala K, Zürcher R. The mechanisms of severe arterial injury in surgery of the hip joint. *Clin Orthop Relat Res* 1979; :122.
15. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:281.
16. Knee Arthroplasty. Healthcare coverage position: CIGNA: https://my.cigna.com/teamsite/health/provider/medical/procedural/coverage_positions/medical/mm_0347_coveragepositioncriteria_minimally_invasive_knee_replacement.pdf. Accessed 18-07-2013.
17. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:780.
18. Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, et al. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:1222.
19. Kane RL, Saleh KJ, Wilt TJ, Bershady B, Cross WW III, MacDonald RM, et al.; Minnesota Evidenced-Based Practice Center. Total knee replacement [evidence report/technology assessment No. 86]. Pub. No. 04-E006-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2003 Nov.
20. Meek RMD, Masri BA, Duncan CP. Minimally invasive unicompartmental knee replacement: rationale and correct indications. *Orthop Clin North Am*. 2004 Apr;35(2):191-200.
21. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain* 2011; 152:566.
22. Gill GS, Joshi AB. Long-term results of cemented, posterior cruciate ligament-retaining total knee arthroplasty in osteoarthritis. *Am J Knee Surg* 2001; 14:209.

23. Whiteside LA, Mihalko WM. Surgical procedure for flexion contracture and recurvatum in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002; :189.
24. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA* 2012; 307:294.
25. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72:878.
26. Yang K, Yeo SJ, Lee BP, Lo NN. Total knee arthroplasty in diabetic patients: a study of 109 consecutive cases. *J Arthroplasty* 2001; 16:102.
27. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 2006; 43:322.
28. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Advisory Statement. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty 2004 <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp> (Accessed on July 09, 2013).
29. Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, Furnes O, Lie SA, Vollset SE. The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73,000 arthroplasties. *Acta Orthop Scand*. 2000; 71:337-353.
30. Bourne RB. Antibiotic bone cement approval: fuss-in at the Feds! *Orthopedics*. 2002; 25:913-914.
31. Best AJ, Fender D, Harper WM, McCaskie AW, Oliver K, Gregg PJ. Current practice in primary total hip replacement: results from the National Hip Replacement Outcome Project. *Ann R Coll Surg Engl*. 1998; 80:350- 355.
32. Cummins JS, Tomek IM, Kantor SR, Furnes O, Engesaeter LB, Finlayson SR. Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. Mar 1 2009;91(3):634-641.
33. Hanssen AD, Spanghel MJ. Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2004; :79.
34. Jacobs C, Christensen CP, Berend ME. Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17:356.
35. Islas Blancas ME, Cervantes JM. Estudio sobre las propiedades mecánicas de cementos óseos preparados con metacrilatos funcionalizados. Vol 8: Biomecánica; 2000: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inge/ib-2001/ib012d.pdf>. Accessed 15-07-2013.
36. Rosell Farrás MG, Méndez Liz MJ. Cementos óseos: prevención de la exposición a sus componentes durante su preparación. 2009; <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/786a820/811%20web.pdf>. Accessed 12-07-2013.
37. Morejón Alonso,L. Delgado García-Menocal, J.A.Mendizábal Mijares,E. Davidenko,N. Cementos óseos acrílicos modificados con hidroxipatita. Parte II. Propiedades mecánicas estáticas y comportamiento bioactivo. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, vol. 37, núm. 3, 2006, pp. 155-161,Centro Nacional de Investigaciones Científicas.Cuba.
38. Duncan CP, Masri BA. Editorials: Antibiotic depots. *J Bone Joint Surg Br* (1993) 75: 349-350.
39. Buchholz HW, Engelbrecht H. Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. *Chirurg* (1970) 41: 511-515.
40. Wahlig H, Dingeldein E. Antibiotics and bone cements. Experimental and clinical long-term observations. *Acta Orthop Scand* (1980) 51: 49-56.
41. Picknell B, Mizen L, Sutherland R. Antibacterial activity of antibiotics in acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Br* (1977) 59: 302-307.
42. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* (1996) 11: 939-944.
43. Harper,E. J. Bonfield, W. Tensile Characteristics of Ten Commercial, Acrylic Bone Cements, *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 53, No. 5, 2000, pp. 605-616. doi:10.1002/1097-4636(200009)53:5<605::AID-JBM22>3.0.CO;2-5.

44. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty*. 1996;11:939-44.
45. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2006;88(11):2487-2500.
46. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta orthopaedica*. Jun 2008;79(3):335-341.
47. Havelin L I, Espehaug B, Vollset S E, Engesaeter L B. The effect of the type of cement on early revision of Charnley total hip prostheses. A review of eight thousand five hundred and seventy-nine primary arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *J Bone Joint Surg (Am)* 1995; 77: 1543-50.
48. Espehaug B, Engesaeter L B, Vollset S E, Havelin L I, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg (Br)* 1997; 79: 590-5.
49. Hallan G, Aamodt A, Furnes O, Skredderstuen A, Haugan K, Havelin LI. Palamed G compared with Palacos R with gentamicin in Charnley total hip replacement. A randomised, radiostereometric study of 60 HIPS. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. Sep 2006;88(9):1143-1148.
50. Bohm E, Petrak M, Gascoyne T, Turgeon T. The effect of adding tobramycin to Simplex P cement on femoral stem micromotion as measured by radiostereometric analysis: a 2-year randomized controlled trial. *Acta orthopaedica*. Apr 2012;83(2):115-120.
51. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta orthopaedica Scandinavica*. Dec 2003;74(6):644-651.
52. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. Jul 2001;83(5):691-695.
53. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. May 2002;84-A(5):759-762.
54. Hinarejos P, Guirro P, Leal J, et al. The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. May 1 2013;95(9):769-774.
55. Josefsson G, Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clinical orthopaedics and related research*. Jul 1993(292):210-214.
56. Josefsson G, Gudmundsson G, Kolmert L, Wijkstrom S. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. *Clinical orthopaedics and related research*. Apr 1990(253):173-178.
57. Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. Sep 1981(159):194-200.
58. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. Jul 2008;90(7):915-919.
59. McQueen M, Littlejohn A, Hughes SP. A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *Int Orthop* 1987;11:241-3.
60. McQueen MM, Hughes SP, May P, Verity L. Cefuroxime in total joint arthroplasty: intravenous or in bone cement. *J Arthroplasty* 1990;5:169-72.

61. British Orthopaedic Association, PRIMARY TOTAL HIP REPLACEMENT: A GUIDE TO GOOD PRACTICE. 2006.
62. South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance (SAAGAR), Clinical Guideline - Policy - Surgical Antibiotic Prophylaxis Guideline – Orthopaedic Surgery – Joint Replacement, G.o.S.A. Department for Health and Ageing, Editor 2013.
63. NHS, Antibiotic prophylaxis in surgery A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Editor 2008.
64. Gorenai V, Schonemark MP, Hagen A. Prevention of infection after knee arthroplasty. *GMS health technology assessment*. 2010;6:Doc10.