

ORIGINAL

¿Es menor el riesgo de falla aséptica en reemplazos primarios de cadera cuando se utiliza cemento con antibiótico? Revisión sistemática de la bibliografía



Miguel M. Gómez^a, María Bautista^b, Adolfo Llinás^{c,*} y Guillermo Bonilla^c

^a MD, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^b MD, MS, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^c MD, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes; Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Recibido el 27 de enero de 2016; aceptado el 9 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 2 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Artroplastia de cadera;
Cementos óseos;
Metilmetacrilato;
Aflojamiento de la prótesis

Resumen

Introducción: El uso de cemento con antibiótico ha demostrado disminuir el riesgo de infección periprotésica de cadera. Sin embargo, el efecto a largo plazo de agregar antibiótico al cemento continúa siendo un tema controvertido debido al posible cambio en sus propiedades mecánicas. El objetivo de este estudio es identificar el riesgo de falla aséptica a largo plazo con el uso de cemento con antibiótico en artroplastias primarias de cadera.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane. Se incluyeron estudios que evaluaran el riesgo de falla aséptica a largo plazo (≥ 10 años) en reemplazo total primario de cadera cementado, con antibiótico o sin él. La evaluación metodológica de los estudios se realizó mediante las escalas de Newcastle-Ottawa y Jadad.

Resultados: Se identificaron 5.286 títulos. Cuatro artículos fueron incluidos en el análisis: 1 experimento clínico de baja calidad y 3 cohortes prospectivas de alta calidad. En el experimento clínico no se encontraron diferencias en el riesgo de falla aséptica con el uso de cemento con antibiótico y el uso de cemento regular ($p=0,14$). Además, las tres cohortes demostraron de forma coherente una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el riesgo relativo de falla aséptica a los 10 años con el uso de cemento con antibiótico.

Discusión: El uso de cemento con antibiótico para la fijación de prótesis articulares de cadera ejerce un efecto protector y disminuye el riesgo relativo de falla aséptica a largo plazo.

Nivel de evidencia clínica: Nivel II.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adolfo.llinas@fsfb.org.co (A. Llinás).

KEYWORDS

Hip arthroplasty;
Bone cements;
Methylmethacrylate;
Prosthesis loosening

Does antibiotic-loaded cement decrease the risk of aseptic failure in primary hip arthroplasty? A systematic review**Abstract**

Background: The use of antibiotic cement has been shown to decrease the risk of periprosthetic hip infection. However, the long term effect of adding antibiotic to the bone cement continues being a controversial issue because of the possible change in its mechanical properties. The objective of this study is to identify the risk of long-term aseptic failure, with the use of antibiotic cement in primary hip arthroplasties.

Materials and methods: A systematic literature search in Medline, Embase and Cochrane data was performed studies evaluating long-term (≥ 10 years) risk of aseptic failure total primary hip replacement cemented with or without antibiotic were included. The methodological study assessment was performed using the Newcastle-Ottawa scale and Jadad.

Results: 5286 titles were identified. Four items were included in the analysis: 1 clinical trial of low quality and 3 prospective cohort of high quality. In the clinical trial, no differences in the risk of aseptic failure using antibiotic cement and regular cement ($p=0.14$) were found. Unlike, the three cohorts consistently demonstrated a statistically significant reduction ($p < 0.001$) relative risk of aseptic failure at 10 years, with the use of antibiotic cement.

Discussion: The use of antibiotic cement for hip arthroplasties fixation exerts a protective effect and reduces the relative risk of long-term aseptic failure.

Level of clinical evidence: II.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología.

Introducción

Puesto que la infección periprotésica disminuye de forma significativa la longevidad de los implantes de cadera, independientemente de su método de fijación¹⁻³, desde hace más de dos décadas se han incorporado industrialmente diferentes tipos de antibióticos al polimetilmetacrilato (PMMA)^{4,5}. Esta práctica, además del uso de antibiótico profiláctico sistémico, ha demostrado una disminución en la tasa de infecciones periprotésicas⁶⁻⁹.

Sin embargo, existe la teoría de que agregar antibiótico al cemento podría aumentar la incidencia de aflojamiento aseptico al disminuir sus propiedades mecánicas, a pesar de que diferentes informes en la bibliografía muestran que la adición de antibiótico al cemento puede ejercer un efecto protector. Este supuesto efecto nocivo, además del hipotético aumento de la resistencia bacteriana, del aumento en los costos y de la falta de aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para los casos primarios, ha limitado su uso a la cirugía de revisión y a los casos con alto riesgo de infección¹⁰⁻¹² y ha causado, dentro de la comunidad ortopédica, una resistencia al uso de cemento con antibiótico de forma sistemática.

Por tanto, mediante una revisión sistemática de la bibliografía tratamos de describir el riesgo de revisión por falla aseptica a 10 años de seguimiento en los reemplazos primarios de cadera cementados tras comparar utilización de cemento con antibiótico y sin él.

Materiales y métodos**Estrategia de búsqueda**

De acuerdo con la metodología PRISMA¹³, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía en las bases de datos

Medline, Embase y Cochrane, con los siguientes términos de búsqueda (términos MeSH y términos libres) y sus combinaciones mediante conectores booleanos: *total hip arthroplasty, bone cement, antibiotic-impregnated cement, gentamicin bone cement, prosthesis failure y survival analysis*. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en la bibliografía de los artículos seleccionados y en la bibliografía de 2 revisiones sistemáticas que describían la incidencia y el riesgo de revisión protésica por infecciones¹⁴. No se utilizaron restricciones de fecha o de idioma. No se realizó contacto con los autores ni búsqueda en la bibliografía gris.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados y cohortes prospectivas de prótesis primarias de cadera cementadas con y sin antibiótico, con un seguimiento mínimo de 10 años, cuyo desenlace principal fuera falla aseptica. Se excluyeron artículos de revisión, artículos publicados en revistas no indexadas y resúmenes expuestos en congresos.

Selección de estudios

Dos autores (MMG y MB) llevaron a cabo de forma independiente la identificación de los títulos y resúmenes relacionados con el tema de estudio y se obtuvo una lista de artículos preseleccionados. Estos artículos fueron evaluados de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión, y en una segunda fase fueron tamizados por dos autores (ALL y GB), expertos en el tema de investigación, para determinar la suficiencia del desenlace reportado en cada estudio. Una vez concluida la selección de los artículos definitivos, se identificó el nivel de evidencia de cada uno mediante la escala Oxford¹⁵. Posteriormente, dos autores (MMG y MB)

realizaron la evaluación de la calidad metodológica de los estudios mediante la escala Newcastle-Ottawa para los estudios de cohorte¹⁶ y la escala de Jadad para los experimentos clínicos¹⁷.

Extracción de datos

De cada estudio incluido en el análisis se obtuvo de forma sistemática y estandarizada el número total de participantes en el estudio, el número de pacientes en los cuales se utilizó cemento sin antibiótico, el número de pacientes en los cuales se utilizó cemento con antibiótico, el número de pacientes que presentaron falla aséptica por grupo (cemento sin antibiótico y cemento con antibiótico), el tiempo de seguimiento, el número de pérdidas de seguimiento y el tipo de análisis estadístico utilizado. Esta información fue registrada en una base de datos Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) por dos autores (MMG y MB).

Análisis estadístico

Los riesgos relativos (RR), riesgos absolutos (RA) y números necesarios por tratar (NNT) se calcularon a partir de la información obtenida de cada estudio. Se determinó qué valores de *p* menores de 0,05 eran significativos. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX).

Evaluación de sesgos

Con el fin de controlar el sesgo de publicación, se realizó una búsqueda exhaustiva en las diferentes bases de datos utilizando términos *MeSH* y se reforzó con búsqueda manual en la bibliografía de los artículos escogidos para la revisión y en dos revisiones sistemáticas realizadas anteriormente. Con el fin del control de sesgo de selección, dos investigadores revisaron de forma independiente los resultados en la búsqueda sistemática. No es posible controlar el sesgo de selección en los estudios de cohorte debido la falta de aleatorización de los estudios, pero estas cohortes están basadas en grandes registros nacionales que acumulan más del 90%

de todas las prótesis que se realizan anualmente en los países escandinavos. Por tanto, la cercanía a la inclusión de la totalidad del universo minimiza la posibilidad de desviación sistemática de verdad¹⁸.

Resultados

Se identificaron 5.286 títulos: 4.814 en Medline, 450 en Embase y 22 en Cochrane. No se encontraron artículos adicionales a partir de la búsqueda manual. Se excluyeron 4.975 títulos no relacionados con el tema de investigación y se revisaron los resúmenes de 311 artículos. Al final de la primera fase de tamizaje y eliminación de duplicados, se identificaron 41 artículos potencialmente elegibles. En la segunda fase de tamizaje, los artículos fueron filtrados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, y se identificaron 4 artículos definitivos, los cuales fueron seleccionados para la revisión.

Se obtuvo 1 experimento clínico¹⁹ y 3 cohortes prospectivas^{20,21}. En la evaluación metodológica de los estudios, el experimento clínico obtuvo un puntaje de 2 en la escala de Jadad, lo cual indica que se trata de un estudio de pobre calidad. Las 3 cohortes se evaluaron con la escala de Newcastle-Ottawa, lo que demostró que son estudios de buena calidad (tabla 1).

En todos los estudios de cohorte, el desenlace de falla aséptica fue definido como la necesidad de recambio de uno o más componentes protésicos. En cambio, en el experimento clínico el desenlace se definió como la presencia de osteólisis y/o líneas radiolúcidas en ausencia de infección, por lo cual solo se incluyó en el análisis el subgrupo de pacientes que fueron llevados a revisión protésica por aflojamiento aséptico (19) (fig. 1).

En el experimento clínico, publicado por Josefsson et al. en 1993, la disminución del riesgo relativo de aflojamiento aséptico en el grupo de pacientes en los cuales se utilizó cemento con antibiótico fue del 14% (RR=0,86). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*p*=0,14). Puesto que el poder del estudio fue estimado en el 66%, esta conclusión puede ser producto de un error de tipo II. Adicionalmente, en este estudio fueron evaluados 5 tipos de implantes diferentes y los pacientes recibieron antibiótico profiláctico intravenoso en conjunto con el uso de

Tabla 1 Resumen de las características de los estudios incluidos en la revisión

Autor (año)	País de origen	Diseño	Pacientes incluidos	Jadad	Newcastle-Ottawa
Josefsson et al. (1993) ¹⁹	Suecia	Estudio clínico aleatorizado	1.688	2	N/A
Espehaug et al. (2002) ⁸	Noruega	Cohorte prospectiva	17.323	N/A	Selección **** Comparabilidad ** Desenlace ***
Engesæter et al. (2003) ²⁰	Noruega	Cohorte prospectiva	21.636	N/A	Selección **** Comparación ** Desenlace ***
Engesæter et al. (2006) ²¹	Noruega	Cohorte prospectiva	51.016	N/A	Selección **** Comparación ** Desenlace ***

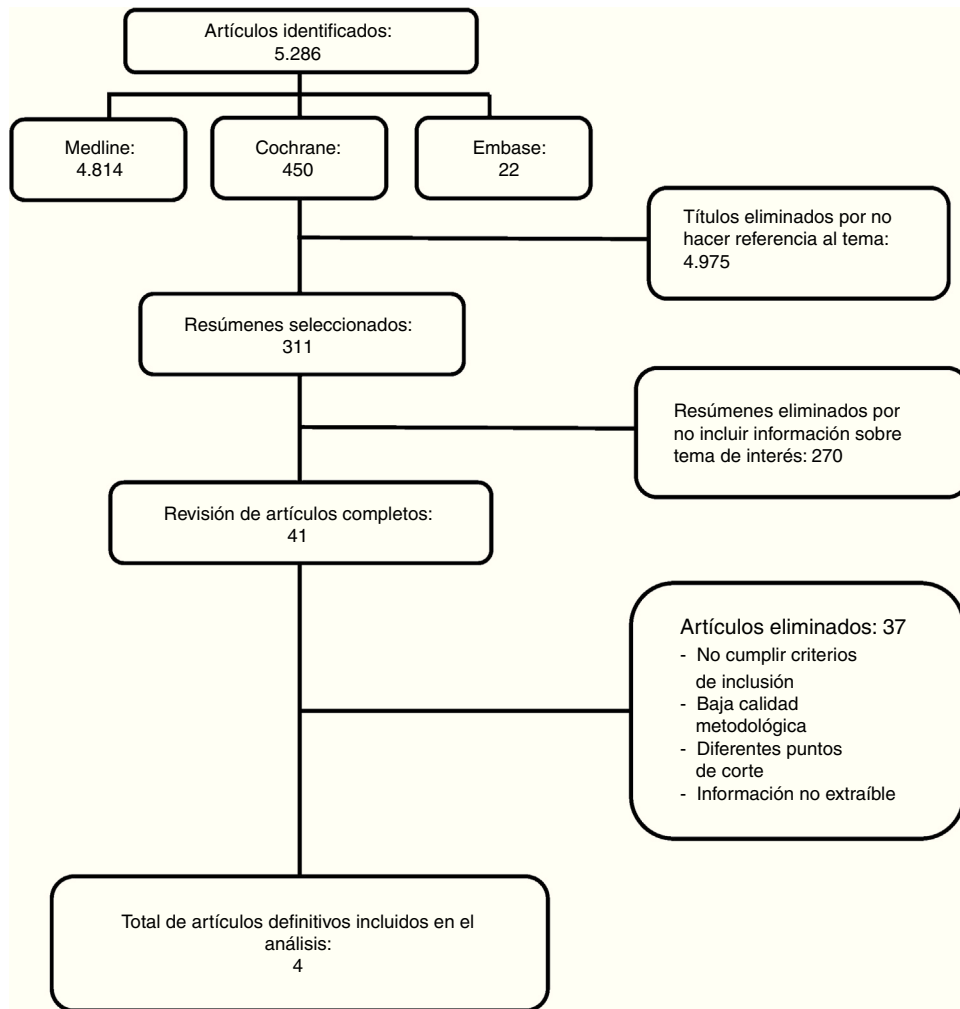


Figura 1 Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

cemento con antibiótico, lo cual puede aumentar los sesgos de clasificación y de confusión.

Los tres estudios restantes corresponden a cohortes prospectivas extraídas del Registro Noruego de Artroplastias. En el estudio publicado por Espehaug et al. en 2002⁸ se comparan pacientes en los cuales se utilizó cemento acrílico con 0,5 g de gentamicina y aquellos en los cuales se utilizó cemento sin antibiótico. Se encontró una disminución estadísticamente significativa ($p=0,0074$) del riesgo relativo de cirugía de revisión del 33% ($RR=,68$), con un NNT de 104. Los autores no pudieron concluir que existen diferencias entre los grupos de pacientes cuando el desenlace se define como «cualquier tipo de falla», pero, cuando evalúan el desenlace de aflojamiento aséptico como causa de revisión a largo plazo (más de 10 años), encuentran diferencias.

En 2003, Engesæter et al.²⁰ analizaron una cohorte compuesta por 22.170 pacientes, en que compararon aquellos que recibieron antibióticos por vía intravenosa en combinación con cemento impregnado con antibiótico con los pacientes que solo recibieron antibiótico sistémico. Con la primera estrategia se encontró una reducción estadísticamente significativa ($p=0,00001$) del riesgo relativo en el 46% ($RR=0,54$) para falla aséptica a largo plazo y una reducción

del riesgo absoluto para revisión por aflojamiento aséptico del 13%, con un NNT de 76. Los autores concluyeron que los mejores desenlaces se obtienen cuando se combina antibiótico intravenoso y antibiótico en el cemento. Sin embargo, este estudio también puede presentar un sesgo de confusión respecto al uso de estrategias combinadas para la prevención de infección periprotésica.

En 2006, Engesæter et al. compararon los resultados de prótesis no cementadas y cementadas, y estratificaron los desenlaces de las prótesis cementadas de acuerdo con la utilización de cemento con antibiótico. Al comparar estos dos grupos (cemento con antibiótico frente a cemento regular) se obtuvo una disminución estadísticamente significativa ($p=0,00001$) del riesgo relativo del 86% ($RR=0,24$), con un NNT de 20. Además, cuando se comparan las prótesis con cemento impregnado con antibiótico y las prótesis no cementadas, existe una reducción del riesgo relativo del 40% ($RR=0,6$) estadísticamente significativa ($p<0,001$), y concluyeron que la probabilidad de revisión por falla aséptica a 12 años en prótesis no cementadas es del 16,9%, del 10,6% de prótesis cementadas sin antibiótico y del 6,1% de prótesis cementadas con antibióticos.

El resumen de los resultados se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2 Datos extraídos de los estudios, resultados y conclusiones

Autor (año)	Seguimiento (años)	Pacientes		Falla aséptica		Pérdida de seguimiento	Análisis estadístico	RRFalla aséptica	NNT	p	Conclusión del estudio	Nivel de evidencia
		AB	No AB	AB	No AB							
Josefsson et al. (1993) ¹⁹	10,3	853	835	162	183	487	Test de Fischer, χ^2	0,86	34	0,14	Hay diferencia en las tasas de falla e ISO profunda a los 2 y 5 años; a 10 años la diferencia no es significativa	II
Espehaug et al. (2002) ⁸	10	9.186	215	190	64	-	Análisis de regresión de Cox	0,68	104	<0,001	Mejor resultado a largo plazo cuando se utilizó cemento de alta viscosidad con antibiótico	II
Engesæter et al. (2003) ²⁰	14	15.676	5.960	245	172	-	Regresión de Kaplan-Meyer y Cox	0,54	76	<0,001	Los mejores resultados se obtuvieron combinando antibióticos sistémicos y en el cemento acrílico	II
Engesæter et al. (2006) ²¹	16	35.214	15.802	559	1.045	-	Regresión de Kaplan-Meyer y Cox	0,24	20	<0,001	Las artroplastias no cementadas tienen igual riesgo de falla por infección que las cementadas con antibiótico. La tasa de revisión por falla aséptica es mayor en prótesis cementadas sin antibiótico que en prótesis cementadas con antibiótico	II

Discusión

Aumentar la sobrevida de las prótesis articulares es uno de los mayores retos en artroplastias de cadera debido al aumento en la expectativa de vida de los pacientes. Aunque las prótesis cementadas tienen mayor tiempo de seguimiento y han demostrado buenos resultados^{22,23}, el uso sistemático de cemento como método de fijación ha sido tema de gran debate y existe una clara diferencia de tendencias, por ejemplo, entre los países escandinavos y Estados Unidos²⁴.

Otro punto de controversia es el uso de cemento impregnado con antibiótico o cemento regular. Aunque está demostrado que el uso de cemento con antibiótico disminuye la tasa de infecciones protésicas, la relación entre el uso de cemento con antibiótico y el riesgo de falla aséptica no ha sido estudiada. Para nuestro conocimiento, esta es primera vez que se busca identificar el rol de la incorporación de antibiótico al cemento acrílico en los desenlaces a largo plazo, diferentes a infección, en cirugía de reemplazo articular primario de cadera.

Encontramos que en el único experimento clínico que cumplía con los criterios de inclusión, se puso de manifiesto una tendencia a la disminución del riesgo relativo de falla aséptica. Sin embargo, no se pudo demostrar el efecto protector de añadir antibiótico al cemento acrílico puesto que esta diferencia no fue estadísticamente significativa. De igual forma, a los 10 años de seguimiento, la incidencia de infecciones fue similar en ambos grupos.

Este estudio tiene varios sesgos: no se utilizó una estrategia estandarizada en el grupo de profilaxis con antibiótico sistémico, se utilizaron diferentes tipos de prótesis cuyos resultados a largo plazo no son comparables y no específica la generación del cementado u otros factores que determinan la sobrevida a largo plazo de los implantes, como la posición del vástago y el espesor de la capa de cemento^{25,26}. Adicionalmente, es un experimento de pobre calidad metodológica puesto que no es ciego, el proceso de aleatorización no está especificado, se registró una pérdida de seguimiento a 10 años del 28% y no se realizó un análisis de sensibilidad. Como se menciona anteriormente, esta pérdida de pacientes puede ser causa de un error de tipo II; por tanto, la única forma de demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de revisión a 10 años entre los dos grupos de pacientes sería mediante un aumento en el tamaño de la muestra.

En cambio, en los otros tres estudios incluidos en el análisis, derivados del Registro Noruego de Artroplastias, se encontraron diferencias clínica y estadísticamente significativas en la frecuencia de revisiones por falla aséptica. En todas las cohortes prospectivas estudiadas, se demuestra que existe un factor protector en adicionar antibiótico al cemento, lo cual desafía las hipótesis de experimentos *in vitro* que controvierten esta práctica^{27,28}. Estas cohortes tienen sesgos intrínsecos al diseño de cohortes, los cuales se reducen por la inclusión de casi la totalidad del universo en el análisis. Además, los autores hacen un esfuerzo por homogenizar la muestra de los pacientes y estratificar los resultados por tipo de prótesis y tipo de cemento más utilizados.

Los motivos por los cuales el cemento acrílico con antibiótico ejerce este efecto protector permanecen desconocidos, pero en todos los estudios de cohorte se resalta la asociación

entre la variable «cemento con antibiótico» y el desenlace, sin establecer causalidad. En nuestra opinión, existen 2 hipótesis relacionadas con esta observación: la primera es que a corto plazo el antibiótico impregnado en el cemento evita la formación de biopelícula en los casos de infecciones de baja virulencia (que tienen expresión con los años) que son rotuladas como fallas asépticas debido a la dificultad en el diagnóstico de esta entidad. La segunda hipótesis es que la liberación de antibiótico local puede inhibir la actividad de las metaloproteasas de matriz en los tejidos reactivos alrededor de los implantes²⁹ y por medio de un mecanismo no antimicrobiano se reduciría la destrucción de los tejidos adyacentes, asociada con el aflojamiento aséptico.

Estos cuatro autores presentan resultados similares. Sin embargo, las limitaciones y sesgos inherentes al diseño de cada investigación no permiten realizar un análisis combinado de sus desenlaces, con el propósito de construir una conclusión robusta con un nivel de evidencia superior. Las conclusiones derivadas de esta revisión sistemática son realizadas de acuerdo con el análisis de los resultados reportados de cada estudio de forma independiente.

Dentro de las limitaciones de esta revisión se encuentra, además, la imposibilidad de incluir artículos en idiomas diferentes al inglés y el español, y aquellos que no se encontraron disponibles en texto completo. Otra limitación es la escasez de bibliografía acerca del riesgo de falla aséptica a largo plazo asociada con el uso de cemento con antibiótico y la calidad metodológica insuficiente de los pocos artículos disponibles. Hasta el momento, no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados con el diseño estadístico adecuado que permita comparar de forma directa el desenlace de falla aséptica en los grupos de pacientes en los cuales se usa cemento con antibiótico y aquellos en los cuales se usa cemento regular.

A pesar de estas limitaciones, podemos concluir que incorporar antibióticos al cemento acrílico no tiene un efecto deletéreo en cirugía de reemplazo articular primario de cadera y puede disminuir el riesgo de falla aséptica a largo plazo. Nuestra recomendación después de haber evaluado la mejor evidencia disponible, es la de usar cemento acrílico mezclado industrialmente con gentamicina de rutina en el reemplazo total de la cadera primario.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Conflictos de interés

Miguel M. Gómez no tiene conflictos de interés que declarar.

Maria Bautista ha recibido apoyo financiero para investigación de Johnson & Johnson (DePuy Synthes) y Grunenthal, fuera de este trabajo de investigación.

Adolfo Llinás ha recibido regalías de Innomed; ha participado como conferencista pagado por Zimmer, Bayer, Covidien, Ethicon, Pfizer, Novonordisk, Baxter, 3M, Biotest y Procaps; ha participado como consultor para Ethicon, Zimmer y Bayer, fuera de este trabajo de investigación.

Guillermo Bonilla ha participado como conferencista pagado para Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers-Squibb, Johnson & Johnson (DePuy Synthes) y Stryker; ha recibido apoyo financiero para investigación de Johnson & Johnson (DePuy Synthes) y Grunenthal, fuera de este trabajo de investigación.

No se obtuvo financiación o patrocinio externo para el desarrollo de este proyecto.

Bibliografía

1. Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, Schwantzer G, Bernhardt G, Gruber G, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange. *Int Orthop*. 2014;38:1363–8.
2. Sadoghi P, Schröder C, Fottner A, Steinbrück A, Betz O, Müller PE, et al. Application and survival curve of total hip arthroplasties: a systematic comparative analysis using worldwide hip arthroplasty registers. *Int Orthop*. 2012;36:2197–203.
3. Rogmark C, Rolfson O. Swedish Hip Arthroplasty Register. 2012.
4. Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;159:194–200.
5. Soares D, Leite P, Barrerira P, Aido R, Sousa R. Antibiotic-loaded bone cement in total joint arthroplasty. *Acta Orthop Belg*. 2015;81:184–90.
6. Wang J, Zhu C, Cheng T, Peng X, Zhang W, Qin H, et al. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PLoS One*. 2013;8:4–11.
7. Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015;30:902–7.
8. Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE. The type of cement and failure of total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84-b:832–8.
9. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop*. 2008;79:335–41.
10. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence. Total hip replacement and resurfacing arthroplasty for end-stage arthritis of the hip. NICE technology appraisal guidance [TA304] February 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta304/chapter/3-the-technologies>
11. Johnston RC. Acrylic bone cement: Clinical development and current status in North America. *Orthop Clin North Am*. 2005;36:75–84.
12. Cummins JS, Tomek IM, Kantor SR, Furnes O, Engesaeter LB, Finlayson SRG. Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:634–41.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred Reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *PLoS Med*. 2009;6:1–6.
14. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint replacement with antibiotic bone cement. *Orthopedics*. 2005;28:1334–45.
15. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence. March 2009. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
16. Wells GA, Shea B, Connell DO, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary. *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
18. Concato J, Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342:1887–92.
19. Josefsson G. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty: A ten-year survey of 1688 hips. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;292:210–4.
20. 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 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand*. 2003;74:644–51.
21. Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2006;77:351–8.
22. de Kam DCJ, Gardeniers JWM, Veth RPH, Schreurs BW. Good results with cemented total hip arthroplasty in patients between 40 and 50 years of age. *Acta Orthop*. 2010;81:165–70.
23. 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;71:337–53.
24. Dunbar MJ. Cemented femoral fixation: the North Atlantic divide. *Orthopedics*. 2009;32:662–6.
25. Ebramzadeh E, Sarmiento A, McKellop HA, Llinas A, Gogan W. The cement mantle in total hip arthroplasty. Analysis of long-term radiographic results. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:77–87.
26. Ebramzadeh E, Normand PL, Sangiorgio SN, Llinas A, Gruen TA, McKellop HA, et al. Long-term radiographic changes in cemented total hip arthroplasty with six designs of femoral components. *Biomaterials*. 2003;24:3351–63.
27. Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, DeBoer D, Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999;14:339–46.
28. Moran JM, Greenwald AS, Matejczyk MB. Effect of gentamicin on shear and interface strengths of bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;141:96–101.
29. Santavirta S, Takagi M, Kontinen YT, Sorsa T, Suda A. Inhibitory effect of cephalothin on matrix metalloproteinase activity around loose hip prostheses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:244–6.