

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesi doctoral

**CIMENT AMB ANTIBIÒTIC EN L'ARTROPLÀSTIA
TOTAL DE GENOLL. REPERCUSSIÓ MECÀNICA I
PAPER EN LA PREVENCIÓ D'INFECCIÓ**



Albert Ramon Fontanellas Fes



CIMENT AMB ANTIBIÒTIC EN L'ARTROPLÀSTIA
TOTAL DE GENOLL. REPERCUSSIÓ MECÀNICA I
PAPER EN LA PREVENCIÓ D'INFECCIÓ

Albert Ramon Fontanellas Fes



TESI DOCTORAL

**CIMENT AMB ANTIBIÒTIC EN L'ARTROPLÀSTIA
TOTAL DE GENOLL. REPERCUSSIÓ MECÀNICA I PAPER
EN LA PREVENCIÓ D'INFECCIÓ**

Autor:

Albert Ramon Fontanellas Fes

Directors:

Prof. Dr. Joan Carles Monllau García

Dr. Pedro Ángel Hinarejos Gómez

Dr. Daniel Pérez Prieto

Tutor:

Prof. Dr. Joan Carles Monllau García

Programa de doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

"Només aquells que s'atreveixen a tenir grans fracassos
aconsegueixen grans èxits." — **Robert F. Kennedy**

Al meu pare, sempre present.

AGRAÏMENTS

Al Prof. Joan Carles Monllau, qui em va operar als 16 anys d'un menisc discoide tipus Wrisberg. Experiència que sens dubte va influir en la meva decisió de voler ser traumatòleg. Els capricis del destí han volgut que anys més tard acabi treballant al seu equip, sent un referent i model a seguir.

Al Dr. Pedro Hinarejos, qui m'ha ensenyat que la calma i la perseverança són dues aptituds essencials en qualsevol bon traumatòleg. Sens dubte una persona amb qui fixar-me a l'hora de treballar.

Al Dr. Daniel Pérez Prieto, qui em va engrescar a treballar en la tesi actual. La seva dedicació i el fet d'esperar sempre el millor de mi han estat clau per ajudar-me a arribar fins on sóc.

Al Dr. Albert Ginés, amb qui he congeniat molt des del primer moment. Raó de molt pes que avui en dia m'agradi aquest món del peu i turmell. Pel teu suport i consells, és un plaer poder formar part del teu equip.

Al Lucas Martorell, company de residència, amic i germà. Quan vaig iniciar aquest camí de la traumatologia no sabia que tindria la gran sort de compartir aquest viatge amb tu.

A l'Albert Pardo i Pol i l'Alex Coelho, mentors i amics sense els quals tot això tindria menys sentit.

Al Dr. Juan Sánchez-Soler i al Dr. Santos Martínez, els meus "pares" de la traumatologia. Referents en els quals m'he emmirallat des del primer dia amb l'esperança de poder algun dia ser tan bo com ells.

A tots els membres, adjunts, residents i secretàries del Servei de Traumatologia del Parc de Salut Mar, la meva segona casa, on tant he viscut i he crescut no només a nivell laboral, sinó també personal.

Als meus pares, Ramon i Cristina, pilar fonamental que m'han transmès els valors de qui sóc a dia d'avui. Qui m'han recolzat en totes les decisions i ajudat en moments personals de dificultat. No puc estar més orgullós de ser Fontanellas Fes.

Al meu germà, l'Eduard, qui el considero una de les persones amb més bon fons que conec. Creu en tu mateix i treballa dur i arribaràs on tu vulguis.

A l'amor de la meva vida, companya de viatge, confident, inspiració, refugi, còmplice, guia, felicitat. Un pilar essencial que fa que tot sigui més fàcil. Gràcies Marta per estar allí sempre. Això també és teu.

A la padrina, tiets, tietes i tota la família, tant als qui hi són com als qui ja ens han deixat. Gràcies per formar part de la meva vida i per tot el vostre amor i suport incondicional.

A les amistats de sempre, que durant aquests anys de treball dur i moltes guàrdies he vist menys del que m'agradaria però sé que sempre que els necessiti estaran allí.

Gràcies.

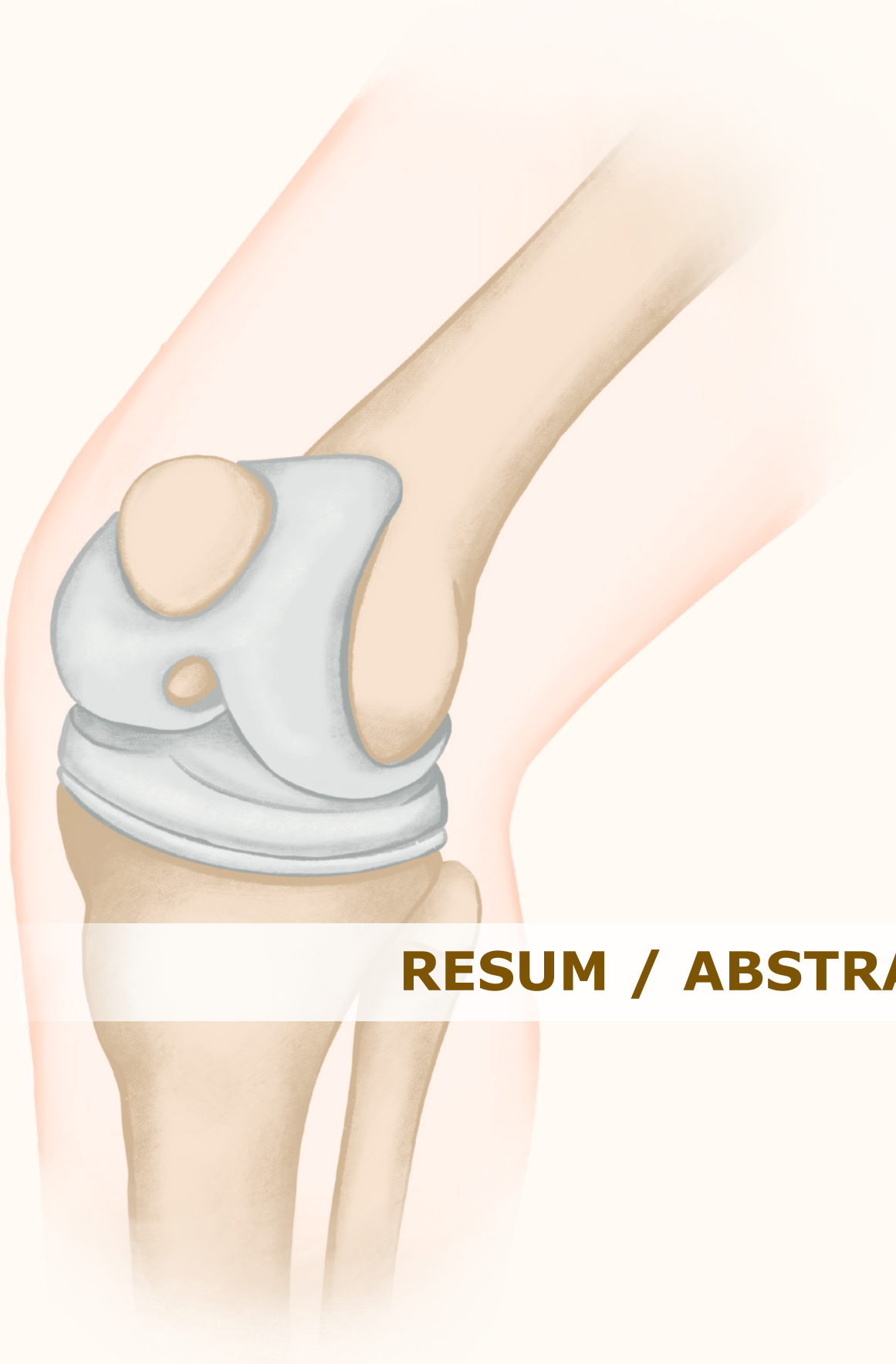
LLISTAT D'ABREVIATURES

AP	Anteroposterior
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATG	Artroplàstia total de genoll
Cm	Centímetres
CR	Cruciate retaining (conservació del lligament encreuat posterior)
D	Dona
DAIR	Debridement, antibiotics and implant Retention (desbridament, antibiòtics i retenció de l'implant)
DE	Desviació estàndard
DMPT	N,N-dimetil-4-toluidina
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Food and Drug Administration
H	Home
IC	Interval de confiança
ICM	International Consensus on Musculoskeletal Infection
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL-2	Interleucina-2
IQ	Intervenció quirúrgica
Kg	Quilograms
m	Metres
Min	Minuts
MMA	Metilmetacrilat
mm	Mil·límetres

MSIS	Musculoskeletal Infection Society
N	Número
NJR	National Joint Registry
NNT	Número necessari a tractar
NK	Natural killer
OVIVA	Oral Versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection
PACS	Picture Archiving Communication System
PJI	Periprosthetic joint infection (infecció periprotètica)
PMMA	Polimetilmetacrilat
PS	Posterior stabilized (substitució del lligament encreuat posterior)
PTM	Pròtesis total de maluc
TKA	Total knee arthroplasty (artroplàstia total de genoll)

ÍNDEX

RESUM.....	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUCCIÓ	14
1.1 ARTROSI I ARTROPLÀSTIA TOTAL DE GENOLL	15
1.1.1 Diferents tipus d'implants	16
1.2 FIXACIÓ CIMENTADA DE LA PRÒTESI TOTAL DE GENOLL.....	17
1.2.1 Historia del ciment ossi	17
1.2.2 Composició química	20
1.2.3 Preparació del ciment	21
1.2.4 Viscositat i Porositat.....	22
1.2.5 Ancoratge	23
1.3 CIMENT OSSI AMB ANTIBIÒTIC	23
1.3.1 Elecció d'antibiòtic i dosis	25
1.3.2 Característiques mecàniques ciment amb antibiòtic (ALBC).....	27
1.3.3 Ús de l'ALBC en la profilaxi en ATG primària	27
1.3.4 Possibles efectes adversos	28
1.4 INFECCIÓ EN L'ARTROPLASTIA TOTAL DE GENOLL	29
1.4.1 Epidemiologia	31
1.4.2 Definició i diagnòstic de PJI	31
1.4.3 Classificació	33
1.4.4 Clínica.....	34
1.4.5 Microbiologia.....	34
1.4.6 Tractament.....	35
1.4.7 Prevenció de la infecció periprotètica.....	37
2. HIPÒTESI	40
2.1 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	41
3. OBJECTIUS.....	43
4. COMPENDI DE PUBLICACIONS	45
4.1 PUBLICACIÓ 1.....	46
4.2 PUBLICACIÓ 2.....	52
5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS.....	60
6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ	66
6.1 Efecte de l'ALBC sobre la reducció de la taxa d'infecció periprotètica	67
6.2 Efecte de l'ALBC sobre les propietats mecàniques del ciment	72
6.3 Limitacions.....	76
7. CONCLUSIONS	77
8. LÍNIES DE FUTUR.....	79
9. BIBLIOGRAFIA	82
10. ANNEX.....	96
10.1 PUBLICACIÓ SOBRE EL RISC DE REVISIÓ PROTÈTICA SEGONS EL CIMENT OSSI EMPRAT; ANÀLISI DEL REGISTRE CATALÀ D'ARTROPLÀSTIES (RACAT).....	97



RESUM / ABSTRACT

RESUM

La infecció periprotètica (PJI, sigles en anglès de *Prosthetic Joint Infection*) és una de les complicacions més greus en l'artroplàstia total de genoll (ATG), amb un gran impacte en la salut dels pacients. Tot i que el ciment ossi amb antibiòtic (ALBC, sigles en anglès d'*Antibiotic-Loaded Bone Cement*) s'ha proposat com una mesura per prevenir aquestes infeccions, el seu ús continua sent controvertit, principalment per la manca de consens sobre la seva eficàcia clínica i els seus possibles efectes negatius en les propietats mecàniques del ciment.

Aquesta tesi té com a objectiu principal avaluar si l'ús d'ALBC redueix la taxa d'infeccions en ATG primàries a llarg termini. Com a objectius secundaris s'analitzen si l'ús d'ALBC afecta la intrusió radiològica en teixit ossi i avaluar el seu impacte en les propietats mecàniques de la fixació protètica.

La tesis es basa en dues investigacions clíniques:

1. Primer estudi: Estudi prospectiu aleatoritzat amb 2.893 ATG realitzades entre 2005 i 2010, on es compara la incidència de PJI entre pacients on s'utilitza ciment sense antibiòtics i ALBC (combinació d'eritromicina i colistina). Amb un seguiment mitjà de 8,7 anys, no es van trobar diferències significatives en la taxa d'infeccions entre ambdós grups.
2. Segon estudi: Estudi prospectiu aleatoritzat amb 80 pacients intervinguts d'ATG primària, on es compara la intrusió radiològica del ciment entre pacients on s'utilitza ciment sense antibiòtics i ALBC. Els resultats mostren que la intrusió mitjana és equivalent en ambdós grups, tant en fèmur com en tibia.

En conclusió, tot i que s'ha demostrat que l'addició d'antibiòtics al ciment no afecta la seva interdigitació en el teixit ossi, garantint una fixació sòlida i fiable de l'implant, no ha mostrat una reducció significativa en la incidència d'infeccions periprotètiques en l'artroplàstia total de genoll. Això suggereix que l'ús rutinari de ciment impregnat amb colistina i eritromicina en ATG primàries podria no estar justificat, i requereix una reavaluació crítica del seu paper en la pràctica clínica.

ABSTRACT

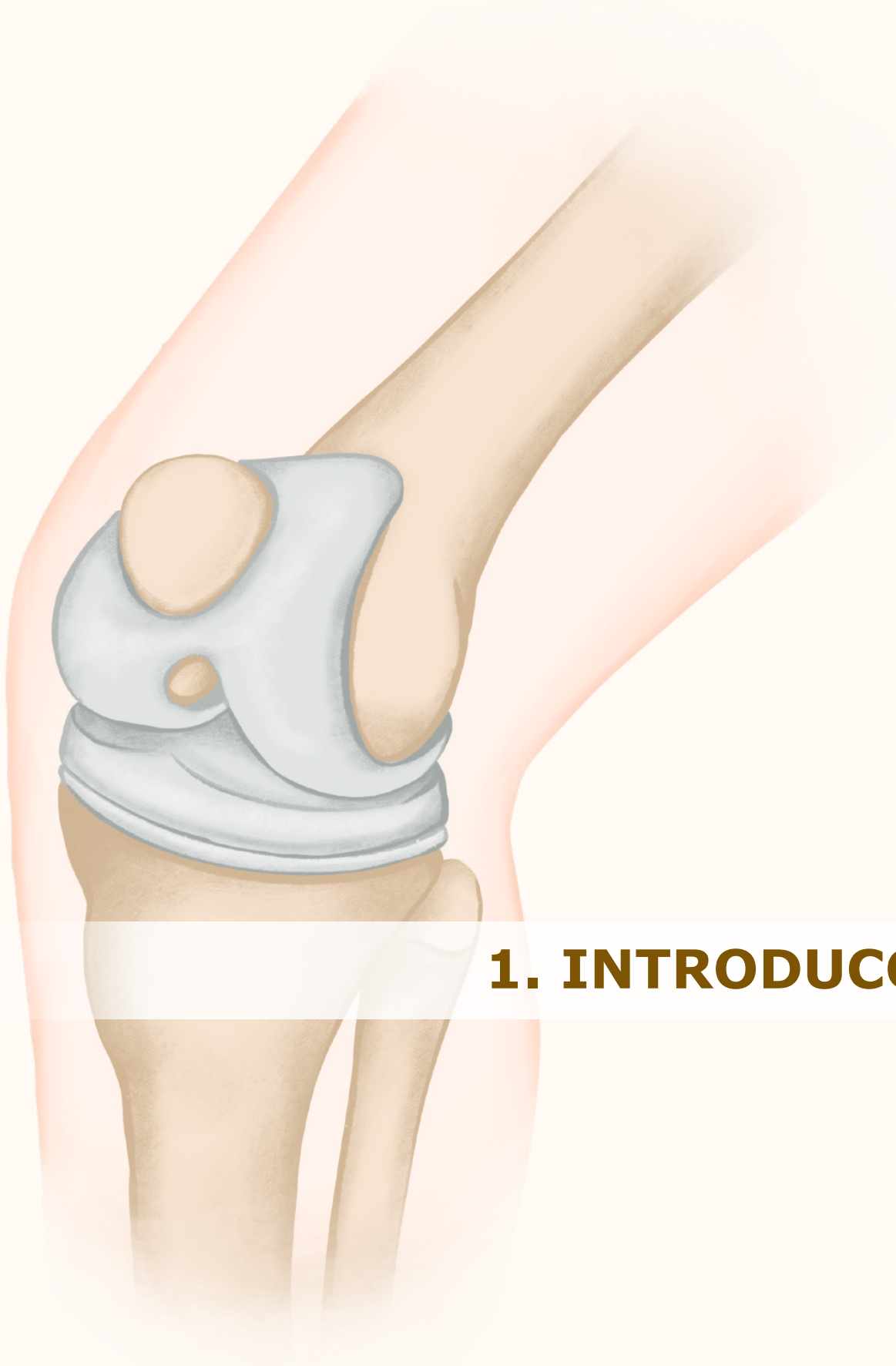
Periprosthetic Joint Infection (PJI) is one of the most severe complications associated with primary total knee arthroplasty (TKA), having a significant impact on patients' health. Although antibiotic-loaded bone cement (ALBC) has been proposed as a preventive measure against these infections, its use remains controversial, primarily due to the lack of consensus on its clinical effectiveness and its potential negative effects on the mechanical properties of the cement, which could compromise prosthetic fixation and long-term durability.

The primary objective of this thesis is to evaluate whether ALBC reduces the infection rate in primary TKAs in long-term follow-up. Secondary objectives include determining whether the use of ALBC affects radiological bone intrusion and evaluating its impact on the mechanical properties of the cement and prosthetic fixation.

The thesis is based on two clinical investigations:

1. First study: A prospective randomized study involving 2,893 TKAs performed between 2005 and 2010, comparing the incidence of PJI between patients using cement without antibiotics and those with ALBC (erythromycin and colistin-loaded cement). With an average follow-up of 8.7 years, no significant differences were found in infection rates between the two groups.
2. Second study: A prospective randomized study including 80 consecutive patients, comparing the radiological intrusion of cement in TKA between groups using cement without antibiotics and with ALBC. The results showed that the average intrusion was equivalent in both groups, in both femur and tibia.

In conclusion, although it has been demonstrated that the addition of antibiotics to the cement does not affect interdigitation into bone tissue, ensuring a solid and reliable fixation of the implant, its use was not associated with a significant reduction in the incidence of periprosthetic joint infections in primary TKA. This suggests that the routine use of erythromycin and colistin-loaded cement in primary TKA may not be justified, highlighting the need for a critical reevaluation of its role in clinical practice.



1. INTRODUCCIÓ

1.1 ARTROSI I ARTROPLÀSTIA TOTAL DE GENOLL

L'artrosi de genoll, també coneguda com gonartrosi, és una patologia degenerativa multifactorial que es caracteritza pel deteriorament progressiu del cartílag articular del genoll (articulació femorotibial i femoropatelar). Aquesta condició comporta un empitjorament funcional progressiu acompanyat de dolor, deformitat de l'extremitat i disminució de la capacitat de deambulació (1).

L'artroplàstia total de genoll (ATG) es considera el tractament més eficaç per aquells pacients que pateixen dolor sever i limitació funcional quan les mesures conservadores han estat esgotades. L'objectiu principal és alleujar el dolor, restaurar l'alineació, l'estabilitat i balanç articular del genoll, millorant així la mobilitat i la qualitat de vida del pacient (2).

Avui en dia, la implantació de l'ATG està augmentant a un ritme elevat a causa d'una població cada cop més longeva i amb més demanda funcional, sent un dels procediments ortopèdics més realitzats a nivell mundial. Es preveu que als Estats Units el nombre augmenti de manera considerable (1,26 milions de procediments) l'any 2030 (3).

L'èxit de l'ATG ha estat ben documentat, amb altes taxes de satisfacció, excel·lents resultats funcionals i una supervivència dels implants superior al 90% entre 10 i 15 anys (4,5). Aquests resultats depenen de diversos factors, com ara la selecció del pacient, la tècnica quirúrgica, el disseny de l'implant i la rehabilitació postoperatòria. Malgrat això, anualment es realitzen un nombre no menyspreable de revisions protètiques que, a més de representar una despesa significativa per al sistema sanitari, impliquen una càrrega física i emocional per als pacients, acompanyat habitualment de pitjors resultats funcionals.

A Catalunya, durant el període 2016-2020, es van dur a terme més de 10.000 artroplàsties primàries de genoll anuals. D'aquestes, un 13% van requerir algun procediment de revisió (6).

1.1.1 Diferents tipus d'implants

Des dels seus inicis als anys 70, els implants han anat evolucionant ràpidament amb l'objectiu de millorar les seves prestacions i donar millors resultats funcionals. Avui en dia, existeixen diferents tipus de models protètics. En primer lloc, distingim dos grans tipus segons el grau de constricció que es vol emprar; les constrenyides i no constrenyides. La selecció d'un model o altre vindrà determinat en gran part per l'estat i conservació de les estructures òssies i lligamentoses que donen estabilitat al genoll. Les més freqüentment utilitzades són les ATG no constrenyides, de les quals se'n diferencien dos tipus: les que disposen d'un sistema de preservació del lligament encreuat posterior (*CR o cruciate-retaining*), o les que opten per la substitució d'aquest lligament (*PS o posterior stabilized*). En els darrers anys ha sorgit un tercer model dins les no constrenyides, l'anomenat ultracongruent. Aquest model, mitjançant la geometria del polietilè, aporta una alta congruència entre implant femoral i tibial permetent la substitució del lligament encreuat posterior. Per altra banda, els models constrenyits són models més complexos i exigents, reservats per pacients amb grans deformitats o lesions lligamentoses severes on preveiem que serà necessari el sacrifici de major estoc ossi i, per contra, serà difícil aconseguir una adequada estabilitat de l'implant (7).

Un altre aspecte que varia en els diferents models és el mètode de fixació i la capacitat d'osteointegració en el teixit ossi subjacent. En aquest sentit, es poden classificar en dos grans grups: les pròtesis cimentades i les no cimentades.

Tot i que avui en dia les pròtesis no cimentades estan guanyant un interès creixent (8), l'ús de ciment ossi per la fixació protètica segueix sent el patró d'or (9). Aquest tipus ha demostrat una fiabilitat i durabilitat excel·lents al llarg de dècades d'ús clínic, oferint una fixació estable i immediata, amb una supervivència del 90% a 10 i 15 anys (4,5) i del 85% als 21 anys (10). A Catalunya el nombre de pròtesis no cimentades implantades es marginal, trobant-se al voltant de l'1% (6).

Els models no cimentats han augmentat el seu ús en els darrers anys a causa del seu potencial per afavorir una millor osteointegració en pacients joves

amb bona qualitat òssia, aconseguint adequades taxes de supervivència (11). Aquestes pròtesis estan dissenyades amb superfícies rugoses o poroses que promouen el creixement ossi al voltant de l'implant. En pacients obesos mòrbids ($IMC \geq 40$) també s'ha vist una major supervivència, permetent una fixació més estable (12).

L'any 2009, es va publicar una metaanàlisi que comparava els resultats de les ATG cimentades i no cimentades (13). Aquesta incloïa una revisió de 15 estudis, tant assajos clínics aleatoritzats com estudis observacionals. Tot i que no hi havia diferències significatives en els resultats funcionals entre grups, la taxa de supervivència de la fixació sense ciment era més baixa. No obstant això, amb el desenvolupament de nous models protètics no cimentats, estudis recents han mostrat una taxa de supervivència similar en seguiments a curt i mitjà termini. Per tant, és necessari i rellevant esperar a obtenir dades de seguiment a més llarg termini per valorar els resultats (9,14,15).

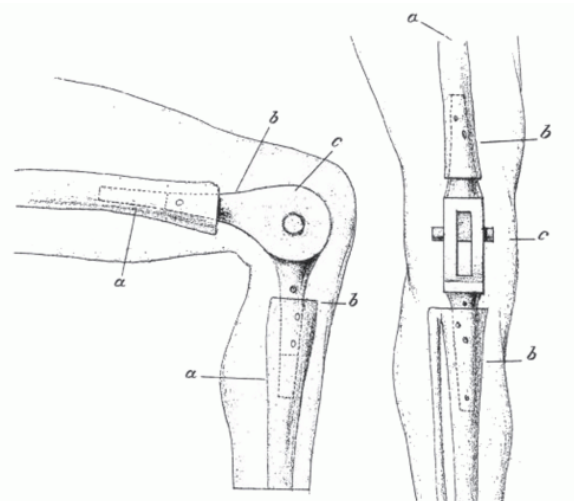
1.2 FIXACIÓ CIMENTADA DE LA PRÒTESI TOTAL DE GENOLL

1.2.1 Historia del ciment ossi

Els ciments ossis són substàncies emprades tant per a la fixació protètica com per a la reparació de zones amb teixit ossi danyat. En l'àmbit mèdic, l'ús d'un ciment compost de guix i colofònia es va registrar per primera vegada l'any 1890, quan Themistokles Gluck el va utilitzar per fixar una pròtesi total de genoll fabricada d'ívor (Figura 1) (16).



(a)



(b)

Figura 1. a) Themistokles Gluck (1853-1942) va dissenyar i implantar la primera pròtesi total de genoll fabricada de material d'ívor en una nena de 17 anys diagnosticada de tuberculosi amb gran afectació articular; (b) il·lustracions de les articulacions suggerides per Gluck (17). Imatges reproduïdes amb permís de Clinical Orthopaedics and Related Research (Wolters Kluwer Health, Inc.).

L'era dels ciments ossis moderns de polimetilmetacrilat (PMMA) es remunta a la patent de Degussa i Kulzer (1943), que descriu el mecanisme de polimerització del metilmetacrilat (MMA) a temperatura ambient.

El MMA és un èster de l'àcid metacrílic, estudiat intensament des del segon quart del segle XX. L'any 1928, la companyia Röhm i Haas va desenvolupar una tècnica per la seva síntesi a gran escala, patentant la marca Plexiglas® l'any 1933. En el sector industrial, aquest material es va començar a utilitzar com alternativa al vidre gràcies a la seva major resistència als impactes i menor densitat. Durant la Segona Guerra Mundial, es va emprar en la fabricació de vidres de seguretat acrílics. Els pilots d'avions ferits per fragments de vidre de PMMA van presentar una evolució clínica més favorable i menys complicacions que aquells ferits per vidres convencionals, demostrant així l'alt grau de compatibilitat del PMMA amb els teixits humans.

L'any 1936, la companyia Kulzer va descobrir que la mescla de pols de PMMA triturat i el seu monòmer líquid, escalfada a 100 °C en un motlle de pedra, resultava en una massa que es podia utilitzar per a aplicacions mèdiques. El primer ús clínic es va registrar l'any 1938 en un intent de tancar defectes cranials en micos. Posteriorment, el polímer Paladon® 65 es va utilitzar per tancar defectes cranials en humans, inicialment mitjançant la producció de plaques al laboratori i, més endavant, ajustant el material endurit directament in situ. Més endavant, es va descobrir que la polimerització del MMA podia tenir lloc de manera autònoma a temperatura ambient amb l'addició d'un iniciador a més del peròxid de benzoïl. Aquest avenç va marcar un moment clau, quan les companyies Degussa i Kulzer, mitjançant l'ús d'amines aromàtiques terciàries, van establir un protocol per a la producció química dels ciments ossis de PMMA. Aquests estudis són considerats l'origen dels ciments ossis moderns (18).

Al final de la Segona Guerra Mundial, l'ús pràctic dels estudis de PMMA iniciats per Otto Röhm es van estendre ràpidament. Tot i que la seva base química

era idèntica, les propietats avantatjoses de manipulació de les mescles de polímers de MMA van continuar sent objecte de nombrosos projectes d'investigació. L'any 1951, Sven Kiaer va ser el primer en utilitzar el PMMA com a material d'ancoratge pur, utilitzant-lo per fixar taps de vidre acrílic al cap del fèmur després d'haver eliminat el cartílag (19).

Tot i aquesta primera aplicació, l'ús modern del ciment ossi en ortopèdia s'atribueix àmpliament al cirurgià anglès John Charnley, qui l'any 1958 el va emprar per primera vegada i va ser el dissenyador de les pròtesis totals de maluc cimentades (Figura 2) (20). Durant la dècada de 1970, la Food and Drug Administration (FDA) dels Estats Units va aprovar l'ús del ciment ossi per a la fixació de pròtesis de maluc i genoll, consolidant-ne el paper essencial en les intervencions ortopèdiques.



Figura 2. John Charnley (1911-1982), cirurgià ortopèdic britànic conegut per revolucionar la cirurgia de reemplaçament de maluc amb el desenvolupament de la pròtesi total de maluc cimentada. El seu disseny pioner és considerat un punt d'inflexió en la cirurgia ortopèdica moderna. Imatges reproduïdes amb el permís del Journal of Medical Biography (Sage Publications).

1.2.2 Composició química

El PMMA és un polímer sintètic derivat del metilmetacrilat, format per un monòmer de MMA en estat líquid i un copolímer en pols de MMA-estirè (Figura 3). Es tracta d'un compost biològicament inert que, a més del seu ús com a ciment ossi, té aplicacions en altres àmbits mèdics, com ara la substitució de lents intraoculars a l'ull.

La polimerització del ciment ossi provoca una reacció exotèrmica que pot generar temperatures d'entre 82 i 86 °C (Figura 4). No obstant això, gràcies a la capa fina de ciment, la gran superfície exposada i l'efecte refrigerant de la circulació sanguínia, la temperatura dins del cos es redueix significativament, mantenint-se per sota dels 48 °C (21). Aquesta temperatura és inferior al llindar de desnaturalització de les proteïnes, que es produeix a partir de 56 °C (21). Un cop completada la polimerització, la fixació inicial que ofereix el ciment ossi és excel·lent, permetent suportar càrregues i iniciar exercicis de mobilitat immediatament.

La radiopacitat del ciment ossi és deguda a la presència de nombroses microbombolles de gas, la seva baixa cristallinitat i l'addició de substàncies com el diòxid de zirconi (ZrO_2) o el sulfat de bari (BaSO_4), que el fan radioopac i visible en radiografies.

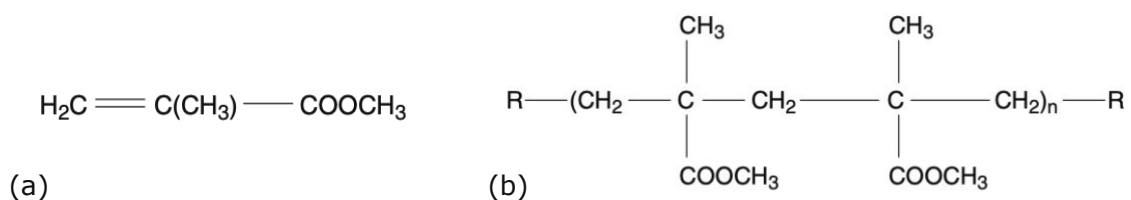


Figura 3. (a) Metilmetacrilat (MMA) i (b) Polimetilmetacrilat (PMMA).

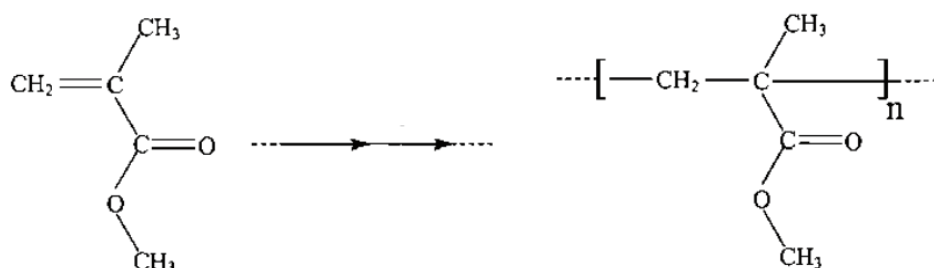


Figura 4. Reacció de polimerització del PMMA (22). Imatges reproduïdes amb el permís de la revista Materials (MPID).

1.2.3 Preparació del ciment

La majoria dels ciments ossis disponibles comercialment consten de dues parts: un paquet que conté pols de PMMA amb un iniciador, i una ampolla amb líquid de MMA monomèric, que inclou un accelerador i un inhibidor (Figura 5).

Per preparar el ciment ossi, es talla la bossa que conté la pols i el contingut es diposita en un bol estèril. A continuació, s'obre l'ampolla i es vessa el líquid sobre la pols, barrejant-ho fins a obtenir una massa homogènia, procés que sol durar entre 1 i 3 minuts.

La polimerització s'inicia amb la descomposició de la molècula iniciadora, que habitualment és peròxid de benzoil. Aquesta reacció s'activa amb l'addició d'un accelerador, com ara la N,N-dimetil-4-toluidina (DMPT). Durant el procés de mescla, la pols de PMMA es dissol parcialment en el monòmer líquid, formant una nova matriu polimèrica (21). La mescla resultant adquireix rigidesa en pocs minuts, oferint temps suficient perquè el cirurgià pugui aplicar la massa in situ per a la fixació primària de la pròtesi articular. Després de la seva aplicació, el ciment ossi s'endureix ràpidament mitjançant una reacció exotèrmica.

A la majoria de quiròfans s'utilitzen sistemes de preparació al buit o per centrifugació per tal d'eliminar les bombolles de gas generades durant el procés de polimerització i reduir la porositat de la massa del ciment.



(a)



(b)

Figura 5. (a) Components per la preparació de ciment ossi: pols de PMMA i ampolla amb líquid de MMA monomèric; (b) Sistema de preparació al buit. Imatges reproduïdes amb el permís de Heraus Medical®.

1.2.4 Viscositat i Porositat

La viscositat és un paràmetre molt important en el ciment ossi, ja que afecta tant la seva maniobrabilitat com la penetració òptima en l'os esponjós abans que s'endureixi. Per obtenir una bona intrusió a les trabècules òssies, el ciment ha de tenir una viscositat adequada. Una viscositat massa baixa pot provocar que la pressió sanguínia expulsi el ciment de la cavitat òssia, formant làmines de sang dins del ciment. Per contra, una viscositat massa alta dificulta l'ompliment de la cavitat i impedeix una correcta penetració trabecular. L'objectiu és assolir una viscositat prou alta per evitar que el ciment es barregi amb sang o parts toves però prou baixa per garantir una penetració òptima.

Els ciments ossis comercials classifiquen la seva viscositat en alta, mitjana o baixa. Els ciments d'alta viscositat solen tenir una consistència pastosa, amb una fase d'humectació curta i una pèrdua ràpida d'adhesivitat. La seva fase de treball és llarga, amb una viscositat que es manté estable fins al final, quan augmenta lentament. Els ciments de baixa viscositat, en canvi, presenten una consistència similar a la d'un oli viscós, amb una fase líquida prolongada i una viscositat que augmenta ràpidament durant la fase de treball, passant a ser pastosos i endurint-se ràpidament. Els ciments de viscositat mitjana combinen característiques d'ambdós tipus: tenen una fase líquida llarga, similar als de baixa viscositat, però perden l'adhesivitat ràpidament, com els d'alta viscositat. Durant la fase de treball, la viscositat augmenta de manera gradual i contínua.

Els estudis han demostrat que els ciments ossis d'alta viscositat ofereixen una menor incidència de revisions i d'afluixament asèptic en les artroplasties totals de maluc (23,24). Tanmateix, en el cas de l'ATG encara no es disposa d'una evidència suficient que permeti arribar a conclusions definitives sobre aquest aspecte.

Un altre aspecte crític en el rendiment dels ciments ossis és la seva porositat, la qual pot comprometre l'estabilitat i la durabilitat de l'artroplàstia. Aquests porus actuen com a concentradors d'estrès, generant punts de fissuració que el fan susceptible a fractures per fatiga. Es classifiquen en macroporus (≥ 1 mm de diàmetre) i microporus (0,1-1 mm de diàmetre). El consens actual és que s'ha de minimitzar tant el nombre com la mida dels porus (25).

La formació d'aquests porus pot tenir múltiples fonts: l'aire envoltant el monòmer líquid o la pols, l'atrapament d'aire durant la fase d'humectació, el procés de mescla, l'evaporació del monòmer volàtil o l'atrapament d'aire durant la transferència del ciment a la xeringa o pistola. Durant la reacció de polimerització l'increment de temperatura també pot causar la formació de bombolles d'aire, les quals algunes poden quedar atrapades, contribuint a la porositat del ciment (25).

En resum, un augment de la porositat redueix les propietats mecàniques del ciment ossi. No obstant això, també s'ha documentat que la presència de porus incrementa la capacitat del ciment per alliberar molècules d'antibiòtic (18).

1.2.5 Ancoratge

Els ciments ossis no formen enllaços químics entre l'implant metàl·lic i l'os. Per tant en aquest sentit, no actuen com a adhesius. La seva funció consisteix a fixar la pròtesi a la zona desitjada mitjançant un bloqueig mecànic entre l'implant i l'os, transferint la càrrega entre ambdós. El ciment ossi penetra en les irregularitats microscòpiques de la cavitat òssia, proporcionant una unió mecànica sòlida amb el teixit ossi. Així, la resistència de la interfase ciment-os depèn principalment de la quantitat d'interdigitació entre aquests dos elements (21). Des del punt de vista biomecànic, la resistència de la interfase ciment-os és considerablement més alta quan la càrrega es produeix en cisallament en lloc de tracció (26).

Aquesta unió es basa en el fenomen conegut com a estrès circumferencial, generat per la contracció de la massa de ciment durant el procés de refredament. Aquest estrès comprimeix fortament l'implant metàl·lic, creant una unió segura amb el ciment ossi endurit. Per augmentar aquesta unió, sovint es recobreixen els implants amb determinats productes químics o es tracten les superfícies amb materials formadors d'enllaços.

1.3 CIMENT OSSI AMB ANTIBIÒTIC

Des de que l'ús del ciment ossi amb antibiòtic (conegut per les sigles en anglès *Antibiotic-Loaded Bone Cement*, ALBC) va ser introduït per Buchholz i Engelbrecht l'any 1970 amb l'addició de gentamicina i la demostració de

l'eficàcia del PMMA com a vehicle per a l'administració tòpica d'antibiòtics, aquesta tècnica s'ha convertit en una pràctica àmpliament utilitzada en cirurgia de revisió d'artroplasties de genoll, tant en casos d'infecció com en revisions asèptiques.

El professor H.W. Buchholz va iniciar les primeres investigacions sobre la incorporació d'antibiòtics en el ciment ossi a finals dels anys 60, utilitzant el ciment ossi Palacos R® (gentamicina) com a base dels seus estudis (27). En els seus treballs, va examinar en profunditat les propietats físiques, químiques i mecàniques del ciment ossi modificat, en col·laboració amb el seu company microbiòleg, el doctor H. Engelbrecht, per tal de demostrar l'efecte antibacterià del nou compost (28).

Sir J. Charnley, una figura molt destacada del Regne Unit en el camp de l'ortopèdia i considerat el pare de la pròtesi cimentada, es va mostrar inicialment escèptic sobre la viabilitat de la càrrega d'antibiòtics en el ciment ossi i sobre la capacitat d'elució dels fàrmacs. Això es va posar de manifest en una carta adreçada a Buchholz, on afirmava el següent: "Estimadíssim Buchholz, res no surt d'una pedra". No obstant això, un seguit d'investigacions realitzades a Alemanya en el laboratori del fabricant de ciment van abordar aquestes preocupacions (29).

L'any 1970, Buchholz i Engelbrecht van publicar resultats innovadors que evidenciaven els llargs temps d'elució de diversos antibiòtics en el ciment ossi, aportant dades sòlides que validaven aquesta estratègia terapèutica (27). Aquest descobriment va establir les bases per a l'ús clínic d'ALBC en la prevenció i el tractament d'infeccions periprotètiques.

En l'actualitat, les característiques d'elució dels antibiòtics del ciment ossi de PMMA són àmpliament conegudes i acceptades a escala internacional. Tanmateix, no va ser fins a l'any 2003 que el producte Simplex P® amb tobramicina es va convertir en el primer ciment ossi impregnat amb antibiòtic aprovat per l'Administració d'Aliments i Medicaments dels Estats Units (FDA), marcant un moment clau en la història de la teràpia antimicrobiana en ortopèdia.

Quan l'ALBC entra en contacte amb un fluid, l'alliberament inicial d'antibiòtic és principalment un fenomen superficial. Posteriorment, l'alliberament

sostingut durant els dies següents es produeix per difusió massiva. Algunes investigacions indiquen que la major part s'allibera durant les primeres 72 hores, fet que resulta efectiu contra la majoria dels microorganismes responsables de les infeccions periprotètiques (30). Tot i això, altres estudis conclouen que aquesta alliberació resulta més prolongada en el temps.

Per exemple, Fletcher et al. (31) van trobar concentracions de gentamicina en el líquid sinovial de 13 pacients fins a 15 anys després de la cirurgia, sense trobar una relació entre els nivells d'antibiòtic i el temps d'implantació de la pròtesi, demostrant així que el mantell de ciment pot alliberar nivells substancials d'antibiòtics molts anys després de la seva implantació. Aquest fet s'atribueix a que l'antibiòtic en capes profundes del ciment es pot alliberar progressivament quan es produeixen petites fractures en aquest (32).

Des del punt de vista farmacocinètic, l'ALBC proporciona una alta concentració local d'antibiòtic, cosa que és difícil d'aconseguir quan els antibiòtics s'administren per via intravenosa. En aquest sentit, Hendricks et al. (33) van trobar que les concentracions de gentamicina dins de l'espai entre l'os i la pròtesi durant les 2 hores posteriors a la cirurgia eren aproximadament 1.000 vegades superiors a la concentració mínima inhibidora per a estafilococs.

1.3.1 Elecció d'antibiòtic i dosis

L'elecció de l'antibiòtic és un factor clau. Les propietats ideals que ha de presentar en aquest context inclouen: un ampli espectre enfront diferents microorganismes, una baixa unió a proteïnes que permeti mantenir una alta concentració d'antibiòtic actiu en la zona d'infecció, un baix risc de reaccions al·lèrgiques, baixa toxicitat per evitar efectes adversos en els teixits sans, una alta solubilitat en aigua per facilitar la difusió de l'antibiòtic, estabilitat tèrmica per resistir les temperatures generades durant la polimerització del ciment sense perdre efectivitat i estabilitat química per mantenir l'activitat antimicrobiana prolongada (Taula 1) (34).

Propietats ideals d'ALBC
Ampli espectre antibacterià
Baix percentatge de bacteris resistents
Baixa unió a proteïnes
Baix risc de reaccions al·lèrgiques
Baixa toxicitat
Alta solubilitat en aigua
Estabilitat tèrmica
Estabilitat química

Taula 1. Propietats ideals de l'antibiòtic utilitzat en el ciment ossi.

Els antibiòtics més freqüentment utilitzats en aquest context de prevenció de la infecció són la gentamicina i la tobramicina, aminoglucòsids amb un ampli espectre tant contra bacteris grampositius com gramnegatius. La vancomicina és un glicopèptid també freqüentment utilitzat que actua principalment contra bacteris grampositius, sent d'elecció en infeccions per *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* resistent a la meticil·lina. Perquè un antibiòtic sigui efectiu ha de proporcionar una concentració local capaç de superar el llindar de sensibilitat del patogen i mantenir aquesta concentració les primeres setmanes, evitant així la selecció de resistències bacterianes.

Els aminoglucòsids presenten una acció antimicrobiana concentració dependent, fet que significa que un augment de la dosi d'antibiòtics afegits al ciment incrementa l'eficàcia antibacteriana (35,36). A més, l'alliberament d'antibiòtics també presenta una correlació positiva amb la quantitat afegida al ciment (18).

Diversos estudis han evidenciat que la dispensació d'antibiòtics varia significativament en funció del tipus de ciment ossi utilitzat. En el cas de la gentamicina, s'ha observat que el seu alliberament és considerablement més efectiu quan s'utilitza el ciment Palacos® (Heraeus) en comparació amb el Simplex® (Stryker) (37). De manera similar, l'elució de la vancomicina també presenta diferències depenent del ciment emprat, sent el CMW1® (DePuySynthes) el que mostra una taxa d'alliberament més elevada en comparació amb el Palacos-R® (Heraeus) i el Simplex-P® (Stryker) (38). Tot això s'ha de tenir en compte a l'hora de l'elecció del tipus de ciment segons

l'antibiòtic que es pretengui utilitzar, coneixent les necessitats específiques de cada cas.

1.3.2 Característiques mecàniques ciment amb antibiòtic (ALBC)

Diversos estudis han suggerit que l'addició d'antibiòtics al ciment ossi pot modificar les seves propietats mecàniques, com ara la resistència a la tracció, a la compressió i al cisallament (39). Els mecanismes proposats per explicar aquestes alteracions inclouen, principalment, la interferència en el procés de polimerització del PMMA, ja que els antibiòtics poden actuar com a captadors de radicals lliures, debilitant així la formació de cadenes polimèriques i augmentant la formació de porositat. En aquest cas, els antibiòtics poden formar agregats dins la matriu del ciment i, després de l'alliberament del fàrmac, deixar buits que poden actuar com a punts crítics d'inici de fractures, compromentent la resistència mecànica del material i contribuint a l'afluixament protètic precoç.

Tot i aquestes hipòtesis, els resultats publicats en la literatura científica són sovint contradictoris. Aquesta disparitat es deu, en gran mesura, a la manca d'estandardització en els estudis, que inclou diferències en la composició del ciment, el tipus d'antibiòtic emprat i les concentracions afegides. Per exemple, alguns estudis han documentat una reducció significativa de la resistència mecànica quan s'utilitzen antibiòtics a altes concentracions (40). En canvi, altres investigacions no han detectat efectes negatius que afectin a les propietats mecàniques del ciment (35).

A més, altres factors com la tècnica de mescla (manual o mecànica), les condicions d'aplicació (temperatura i humitat) i la presència d'additius addicionals poden influir significativament en els resultats (41).

Aquesta manca d'homogeneïtat metodològica complica la formulació de conclusions definitives sobre l'impacte de l'ALBC en les propietats mecàniques del ciment ossi.

1.3.3 Ús de l'ALBC en la profilaxi en ATG primària

L'ús de ciment amb antibiòtic està àmpliament acceptat com una estratègia terapèutica en cirurgia de revisió protètica de genoll, especialment per al

major risc d'infecció postoperatòria que comporta aquest tipus d'intervencions. En aquest context, l'ALBC ha demostrat ser una eina efectiva per reduir la incidència d'infeccions periprotètiques i actualment es considerat un estàndard en aquest tipus d'intervencions (42).

Tanmateix, el seu ús profilàctic en ATG primària resulta controvertit. D'aquesta manera, observem que la seva aplicació presenta una notable variabilitat geogràfica, reflectint diferències en les recomanacions de les guies clíniques, en les polítiques sanitàries i en les preferències dels cirurgians.

En algunes regions, com el Regne Unit (43), Noruega (44, 45) i Suècia (46), més del 90% dels cirurgians ortopèdics utilitzen ALBC de manera rutinària en l'ATG primària. En canvi, en altres països com els Estats Units (47,48), Espanya, Polònia o Rússia (49), el seu ús és significativament inferior.

L'evidència publicada fins al moment no és concloent. Dades provinents del registre finlandès suggereixen una menor incidència d'infeccions periprotètiques en ATG quan s'utilitza ciment amb antibiòtics (50). Tanmateix, altres registres no han trobat resultats consistents amb aquesta afirmació (51).

1.3.4 Possibles efectes adversos

Risc de toxicitat

Diversos estudis experimentals han examinat els possibles efectes adversos d'alguns antibiòtics sobre els osteoblasts, identificant nivells reduïts de fosfatases alcalines en sèrum (52). Malgrat això, és poc probable que les concentracions necessàries per induir aquesta toxicitat es donin quan l'ALBC s'aplica *in vivo* en baixes dosis amb finalitats profilàctiques.

Pel que fa al risc de nefrotoxicitat, s'ha demostrat que l'alliberament local d'antibiòtics a través del ciment ossi presenta un risc significativament més baix en comparació amb l'administració sistèmica (53). Aquest risc es considera irrellevant quan s'utilitzen baixes dosis (54). En els casos reportats d'insuficiència renal aguda, aquests han estat associats a l'ús d'espaiadors d'ALBC en artroplasties infectades, on les dosis d'antibiòtic solen ser més elevades (37). Per contra, en l'ús profilàctic per a la fixació primària, el risc de nefrotoxicitat és pràcticament inexistent, ja que tant la dosi d'antibiòtic com la quantitat de ciment utilitzada són significativament inferiors.

Resistències

En l'actualitat, l'aparició d'organismes multiresistents als diferents antibiòtics utilitzats és un fenomen en augment i representa una de les principals preocupacions en la medicina del segle XXI. Tot i això, no existeixen evidències concloents que associïn de manera directa el desenvolupament de resistència bacteriana amb l'ús rutinari d'ALBC en les artroplasties primàries. No obstant, algunes dades suggereixen que l'ús d'ALBC podria contribuir a la selecció de soques bacterianes resistents. En estudis *in vitro*, s'ha observat que fins al voltant del 10% de l'antibiòtic contingut en l'ALBC s'allibera de manera ràpida immediatament després de la intervenció quirúrgica (55). Aquesta alliberació inicial és seguida per una segregació prolongada a dosis subinhibidores, que poden no ser suficients per erradicar completament la infecció però sí afavorir la selecció de soques resistents.

L'exposició prolongada a concentracions subinhibidores ha demostrat afavorir el desenvolupament de resistències en diverses espècies bacterianes. En particular, s'ha documentat que l'ús de ciment amb gentamicina s'associa amb l'aparició de soques resistents com l'*Staphylococcus coagulasa-negativus* (56). En aquest sentit, l'estudi de Josefsson et al. (57) revela que en el 88% dels pacients amb infeccions postoperatòries en artroplastia primària de maluc després d'haver rebut ciment amb gentamicina es van aïllar bacteris resistents a aquest antibiòtic. Així mateix, s'ha observat que les taxes de resistència als aminoglucòsids són més altes quan s'utilitzen espaiadors d'antibiòtics com a primer temps en la revisió d'artroplasties, posant de manifest el risc real de la selecció de soques resistents (37).

Per contra, altres estudis ofereixen una perspectiva diferent. En una àmplia cohort de pacients, Hansen et al. (58) van concloure que la introducció rutinària de ciments amb antibiòtic en les ATG primàries no va comportar un canvi significatiu en el perfil dels patògens infecciosos ni un increment de la resistència als antibiòtics.

1.4 INFECCIÓ EN L'ARTROPLASTIA TOTAL DE GENOLL

Dins de les complicacions i causes de revisió en l'ATG, la infecció periprotètica (PJI, per les seves sigles en anglès *Periprosthetic Joint Infection*) és una de les complicacions més greus i de més difícil tractament. Actualment, estudis

recents situen la PJI com la principal causa de revisió en l'ATG (3,59). Aquest fet subratlla encara més la importància de les estratègies de prevenció per evitar aquesta greu complicació.

La capacitat dels microorganismes de créixer i persistir en el teixit necròtic i en la superfície protètica es deu a la formació de biofilm, el qual constitueix un mecanisme fonamental de supervivència. Aquest mecanisme els permet resistir diversos factors ambientals, incloent-hi l'acció de cèl·lules del sistema immunitari i antibiòtics. Un cop els microorganismes entren en contacte amb la pròtesi, s'adhereixen immediatament a la seva superfície. Durant les primeres hores després de l'adhesió, la proliferació cel·lular en múltiples capes, junt amb les interaccions entre cèl·lules, afavoreix la formació de microcolònies i l'inici del creixement del biofilm (60).

Els biofilms madurs es desenvolupen aproximadament en unes quatre setmanes i es caracteritzen per ser comunitats tridimensionals complexes. En aquestes comunitats, microorganismes d'una o diverses espècies coexisteixen dins d'una matriu extracel·lular altament hidratada i autogenerada, que els proporciona una protecció efectiva contra el sistema immunitari i agents externs. Tot això fa que el tractament de la PJI sigui un desafiament significatiu, sent necessari en la majoria de casos la retirada i substitució protètica (Figura 6) (61).

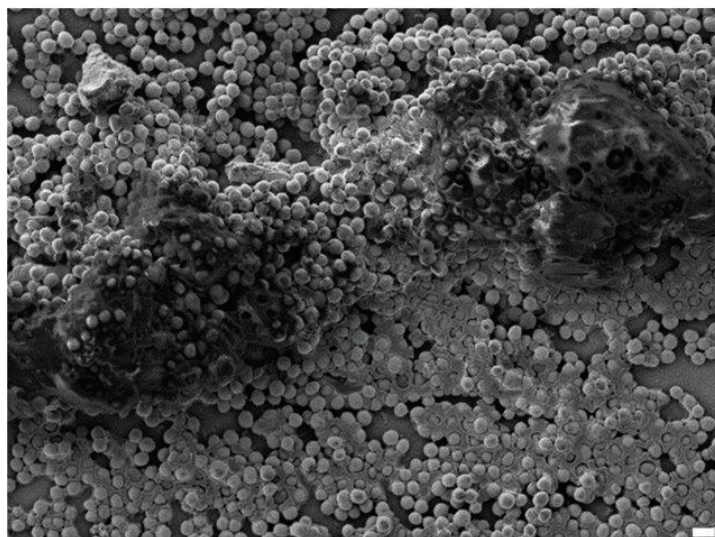


Figura 6. Adquisició de microscòpia electrònica d'un biofilm de *S. aureus* in vitro. Escala = 1 μm (62). Imatge reproduïda amb permís de la revista Antibiotics (MPID).

1.4.1 Epidemiologia

La incidència de PJI en ATG primàries varia segons la població analitzada, situant-se al voltant del 2-3% (63,64). A Catalunya, durant el període 2016-2020, es van dur a terme anualment més de 10.000 ATG, amb un 4% de revisions atribuïdes a causes infeccioses (6).

Kurtz et al. (3) van projectar que la demanda d'artroplasties primàries de genoll creixeran un 673% als Estats Units entre 2005 i 2030, passant de 450.000 intervencions el 2005 a 3,48 milions el 2030. Aquest increment implica que fins a 69.000 pacients podrien requerir tractament per infeccions periprotètiques de genoll cada any.

1.4.2 Definició i diagnòstic de PJI

La definició sobre la PJI ha anat evolucionant al llarg dels anys. Un dels primers a definir-la i establir uns criteris diagnòstics va ser Zimmerli l'any 2004 (65) (Taula 2). L'any 2011 la Musculoskeletal Infection Society (MSIS) va proposar una primera definició (66), que posteriorment va ser modificada i subjecta a un consens internacional (*International Consensus on Musculoskeletal Infection, ICM*) l'any 2013 (67). Aquell mateix any la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) va establir unes guies clíniques per al seu diagnòstic (68). Més recentment, es va establir una nova definició validada en una cohort de pacients, la qual va ser discutida l'any 2018 en un nou ICM (69), però aquesta no va ser avalada per la MSIS ni per la *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS). En aquest sentit, cap d'aquestes definicions ha aconseguit consolidar-se com l'estàndard de referència en la pràctica clínica.

CRITERIS DIAGNÒSTICS de PJI segons Zimmerli

Presència de tracte fistulós

Secreció purulenta activa

Líquid sinovial: ≥ 1.700 PMN/mm³ o $> 65\%$ PMN

≥ 2 cultius positius (de 3 mostres de teixit intraoperatori)

Estudis histopatològics: ≥ 5 PMN per camp

Taula 2. Criteris diagnòstics de PJI segons Zimmerli (64).

L'any 2021, la EBJIS va presentar els resultats d'un projecte conjunt amb el suport de la MSIS i del grup d'estudi d'infeccions associades a implants de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID). Aquesta col·laboració va donar lloc a una nova definició de PJI estructurada en tres nivells: infecció improbable, infecció probable i infecció confirmada. Aquesta classificació pretén oferir informació útil i precisa per a la presa de decisions clíniques, adaptada a cada situació particular (70) (Taula 3).

En el cas d'una infecció confirmada, una prova diagnòstica positiva i d'alta especificitat és suficient per establir la presència d'una infecció. D'altra banda, per concloure que una infecció és improbable, no ha d'existir cap prova positiva que suggereixi o confirmi la infecció. Entre aquests dos extrems, es troba el grup d'infecció probable. Aquest grup està destinat a aquells pacients que presenten algunes proves diagnòstiques positives (com signes clínics, nivells elevats de biomarcadors o resultats d'imatges), però que no són suficients per confirmar definitivament la infecció. Això pot incloure pacients amb infeccions de baix grau que podrien passar desapercebudes en les definicions clàssiques, que sovint es basen en criteris més rígids. Aquest grup indica que hi ha un risc significatiu de presència d'infecció i que caldrien investigacions més detallades. No obstant això, la presència d'una sola prova positiva no és suficient per concloure el diagnòstic de PJI. Aquesta nova definició ofereix una visió més matisada de la infecció periprotètica, aportant flexibilitat en el diagnòstic i permetent una millor adaptació a casos amb presentacions més subtils o atípiques.

Criteris	Infecció poc probable (tot negatiu)	Infecció probable (dues troballes positives)	Infecció confirmada (qualsevol troballa positiva)
Avaluació clínica i analítica			
Manifestacions clíniques	Raó alternativa clara per a la disfunció de la pròtesi (p. ex., fractura, malposició, tumor)	1) Signes radiològics d'afluixament dins dels primers cinc anys després de la implantació 2) Història de problemes de cicatrització prèvia 3) Història recent de febre o bacterièmia	Fístula amb evidència de comunicació amb l'articulació o visualització de la pròtesi

		4) Pus al voltant de la pròtesi	
Proteïna C reactiva		> 10 mg/l (1 mg/dl)	
Anàlisi citològica del líquid sinovial			
Leucòcits (cèl·lules/ μ l)	≤ 1.500	> 1.500	> 3.000
PMN (%)	$\leq 65\%$	> 65%	> 80%
Biomarcadors del líquid sinovial			
Alfa-defensina			Immunoassaig positiu o test de flux lateral
Microbiologia			
Líquid d'aspiració		Cultiu positiu	
Intraoperatori (líquid i teixit)	Tots els cultius negatius	Únic cultiu positiu d'un organisme	$\geq$ dues mostres positives amb el mateix microorganisme
Sonicació (UFC/ml)	Cap creixement	≥ 1 UFC/ml de qualsevol organisme	≥ 50 UFC/ml de qualsevol organisme
Histologia			
Camp de gran augment (400x)	Negatiu	Presència de ≥ 5 neutròfils en un sol camp	Presència de ≥ 5 neutròfils en ≥ 5 camps
			Presència de microorganismes visibles
Altres			
Imatge nuclear	Escintigrafia òssia amb isòtop de tres fases negativa	Escintigrafia amb leucòcits positiva	

Taula 3. Criteris diagnòstics de PJI establerts per la EBJIS l'any 2021 (69).

1.4.3 Classificació

Per determinar l'estratègia de tractament davant una PJI, és essencial classificar-la correctament. Tant el moment d'aparició com la seva extensió són factors determinants que guien la presa de decisions clíniques.

Zimmerli va establir una classificació en tres categories segons el moment d'aparició dels primers símptomes. Així, les infeccions es dividien en precoces, presents durant els tres primers mesos; retardades, entre tres i vint-i-quatre mesos després de la cirurgia; i tardanes, quan apareixen passats els vint-i-quatre mesos (65). Més endavant, Tsukayama va modificar aquesta classificació diferenciant entre infeccions agudes, que es desenvolupen dins les primeres quatre setmanes postoperatòries, i infeccions cròniques, que es produeixen després d'aquest període (71,72).

Cal destacar que les infeccions hematògenes agudes poden sorgir en qualsevol moment després de la implantació, normalment com a conseqüència d'un episodi de bacterièmia, presentant-se de manera sobtada fins i tot mesos o anys després de la intervenció, tractant-se com una infecció aguda (61).

1.4.4 Clínica

Les manifestacions clíniques de la PJI en l'ATG són diverses i estan fortament influenciades per la virulència del microorganisme causant, pel temps transcorregut des de la implantació protètica i per l'estat general del pacient. En les infeccions agudes els pacients solen presentar símptomes com inflamació local amb eritema, calor i dolor intens, a més de signes sistèmics com febre elevada i malestar general.

Per contra, les infeccions cròniques poden tardar mesos o anys a ser detectades. Aquestes són més subtils i es caracteritzen per la presència de dolor persistent o progressiu, que no millora amb el temps, que pot ser acompanyat d'un afluirament protètic. En aquests casos, els signes sistèmics són escassos o inexistents, fet que pot retardar el diagnòstic. El dolor articular persistent és sovint l'únic indici en molts d'aquests pacients.

Per últim, en les infeccions hematògenes, la infecció es produeix a partir d'una bacterièmia originada en altres parts del cos. Aquests pacients solen manifestar símptomes de manera abrupta, amb dolor intens al genoll i signes sistèmics com febre alta. Es tracta d'una forma d'infecció particularment perillosa ja que pot aparèixer molts mesos o anys després de la implantació de la pròtesi, tenint una repercussió sistèmica greu, sovint quan el pacient ja ha recuperat plenament la funcionalitat (61).

1.4.5 Microbiologia

Les PJI de genoll són causades per una àmplia gamma de microorganismes, predominantment bacteris, tot i que en menys freqüència també s'han descrit infeccions fúngiques. Els agents etiològics més comuns inclouen els bacteris grampositius, destacant els estafilococs coagulasa-negatius (especialment l'espècie *Staphylococcus epidermidis*). Aquests bacteris destaquen per tenir una capacitat elevada per formar biofilms sobre superfícies protètiques (73).

Altres freqüentment implicats inclouen l'espècie *Staphylococcus aureus*, conegut per la seva alta capacitat patogènica, així com espècies de *Streptococcus* i *Enterococcus*. En menor mesura, també s'han identificat espècies de bacteris gram-negatius, com les de la família *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*, les quals poden ser especialment problemàtiques a causa de l'increment de resistències antibiòtiques.

Un altre microorganisme emergent en les PJI de genoll és el *Cutibacterium acnes*, especialment rellevant en PJI associades a pròtesis d'espatlla, però que també pot implicar-se en infeccions del genoll. Aquest bacteri anaeròbic gram-positiu, és característic per la seva presentació subclínica i la dificultat per detectar-lo en cultius convencionals (74).

La prevalença d'aquests patògens pot variar en funció de factors com l'ús previ d'antibiòtics, les condicions de salut del pacient i les tècniques diagnòstiques emprades. Les infeccions monomicrobianes són les més comunes, tot i que fins a un 25% dels casos poden ser polimicrobians, fet que suggereix una etiologia més complexa (61). A més, no és infreqüent diagnosticar una PJI amb cultius negatius, podent arribar a suposar fins a un 45% segons algunes sèries, fet que dificulta encara més el seu tractament. La no identificació dels microorganismes causants de la PJI es pot atribuir a l'ús previ d'antibiòtics o a la dificultat en la identificació de certs gèrmens en condicions de laboratori (73).

En resum, l'espectre microbiològic de les infeccions periprotètiques de genoll és divers i està dominat per microorganismes amb capacitat per adherir-se a superfícies artificials i formar biofilms, cosa que complica el tractament i n'augmenta el risc de fracàs.

1.4.6 Tractament

El tractament de la PJI en l'ATG és un procés complex que implica la combinació de diverses estratègies, causant en la majoria de casos una limitació funcional significativa i una menor satisfacció en el pacient, llargues hospitalitzacions i procediments molt costosos (75).

Un maneig adequat és fonamental per minimitzar l'impacte en la funcionalitat del pacient i en la seva qualitat de vida, així com disminuir el risc de complicacions a llarg termini.

Les estratègies terapèutiques varien segons la cronologia de la infecció, la gravetat clínica, la virulència del patogen implicat i l'estat general del pacient. El protocol DAIR (*debridement, antibiotics and implant retention*) és una opció terapèutica per a les infeccions agudes que es presenten dins de les primeres setmanes després de la implantació protètica o pel tractament d'infeccions hematògenes agudes (76).

Aquest procediment consisteix en un desbridament quirúrgic ampli amb l'objectiu de reduir la càrrega bacteriana; la retenció de la pròtesi sempre que estigui ben fixada i no hi hagi evidència radiològica o clínica d'afluixament (els components modulars, com el polietilè, recomanen ser substituïts durant el procediment); i l'administració d'antibiòtics intravenosos de manera empírica al mateix temps que es realitza el desbridament quirúrgic i la presa de mostres intraoperatòries.

Per les infeccions cròniques, el tractament d'elecció consisteix en la retirada i substitució protètica. Diversos estudis han analitzat i comparat els resultats de recanvis realitzats en un i en dos temps, però encara avui en dia no hi ha consens absolut sobre quina estratègia és superior en termes de control de la infecció i supervivència de l'implant.

El recanvi en un sol temps presenta avantatges clars, com ara la necessitat d'una sola cirurgia, una menor morbiditat, millors resultats funcionals i una reducció dels costos associats, però requereix criteris estrictes per a la selecció dels pacients. Per contra, el recanvi en dos temps, continua sent la tècnica d'elecció en molts centres pel tractament d'infecció crònica, especialment quan es tracta de microorganismes resistents a diferents antibiòtics o quan existeix una gran extensió de la infecció, tot i comportar major temps d'hospitalització, tractament i una major morbiditat associada (77,78).

En casos extrems, on la infecció no es pot controlar mitjançant els mètodes habituals, o en pacients amb patologies greus coexistents que fan inviable

plantejar un recanvi protètic, poden ser necessàries mesures radicals com l'artrodesi o l'amputació (61).

Pel que fa al tractament antibiòtic, aquest s'inicia de manera empírica amb l'administració intravenosa d'antibiòtics d'ampli espectre en el mateix moment d'inici de la cirurgia. Posteriorment, el tractament es reajusta en funció dels resultats microbiològics i de la sensibilitat dels patògens aïllats.

Pel que fa a la seva durada, aquesta ha estat objecte de debat en la literatura científica. El protocol OVIVA (*Oral Versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection*), un estudi aleatoritzat multicèntric, va demostrar que un canvi precoç d'antibiòtics intravenosos a orals dins de la primera setmana postoperatòria és tan eficaç com mantenir la via intravenosa durant 6 setmanes. Aquesta conclusió es va obtenir tant en el context d'infeccions òssies com en infeccions periprotètiques, mostrant un alt percentatge d'èxit sense un increment del risc de fracàs del tractament (79).

Aquest canvi precoç a la teràpia oral va suposar un canvi molt important en les guies de tractament de les PJI ja que ofereix avantatges significatius, reduint les complicacions, costos i la durada d'hospitalització del pacient sense comprometre l'eficàcia clínica en el tractament. L'administració combinada d'antibiòtics que disposen de bona biodisponibilitat i activitat contra el biofilm, com la rifampicina i les fluoroquinolones, ha estat especialment útil.

En alguns pacients, especialment aquells amb comorbiditats greus o per als quals la cirurgia no és una opció viable, es pot considerar la teràpia antibiòtica supressiva a llarg termini. Aquesta estratègia es basa en l'administració continuada d'antibiòtics per mantenir la infecció sota control i evitar-ne la progressió, tot i que no s'erradica completament el focus infecciós. Aquest tractament pot proporcionar una qualitat de vida raonable, però comporta un risc potencial de selecció de gèrmens resistents i aparició d'efectes adversos degut a la teràpia antibiòtica prolongada (80).

1.4.7 Prevenció de la infecció periprotètica

Com s'ha comentat prèviament, l'objectiu principal de qualsevol cirurgia ortopèdica és minimitzar les complicacions associades a una intervenció. La infecció de la pròtesi articular és una de les complicacions més greus i amb

grans repercussions negatives per al pacient; per tant, s'ha d'intentar prevenir amb tots els esforços possibles.

Diversos factors de risc han estat identificats per la PJI en l'ATG, només alguns dels quals són modificables.

En el període preoperatori s'inclouen condicions com l'anèmia, la malnutrició, l'obesitat, el control glucèmic inadequat i el consum de tabac. Tots aquests tenen un impacte directe en la capacitat de l'organisme per defensar-se davant els diferents patògens així com en el procés de cicatrització després de la cirurgia, fet que incrementa significativament el risc de desenvolupar infecció si no són abordats adequadament (81).

L'administració intravenosa d'antibiòtics abans de la intervenció és una pràctica ben establerta. La profilaxi antibiòtica, generalment amb cefalosporines de primera o segona generació, ha demostrat reduir significativament la incidència d'infecció (73).

En referència al ciment amb antibiòtic, com hem vist, el seu ús com a profilaxis primària en artroplastia total de genoll resulta controvertit. La justificació per a la combinació de la profilaxi local i sistèmica es basa en múltiples factors. Entre aquests, s'inclou l'ampliació de l'espectre antimicrobià, l'optimització de la farmacocinètica i la seva funció com a barrera antimicrobiana local (82). Les cefalosporines són la profilaxi antibiòtica intravenosa més freqüent utilitzada en cirurgia ortopèdica, mentre que els aminoglicòsids són els predominants en el ciment ossi amb antibiòtic (ALBC). Tots dos grups d'antibiòtics tenen un efecte sinèrgic conegut que contribueix a ampliar l'espectre de cobertura microbiològica (83,84).

Durant el període intraoperatori, les mesures d'asèpsia estricta són crucials. L'ús de flux laminar en el quiròfan i la limitació del trànsit de personal són pràctiques estandarditzades que contribueixen a reduir la càrrega bacteriana ambiental (85,86). L'ús de solucions antisèptiques alcohòliques com la clorhexidina o la povidona iodada per a la preparació de la pell ha estat àmpliament adoptat, mostrant una eficàcia significativa en la reducció de la colonització cutània preoperatoria (87).

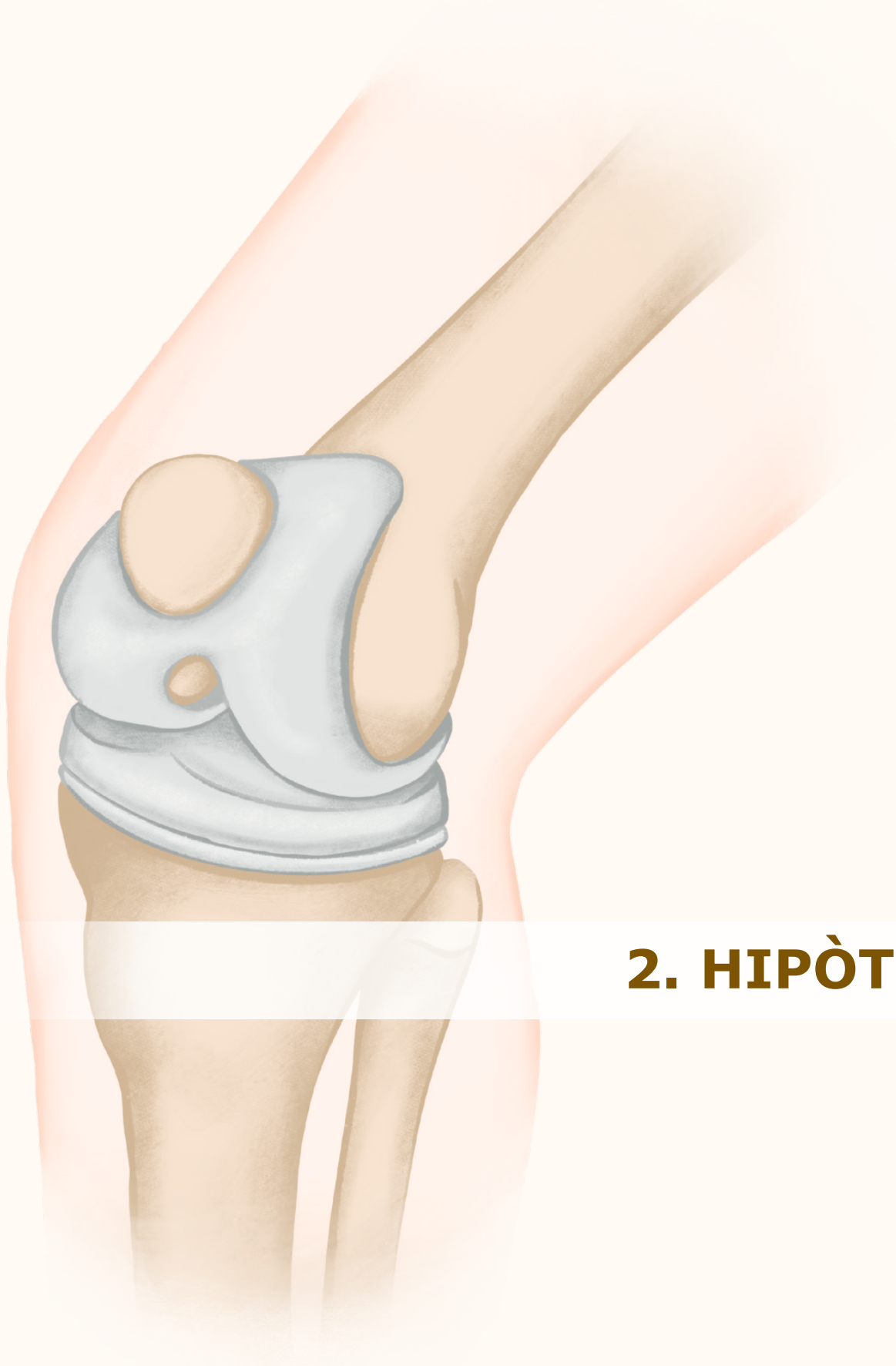
Pel que fa a la tècnica quirúrgica, s'ha observat que la reducció del temps quirúrgic i la minimització del trauma tissular tenen un impacte directe en la

reducció del risc d'infecció (36,88). Pel que fa a l'ús de vestits moderns de protecció corporal amb pressió positiva han generat controvèrsia, ja que alguns estudis els associen amb un increment de les taxes d'infecció a causa de possibles fuites d'aire contaminat a prop del camp quirúrgic. Tot i això, molts cirurgians valoren la seva utilitat per protegir-se de riscos biològics durant la cirurgia. Es requereixen més estudis per establir de manera concloent el seu impacte en la prevenció d'infeccions periprotètiques (36).

En el període postoperatori, una gestió acurada de les ferides quirúrgiques és essencial per prevenir la infecció. El monitoratge proper de signes d'infecció, com ara enrogiment, calor, secreció purulenta, febre o malestar general ha de ser dut a terme de manera rigorosa. A més, l'ús d'antibiòtics profilàctics després de la cirurgia està limitat a les primeres 24 hores, ja que l'evidència no recolza l'extensió del tractament (89).

També s'ha de tenir en compte que la cirurgia d'ATG està associada amb una pèrdua de sang significativa que, en algunes ocasions, requereix transfusions. En els darrers anys, les taxes de transfusió han disminuït de manera dràstica gràcies a l'ús generalitzat de l'àcid tranexàmic (89). S'ha vist que malgrat la mortalitat augmenta exponencialment amb la disminució dels nivells d'hemoglobina, les transfusions sanguínies comporten riscos associats no menyspreables com reaccions agudes a la transfusió, hemòlisi, lesió pulmonar aguda, malaltia d'empelt contra hoste i infeccions transmeses per transfusió. A més, creix l'evidència que suggereix que les transfusions de sang al·logènica podrien incrementar el risc d'infecció en pacients intervinguts d'artroplasties (90,91).

Aquest increment s'associa amb efectes immunosupressors, com la reducció en la producció d'interleucina 2 (IL-2), la inhibició de l'activitat de les cèl·lules NK (*natural killer*) i una disminució de la resposta d'hipersensibilitat retardada (36). Un estudi recent, que va analitzar més de 27.000 pacients sotmesos a artroplastia total primària de maluc i genoll, va identificar una incidència global de transfusió sanguínia de l'11,1%, la qual es va correlacionar amb un augment significatiu del risc d'infecció superficial i profunda (91).



2. HIPÒTESI

La utilització de ciment amb antibiòtic redueix significativament la taxa d'infeccions en les artroplasties totals primàries de genoll, sense comprometre la penetració en teixit ossi subjacent. S'espera que ofereixi una protecció addicional contra les infeccions periprotètiques, alhora que manté una estabilitat i durabilitat adequades de l'implant, similar a la del ciment convencional, assegurant una fixació òptima a llarg termini.

2.1 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

L'ús d'ALBC en l'ATG com a mesura profilàctica per prevenir l'aparició de PJI ha estat un tema controvertit des de la seva introducció als anys 70. Aquesta tècnica ha experimentat una evolució contínua, oferint resultats variables segons el context clínic i geogràfic. Actualment, l'ús d'ALBC és àmpliament acceptat en les cirurgies de revisió protètica de genoll, tant en casos d'infeccions com en revisions asèptiques. No obstant això, el seu ús en l'ATG primària continua sent objecte de debat.

En determinats països, com el Regne Unit (43), Noruega (44) i Suècia (46), més del 90% dels cirurgians utilitzen ciment amb antibiòtic de forma rutinària en artroplasties primàries de genoll. En canvi, en altres regions, com a Espanya o els Estats Units (48), aquest percentatge és molt inferior. Aquestes diferències en la pràctica clínica reflecteixen la manca de consens internacional i posen de manifest la necessitat d'una estandardització basada en evidències científiques robustes.

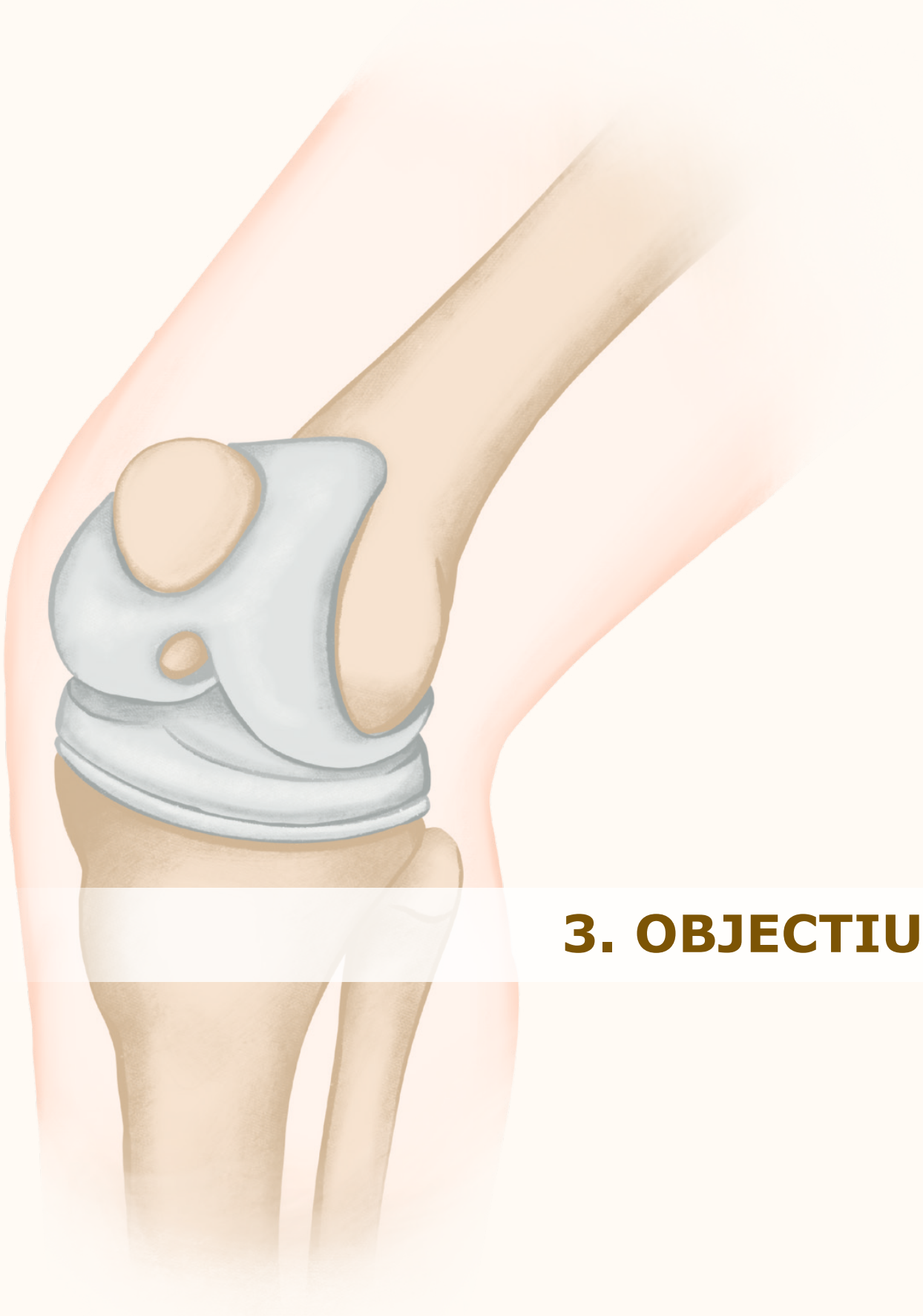
Els defensors de l'ús d'ALBC argumenten que existeix literatura suficient per demostrar que redueix la incidència de PJI associades a l'ATG (92-94). Un dels raonaments principals és que l'administració sistèmica aïllada d'antibiòtics no assoleix concentracions òptimes en el teixit ossi. Això fa que la combinació d'antibiòtic local i sistèmic generi un efecte sinèrgic que millora la protecció contra l'aparició de PJI (83,84).

Tanmateix, altres estudis no han identificat una reducció significativa en la taxa d'infeccions amb l'ús d'ALBC i, al mateix temps, augmenten considerablement el cost, fet que porta alguns centres a rebutjar-ne l'ús rutinari en l'ATG (95,96). A més, cal tenir en compte el risc potencial de selecció de bacteris resistents (97). Un altre aspecte rellevant a tenir en compte és el possible impacte negatiu en les propietats mecàniques del

ciment ossi. Alguns estudis in vitro suggereixen que l'addició d'antibiòtics pot alterar la capacitat del ciment per penetrar adequadament en el teixit ossi així com formar punts de nucleació i ruptura del ciment, cosa que podria comprometre la durabilitat de la fixació protètica (39).

En resum, tot i l'ús generalitzat d'ALBC en cirurgia de revisió, no existeix encara una pràctica estandarditzada sobre la seva aplicació en l'ATG primària. Aquesta manca de consens, junt als interrogants sobre l'impacte mecànic, el risc de generar resistències bacterianes i el cost afegit, posa de manifest la necessitat de realitzar més estudis que avaluin amb profunditat el paper d'aquesta tècnica en la prevenció d'infeccions i la seva seguretat a llarg termini.

Els resultats de la present tesi doctoral podrien contribuir a millorar les estratègies de prevenció d'infeccions i optimitzar la seguretat i eficàcia de les artroplasties de genoll. Això, al seu torn, oferirà evidències sòlides per guiar les decisions clíniques i dissenyar futurs protocols clínics.



3. OBJECTIUS

Objectiu principal:

- Determinar si la utilització de ciment amb eritromicina i colistina redueix la taxa d'infeccions en l'artroplàstia total primària de genoll a llarg termini.

Objectius secundaris:

- Determinar si la utilització de ciment amb antibiòtic influeix en la penetració en el teixit ossi subjacent.
- Determinar si la utilització de ciment amb antibiòtic influeix en les característiques mecàniques de la fixació protètica, provocant un augment en la taxa de revisió asèptica.
- Determinar si la utilització de ciment amb antibiòtic influeix en la selecció de soques resistents a l'antibiòtic utilitzat.



4. COMPENDI DE PUBLICACIONES

4.1 PUBLICACIÓ 1

Pardo-Pol A, Fontanellas-Fes A, Pérez-Prieto D, Sorli L, Hinarejos P, Monllau JC. The Use of Erythromycin and Colistin Cement in Total Knee Arthroplasty Does Not Reduce the Incidence of Infection: A Randomized Study in 2,893 Knees With a 9-year Average Follow-Up. *J Arthroplasty*. 2024 Sep;39(9):2280-2284. doi: 10.1016/j.arth.2024.04.039. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38640967.



Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org



Primary Knee

The Use of Erythromycin and Colistin Cement in Total Knee Arthroplasty Does Not Reduce the Incidence of Infection: A Randomized Study in 2,893 Knees With a 9-year Average Follow-Up



Albert Pardo-Pol, MD ^{a, b, *}, Albert Fontanellas-Fes, MD ^a,
Daniel Pérez-Prieto, MD, PhD ^{a, b}, Lluïsa Sorli, MD, PhD ^c, Pedro Hinarejos, MD, PhD ^a,
Joan Carles Monllau, MD, PhD ^{a, b}

^a Department of Orthopedics, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) Departament de Cirurgia, Barcelona, Spain

^b Institut Català de Traumatologia i Medicina de l'Esport (ICATME)—Hospital Universitari Quirón-Dexeus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Department of Infectious Diseases, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 March 2023

Received in revised form

9 April 2024

Accepted 11 April 2024

Available online 17 April 2024

Keywords:

total knee arthroplasty
antibiotic-loaded bone cement
periprosthetic joint infection
antibiotic resistance
aseptic loosening

ABSTRACT

Background: One of the most severe complications of primary total knee arthroplasty (TKA) is prosthetic joint infection. Currently, the use of antibiotic-loaded cement for the prevention of infection is still controversial. The aim of the present study was to evaluate if the use of antibiotic-loaded cement reduces the infection rate in primary TKA in long-term follow-up (more than 5 years average follow-up).

Methods: This study is the follow-up extension of a prospective randomized study, with 2,893 cemented TKA performed between 2005 and 2010 at our institution. There were 2 different cohorts depending on which bone cement was used: without antibiotics (control group) or those loaded with erythromycin and colistin (study group). All patients received the same systemic prophylactic antibiotics. The patients were followed for a minimum of twelve months. The diagnosis of prosthetic joint infection was done according to Zimmerli criteria.

Results: In 1,452 patients, the prosthetic components were fixed using bone cement without antibiotics, whereas in 1,441 patients, bone cement was loaded with erythromycin and colistin. Both groups were comparable in terms of all the possible risk factors studied. We found a total of 53 deep infections, with a mean rate of 1.8%. There were no differences between the groups as to whether bone cement with or without antibiotics had been used ($P = .58$). The average duration of follow-up was 8.7 years. In terms of prosthetic revision due to aseptic loosening, there were no differences between groups ($P = .32$), with 33 revision arthroplasties in the control group and 37 in the study group. Moreover, we analyzed the erythromycin resistance rate, with no differences between both groups ($P = .6$).

Conclusions: The use of erythromycin and colistin-loaded bone cement in TKA did not lead to a decrease in the rate of infection in long-term follow-up, a finding that suggests that its use would not be indicated in the general population.

© 2024 Elsevier Inc. All rights reserved.

Periprosthetic Joint Infection (PJI) is one of the most devastating complications, with a significant impact on a patient's health,

There was no external funding source for this investigation.

No author associated with this paper has disclosed any potential or pertinent conflicts which may be perceived to have impending conflict with this work. For full disclosure statements refer to <https://doi.org/10.1016/j.arth.2024.04.039>.

* Address correspondence to: Albert Pardo-Pol, MD, Hospital Universitari Quirón Dexeus, Sabino Arana 19, Barcelona 08028, Spain.

<https://doi.org/10.1016/j.arth.2024.04.039>

0883-5403/© 2024 Elsevier Inc. All rights reserved.

economic, psychological, and social status [1]. Systemic antibiotic prophylaxis and improved operating room environments have effectively reduced its incidence. However, it is still estimated to be 1 to 2% among patients after total hip arthroplasty (THA) and 2 to 3% among patients after total knee arthroplasty (TKA) [2,3].

Since the use of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) was introduced by Buchholz and Engelbrecht [4] in 1970, it has been widely used in prosthetic revision surgeries (infected or noninfected revisions), while its role as a prophylactic method to reduce the incidence of PJI is still controversial in TKA [5–7].

The main concerns about the routine use of ALBC include the potential detrimental effects on the mechanical properties of polymethylmethacrylate when antibiotics are mixed [8,9], systemic toxicity [10], allergic reactions, risk of the selection of antibiotic-resistant bacteria [11], and a marked increase in the cost of the cement.

Over the last years, many studies have been published with variable results, not being able to resolve whether the prophylactic use of ALBC helps to decrease the incidence of PJI.

In 2013, our team published a prospective randomized study of nearly 3,000 primary TKA and found that the use of ALBC did not lead to a decrease in the infection [12]. The short follow-up time (less than 5 years average follow-up) was considered a limitation of the study, as it would possibly misdiagnose chronic low-grade infections that would be diagnosed 1 year after surgery.

Therefore, the main objective of the present study was to evaluate if antibiotic-loaded cement reduces the infection rate in primary TKA in long-term follow-up. The secondary objectives were to assess the incidence of aseptic loosening between the 2 groups and analyze the possible emergence of antibiotic-resistant bacteria.

Based on our previous work-up data, we hypothesized that we would find no difference in long-term infection rates between the 2 treatment groups.

Methods

This study showed the results of a single-center randomized clinical trial. The institutional ethics committee preapproved the study, which was registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (number NCT01631968). Written informed consent was obtained from all participants. Between September 1, 2005, and April 30, 2010, a total of 3,000 primary total knee arthroplasties were included in the trial.

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients with any diagnosis leading to TKA were included. The only exclusion criteria were a history of infection (including infection-derived osteoarthritis) in the knee or a history of allergy to one or both antibiotics used in the cement.

Randomization

The randomization was performed intraoperatively with a computer-generated list. In the control group, the prosthesis was cemented with Simplex cement without antibiotics (Stryker, Mahwah, NJ); in the study group, the prosthesis was cemented with Simplex P cement loaded with 0.5 g of erythromycin and 3 million units of colistin in 40 g of cement (Stryker, Mahwah, NJ). In both cases, the cement was mechanically mixed under vacuum conditions.

Surgical Procedure

All patients had primary TKA in the same surgical theater with laminar airflow exchange. Body exhaust suits for the surgical team were not used in any case. In all patients, preoperative intravenous prophylactic antibiotics were administered with 2 g of cefazolin in a 10- to 15-minute infusion 30 to 60 minutes before incision or 1 g of vancomycin in a 1-hour infusion 60 to 90 minutes before incision if the patient had a type 1 beta-lactam allergy. The antibiotic prophylaxis was complemented by 1 g of cefazolin every 8 hours or 1 g of vancomycin every 12 hours for the first 24 hours after surgery.

Outcomes and Follow-Up

Patients were evaluated by the surgeon at 2 weeks, 2 months, 6 months, and 12 months after surgery. Since one year after surgery, the follow-up has been variable, according to the surgeon; some patients have annual follow-up, some have biannual follow-up.

The diagnosis of PJI was made according to Zimmerli criteria [13]. In positive culture PJI, bacteria were identified, and the susceptibility to erythromycin was evaluated.

Cases of PJI were treated by means of debridement, antibiotics, and implant retention (DAIR) in acute postoperative infection or late acute hematogenous cases. Chronic PJI was treated using one or 2-stage arthroplasties, depending on each patient and according to the aforementioned Zimmerli algorithm.

Aseptic loosening was considered in all patients with clinical symptoms of pain in the knee, together with imaging scans compatible with loosening. In all of them, infection was ruled out preoperatively and intraoperatively. In every revision case, the same protocol was used to rule out the infection: culture of 5 samples of tissue, joint fluid culture and cellularity of the joint fluid, sonication of every implant that has been removed, and histologic study of the synovium and interface tissue.

The clinical history of all patients initially included in the study was reviewed. We considered the follow-up time of patients who died during these years to be the year of death.

Patients who, for some reason, changed residence during follow-up and were no longer monitored at our hospital could be followed up using the database of the Catalan Health System.

Patients who moved outside Catalonia and did not respond to follow-up visits have been excluded from the study since it was impossible to establish if they had undergone reoperation or had any complications.

All surgeries performed on all patients included in the study were collected and classified as follows.

- (1) Revisions for acute nonseptic complications (extensor apparatus injury, stiffness, and acute mobilization of the prosthetic component).
- (2) Surgeries due to septic complications (DAIR, one-stage replacement, and 2-stage replacement).
- (3) Prosthetic revision due to nonseptic complications (aseptic loosening, instability, painful prosthesis, malalignment, and others).
- (4) Periprosthetic fracture treated without implant exchange.
- (5) Surgeries for chronic noninfectious complications, treated without changing prosthetic components (patellar clunk syndrome and extensor apparatus chronic injury).

Data Analyses and Sample Sizes

A power study was done to evaluate the size of the sample. Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a one-sided test for 2 independent proportions, 1,370 subjects were necessary for the first and second groups to recognize a decrease in the infection incidence ratio from 2.2% in the conventional group to 1% in the experimental group as significant. A patient dropout rate of 5% was anticipated.

Pearson's *Chi-square* test was used to perform power analyses for the secondary objectives. The continuous variables were compared with Mann-Whitney *U* tests, and the categorical data were compared using *Chi-square* or Fisher exact tests, as appropriate. *P* values of < .05 were considered significant.

2282

A. Pardo-Pol et al. / The Journal of Arthroplasty 39 (2024) 2280–2284

Table 1
Demographic Data of the Control and Study Group.

	Control Group (n = 1,452)	Study Group (n = 1,441)	P Value
Age (y)	72.60 (7.32)	72.79 (7.05)	.946
Sex (M/W) (%)	23/77	22.1/77.9	.593
Diabetic patients (%)	17.6	16.7	.723
Weight (kg)	77.37 (13.54)	77.90 (13.5)	.408
Height (cm)	1.57	1.58	.99
BMI	31.63 (5.09)	31.72 (5.15)	.889
Operating time (min)	103.14 (19.23)	104.11 (19.13)	.150

Y, years; M, male; W, woman; Kg, kilograms; Cm, centimeters; Min, minutes; BMI, body mass index.

Results

A total of 2,893 knees with a minimum follow-up of 12 months were analyzed: 1,452 knees (50.01%) were assigned to the control group (plain cement), and 1,441 knees (49.98%) were assigned to the study group (erythromycin and colistin-loaded bone cement).

Of the 2,893 knees, 77.5% were women. The patients' mean age was 72 years. The average duration of follow-up was 8.7 years (range, 1 to 14). Overall, 1,619 patients were followed up to 5 years after surgery, 639 patients were followed up to 9 years, and 214 patients were followed up to 12 years. We have detected that a total of 539 patients died during follow-up. Both groups were comparable in terms of all the possible risk factors studied (Table 1). No patient had an allergic reaction, local or systemic, attributable to the cement's antibiotic. No patient had toxicity related to the antibiotic.

As for the study's primary aim, 53 deep infections were identified, with a mean rate of 1.8% (95% confidence interval [CI], 0.8 to 2.1%). There were no differences between the groups ($P = .58$), whether bone cement with or without antibiotics had been used (Table 2). There were 29 cases of deep infection in the control group and 24 in the study group. There were 18 acute postoperative infections (10 in the control group and 8 in the study group). There are 3 cases of one-stage replacements (2 cases in the control group and 1 case in the study group). There were 22 cases of 2-stage replacement (10 in the control group and 12 in the study group), with a mean time from surgery of 26.25 months. There are 10 cases of hematogenous infection treated with DAIR (6 in the control group versus 4 in the study group), with a time from implantation to infection of 4.7 years.

The deep infection rate was not influenced by age ($P = .73$). However, it was greater among men than women ($P = .004$) (Table 3). The odds ratio of infection in men compared with women was 2.39 (95% CI, 1.30 to 4.38). The weight of patients who had a deep infection was also more significant than that of those who did not have an infection ($P = .037$), yet the difference in body mass index in patients with an infected knee was not significant ($P = .954$) Table 3. After multivariate analysis, 3 factors were related to a higher incidence of deep infection: men, weight, and a surgical duration of > 125 minutes (Table 4). The most common infecting organisms were *Staphylococcus* spp. (60%), followed by gram-negative bacteria (17%). The rest of the microorganisms are described in Table 5.

Table 2
Rate of Infection.

	Control Group (n = 1,452)	Study Group (n = 1,441)	Total	P Value
Deep infection	29	24	53	.58
No deep infection	1,423	1,417	2,840	

Table 3
Risk Factors for Deep Infection in the Study Population.

Risk Factor	Deep Infection (n = 53)	No Deep Infection (n = 2,840)	P Value
Age (y)	72.15 $\pm$ 7.43	72.7 $\pm$ 7.18	.73
Sex (M/W) (%)	21/32 (40/60)	628/2,198 (23/73)	.004
Weight (kg)	83.64 $\pm$ 14.43	76.85 $\pm$ 15.41	.003
Height (cm)	1.62 $\pm$ 0.10	1.57 $\pm$ 0.09	.08
BMI	31.92 $\pm$ 8.93	31.67 $\pm$ 5.61	.954
Diabetic patients (n, %)	14 (26)	481 (17)	.09
Operating time of >125 min (number, %)	14 (26.9)	429 (15.3)	.031

Bold values emphasize the statistically significant values.

Y, years; M, male; W, woman; Kg, kilograms; Cm, centimeters; Min, minutes; BMI, body mass index.

In terms of prosthetic revision due to aseptic loosening, there were no differences between groups ($P = .83$), with 33 revision arthroplasties in the control group and 37 in the study group (Table 6). An early reintervention due to aseptic loosening was observed in the ALBC group (Figure 1), without being statistically significant ($P = .16$). When the erythromycin resistance rate was analyzed in gram-positive infections in both groups, there were no differences ($P = .77$) (Table 7).

We have made a graph representing dropouts for each reason separately (Figure 1). In this case, we cannot compare the survival curves since the reason for dropout is an intrinsic characteristic of the event.

The resulting power for Pearson's *Chi-squared* test (pooled variance) was 46.97%, so it was low. The second analysis concerned the erythromycin resistance rate; the result was 5.58%, very low.

Discussion

The primary objective of this prospective study was to extend the follow-up of almost 3,000 TKA and analyze if there was a substantial difference in deep infections between groups. In that sense, antibiotic-loaded cement did not reduce the incidence of infection after TKA in long-term follow-up; therefore, the hypothesis was confirmed. This may be an expected result considering that most of the antibiotic is released in the first few days [14,15].

In the previously published study [12], a total of 45 superficial infections that did not require surgery were described, with no differences between the 2 groups. There have been no new cases of superficial infections in this study with the extended follow-up.

The data published in the literature remains ambiguous. In TKA, there is some evidence from the Finnish Registry [16] of a lower infection incidence when ALBC is used. Otherwise, data from other registries does not support the Finnish data [17]. Another important registry of arthroplasties [18], in this case, hip arthroplasties, did find a slight difference (absolute risk reduction of 0.12%) in the number of revisions due to prosthetic infection, and therefore its use has been recommended. Another study, by Sanz et al. [19], in addition to finding more critical differences in the rate of peri-prosthetic infection, counted the economic impact it represented, estimating that the use of antibiotics in cement provided a saving per patient of \$1,775 (\$1,295 in cases of TKA versus \$2,811 in cases

Table 4
Multivariate Model of Risk Factors for Deep Infection.

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Weight (Kg)	1.02 (1.0 to 1-0.4)	.037
Sex (M)	2.39 (1.3 to 4.38)	.005
Operating time of >125 min	1.84 (0.94 to 3.61)	.042

Kg, kilograms; M, male; CI, confidence interval.

Table 5
Cultures of Specimens From Knees With Infection.

	Control Group (n = 29)	Study Group (n = 24)	Total (n = 53)
Staphylococcus	16	16	32
Streptococcus	2	0	2
Gram-negative bacteria	6	3	9
Gram-positive bacteria ^a	2	3	5
Enterococcus	1	1	1
Negative culture PJI	2	1	3

PJI, prosthetic joint infection.

^a non staphylococcus either streptococcus.

of THA). There were 2 other studies that obtained different cost-effectiveness results when comparing the use of ALBC with cement without antibiotics, without a significant difference in the incidence of infection [20,21].

A large retrospective study including more than 22,000 TKA from Namba et al. [5] did not find that the use of tobramycin or gentamicin-loaded cement prevented infection after TKA in the general population. Recently, 2 published meta-analyses, the first by Zhou et al., which included 5 comparative trials to assess the efficacy of ALBC in primary TKA, found no differences in the deep infection rate [22]. Another recent meta-analysis has studied the protective effect of ALBC in TKA and THA, analyzing randomized controlled trials or cohort studies. They found that the superficial infection rate was similar, but it may reduce the rate of deep infection [2]. Of the ten trials included, the 5 that concluded that ALBC reduces the infection rate after primary total joint arthroplasty had no laminar flow in the operating rooms or lacked a description of air control. One of the possible explanations for this is that infection rates may be significantly reduced by laminar flow in the operating room, such that ALBC had no significant effect since infection rates were already reduced to a relatively low level.

In the study by Chiu et al., [23] it was observed that the risk of periprosthetic infection was reduced when using cefuroxime-impregnated cement in diabetic patients (the relative probability of not developing a deep infection was 0.865 times lower than the group without ALBC). Leong et al. [18] found in their registry of primary hip arthroplasties a protective effect of the antibiotic on the cement, which in turn had a reduction in the risk of revision due to aseptic loosening or osteolysis in the follow-up period of > 4.1 years after primary THA, hazard ratio 0.57 (95% CI 0.45 to 0.72) in cases with cement without antibiotic and 0.54 (95% CI 0.41 to 0.72) in patients with an antibiotic. This result is similar to other studies, such as those of Lenguerrand et al. [24] and Bohm et al. [17]. In our case, we found no difference in the rate of aseptic replacement due to loosening or osteolysis (33 patients versus 37, $P > .05$), so the concern of some authors [25] about the biomechanical alteration of the cement when used with an antibiotic had no clinical relevance in our case.

The deep infection rate in our study (1.8%) is just below the previously reported range of 2 to 3% [2,3]. We can affirm that men and heavier patients had a higher risk of infection, as previously described [26–28]. Although some studies have established diabetes mellitus as a possible risk factor for PJI after TKA, [28,29] we have seen a tendency but without statistical significance. Moreover,

Table 6
Aseptic Loosening With Prosthetic Revision.

	Control Group (n = 1,452)	Study Group (n = 1,441)	Total	P Value
Aseptic loosening with prosthetic revision	33 (2.27%)	37 (2.57%)	70	.83

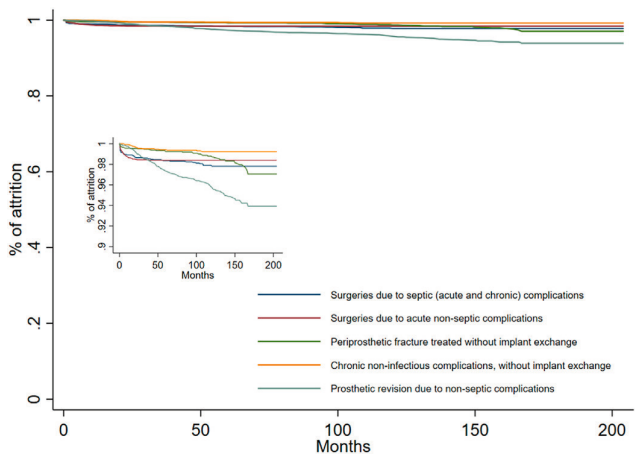


Fig. 1. Kaplan-Meier graphic with reinterventions due to aseptic loosening.

we found that a longer duration of the surgery was associated with a higher risk of deep infection, as has been reported in previous studies [26,30–32].

Another important aspect related to the antibiotic loaded into bone cement is whether antibiotic exposure causes resistance. Aminoglycoside cement spacers (4 g of antibiotic/40 g of polymethylmethacrylate) used in 2-stage revision arthroplasty seem to increase the gram-positive cocci resistance [11], suggesting the risk of selecting resistant strains when using ALBC is real. Our study findings suggested that its routine prophylactic use in primary TKA had not resulted in a significant impact on infectious pathogens and antibiotic resistance profiles, as it was found in 2014 by Hansen et al. [33].

The duration of the release of the antibiotic from the cement is still an issue under debate [30–32]. Some studies claim that most of the cement is released in the first 72 hours, making it effective against most broad-spectrum organisms causing periprosthetic infections [32]. Fletcher et al. [30] detected antibiotic (gentamicin) concentrations in the synovial fluid of 13 patients years after implantation of the prosthesis (up to 15 years), without finding a relationship between antibiotic levels and the time of implantation of the prosthesis, thus demonstrating that the cement mantle can release substantial levels of antibiotics many years after implantation.

We used the commercially available combination of erythromycin and colistin because they tend to be less expensive and have shown a spectrum in vitro as broad as aminoglycosides against gram-positive, gram-negative, and anaerobic bacteria [34]. We are not aware of any clinical studies comparing the efficacy of one ALBC with another.

This study has some potential limitations. Although all the patients were operated on in our center and most of them have been followed up in our outpatient clinics, some patients may have decided to be treated in a private center. Some patients may have opted to be treated in private centers whose medical records are not shared with the public hospital network to which we have

Table 7
Erythromycin Sensitivity Tested in Gram-Positive Cultures.

	Control Group (n = 19)	Study Group (n = 17)	P Value
Resistant to erythromycin (n = 16)	9 (47.4%)	7 (41.2%)	.77

Plot 1. Graph representing dropout for each reason separately.

access, so it is possible that some complications have not been detected in the follow-up. Another limitation is that, as we used colistin and erythromycin as antibiotics in the cement, the results should not be extrapolated to using other frequently used antibiotics, such as vancomycin or aminoglycosides. Moreover, with only 53 deep infections, the ability to develop a robust list of risk factors is minimal; some of these factors may not even have been detected. Another limitation may be the sample size. This study was powered to identify a reduction in the infection rate of 1%, which may be considered a small reduction. However, other studies of PJI consider this reduction to have important clinical and economic relevance. In any case, future studies with a larger sample size will either confirm the present results or not.

Conclusions

Using erythromycin and colistin-loaded bone cement in TKA did not decrease the infection rate in long-term follow-up. In addition, neither a high incidence of aseptic loosening nor germs-resistant selection was found.

CRediT authorship contribution statement

Albert Pardo-Pol: Writing – review & editing. **Albert Fontanellas-Fes:** Writing – review & editing. **Daniel Pérez-Prieto:** Writing – review & editing. **Lluís Sorli:** Writing – review & editing. **Pedro Hinarejos:** Writing – review & editing. **Joan Carles Monllau:** Writing – review & editing.

References

- Gandhi R, Backstein D, Zywił MG. Antibiotic-laden bone cement in primary and revision hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2018;26:727–34. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00305>.
- Zhang J, Zhang XY, Jiang FL, Wu YP, Yang BB, Liu ZY, et al. Antibiotic-impregnated bone cement for preventing infection in patients receiving primary total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18068. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018068>.
- Schiavone Panni A, Corona K, Giulianelli M, Mazzitelli G, Del Regno C, Vasso M. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:3168–74. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4301-0>.
- Buchholz HW, Engelbrecht H. Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. *Chirurg* 1970;41:511–5.
- Namba RS, Chen Y, Paxton EW, Slipchenko T, Fithian DC. Outcomes of routine use of antibiotic-loaded cement in primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009;24:44–7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.007>.
- Jameson SS, Asaad A, Diamant M, Kasim A, Bigirimurame T, Baker P, et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731,214 cases using National Joint Registry data. *Bone Joint J* 2019;101-B:1331–47. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B11.BJJ-2019-0196.R1>.
- Gandhi R, Razak F, Pathy R, Davey JR, Syed K, Mahomed NN. Antibiotic bone cement and the incidence of deep infection after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009;24:1015–8. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2008.08.004>.
- Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res* 1976;10:929–38. <https://doi.org/10.1002/jbm.820100610>.
- Bistolfi A, Massazza G, Verné E, Massé A, Deledda D, Ferraris S, et al. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN Orthop* 2011;2011:290851. <https://doi.org/10.5402/2011/290851>.
- Curtis JM, Sternhagen V, Batts D. Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty. *Pharmacotherapy* 2005;25:876–80. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.6.876>.
- Corona PS, Espinal L, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Larrosa N, Flores X. Antibiotic susceptibility in gram-positive chronic joint arthroplasty infections: Increased Aminoglycoside Resistance rate in patients with prior aminoglycoside-impregnated cement spacer use. *J Arthroplasty* 2014;29:1617–21. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.029>.
- Hinarejos P, Guirro P, Leal J, Montserrat F, Pelfort X, Sorli ML, 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. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:769–74. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00901>.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645–54.
- Ueng SWN, Hsieh PH, Shih HN, Chan YS, Lee MS, Chang Y. Antibacterial activity of joint fluid in cemented total-knee arthroplasty: an in vivo comparative study of polymethylmethacrylate with and without antibiotic loading. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5541–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.01067-12>.
- Hinarejos P, Guirro P, Puig-Verdie L, Torres-Claramunt R, Leal-Blanquet J, Sanchez-Soler J, et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop* 2015;6:877–85. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i11.877>.
- Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:38–47. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01686>.
- Bohm E, Zhu N, Gu J, de Guia N, Linton C, Anderson T, et al. Does adding antibiotics to cement reduce the need for early revision in total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:162–8. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3186-1>.
- Leong JW, Cook MJ, O'Neill TW, Board TN. Is the use of antibiotic-loaded bone cement associated with a lower risk of revision after primary total hip arthroplasty? *Bone Joint J* 2020;102-B:997–1002. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B8.BJJ-2020-0120.R1>.
- Sanz-Ruiz P, Matas-Diez JA, Sanchez-Somolinos M, Villanueva-Martinez M, Vaquero-Martín J. Is the commercial antibiotic-loaded bone cement useful in prophylaxis and cost saving after knee and hip joint arthroplasty? The Transatlantic Paradox. *J Arthroplasty* 2017;32:1095–9. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.11.012>.
- Hoskins T, Shah JK, Patel J, Mazzei C, Goyette D, Poletick E, et al. The cost-effectiveness of antibiotic-loaded bone cement versus plain bone cement following total and partial knee and hip arthroplasty. *J Orthop* 2020;20:217–20. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.01.029>.
- Yayac M, Rondon AJ, Tan TL, Levy H, Parvizi J, Courtney PM. The economics of antibiotic cement in total knee arthroplasty: added cost with No reduction in infection rates. *J Arthroplasty* 2019;34:2096–101. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.04.043>.
- Zhou Y, Li L, Zhou Q, Yuan S, Wu Y, Zhao H, et al. Lack of efficacy of prophylactic application of antibiotic-loaded bone cement for prevention of infection in primary total knee arthroplasty: results of a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16:183–7. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.044>.
- Chiu FY, Chen CM, Lin CFJ, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:759–62. <https://doi.org/10.2106/00004623-200205000-00009>.
- Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Burston B, Porter M, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1004–14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30345-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30345-1).
- Bishop AR, Kim S, Squire MW, Rose WE, Ploeg HL. Vancomycin elution, activity and impact on mechanical properties when added to orthopedic bone cement. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018;87:80–6. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.06.033>.
- Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:52–6. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1013-5>.
- Malinza RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty* 2009;24(6 Suppl):84–8. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.016>.
- Dowsey MM, Choong PFM. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1577–81. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0551-6>.
- Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovaalka J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Intern Med* 2010;21:196–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.02.006>.
- Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:1128–33. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B8.24333>.
- Rodríguez-Merchan EC. Antibiotic-loaded bone cement in primary total knee arthroplasty: does it reduce the risk of periprosthetic joint infection? *Hosp Pract (1995)* 2020;48:188–95. <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1769417>.
- Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64,566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J* 2016;98-B:334–40. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B3.36775>.
- Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *J Arthroplasty* 2014;29:1123–7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.12.004>.
- Ruzaimi MY, Shahril Y, Masbah O, Salasawati H. Antimicrobial properties of erythromycin and colistin impregnated bone cement. An in vitro analysis. *Med J Malaysia* 2006;61:21–6.

4.2 PUBLICACIÓ 2

Fontanellas-Fes A, Hinarejos P, Pérez-Prieto D, Martínez-Lozano J, Sánchez-Soler J, Torres-Claramunt R, Perelli S, Monllau JC. Comparable bone penetration between antibiotic-loaded and plain bone cement in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2025 Jan;33(1):364-370. doi: 10.1002/ksa.12379. Epub 2024 Jul 21. PMID: 39033346.

Received: 10 February 2024 | Accepted: 8 July 2024

DOI: 10.1002/ksa.12379

KNEE ARTHROPLASTY

Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy WILEY

Comparable bone penetration between antibiotic-loaded and plain bone cement in total knee arthroplasty

Albert Fontanellas-Fes  | Pedro Hinarejos | Daniel Pérez-Prieto |
Jan Martínez-Lozano | Juan Sánchez-Soler | Raúl Torres-Claramunt |
Simone Perelli | Joan Carles Monllau

Department of Orthopedic Surgery, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Albert Fontanellas-Fes, Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Marítim 25, Barcelona, Spain.
Email: afontanellas@psmar.cat

Abstract

Introduction: One of the main concerns around the use of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) is the potential reduction in the mechanical properties of the cement when antibiotics are admixed. The purpose of this study was to determine whether there is a difference between plain cement and ALBC in terms of radiological intrusion into the bone in total knee arthroplasties (TKAs).

Methods: Prospective randomized study of 80 consecutive patients who underwent TKA. Depending on the cement used, patients were divided into two groups by a computer-generated randomization programme: the cement without antibiotic (Group 1) or the ALBC (Group 2). Cement intrusion was measured in postoperative radiographs in eight different regions in the tibial component and six regions in the femoral component.

Results: The average cement intrusion was similar in both groups ($p = \text{nonsignificance [n.s.]}$). Group 1 (plain cement) had an average cement intrusion in the femur of 1.4 mm (± 0.4) and 2.4 mm (± 0.4) in the tibia. In Group 2 (ALBC), the average cement intrusion in the femur came to 1.6 (± 0.5) and 2.4 mm (± 0.5) in the tibia. In 80% of the patients, the cement intrusion in the tibia averaged a minimum of 2 mm, being similar in both groups ($p = \text{n.s.}$).

Conclusion: There are no differences in bone intrusion when comparing plain cement to ALBC. Therefore, the use of ALBC in primary TKA may be indicated, achieving optimal bone penetration.

Level of Evidence: Level I.

KEYWORDS

antibiotic-loaded bone cement, bone cement penetration, prospective randomized study, radiological intrusion, total knee arthroplasty

INTRODUCTION

Currently, the most common fixation method in total knee arthroplasty (TKA) is the cementing of the tibial and femoral components. Some studies have

demonstrated survival rates of over 90% at 10 and 15 years [1, 2] and 85% [22] at 21 years. Micromotion at the implant–cement or cement–bone interface can lead to the generation of wear particles, which is believed to be one important reason for implant

Abbreviations: ALBC, antibiotic-loaded bone cement; AP, anteroposterior; CR, cruciate retained; n.s., nonsignificance; PMMA, polymethylmethacrylate; PS, posterior stabilized; TKA, total knee arthroplasties.

© 2024 European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2024;1–7.

wileyonlinelibrary.com/journal/ksa

1

loosening [25]. Previous studies have shown that better cement penetration increases the tensile and shear strength of the cement–bone interface. This suggests that a minimum of a 1.0–1.5 mm cement intrusion distance is advisable to achieve enough strength [14, 17]. Loosening of cemented tibial baseplates has been correlated with the type of cement used (loaded with antibiotic, high/low viscosity), the cementing technique, the use of coated surfaces [13], and contamination with fat prior to the application of the cement [11].

One of the main concerns around the use of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) is the potential detrimental effects it may have on the mechanical or structural characteristics of polymethylmethacrylate (PMMA) when antibiotics are admixed. Some *in vitro* studies suggest that it causes a decrease in the compressive and tensile strength of bone cement with small quantities of antibiotic powder. Those same studies suggest that they continue to decrease as doses of antibiotics increase [5]. However, no study that has examined the *in vivo* intrusion of ALBC into the bone was found after a thorough search of the literature.

The main purpose of the present study is to analyze whether there is a difference in terms of radiological intrusion into the bone between plain cement and ALBC when used in TKA. As a secondary objective, the aim was to assess the percentage of TKA in which the minimum required bone cement penetration was achieved. The initial hypothesis was that ALBC has similar bone intrusion to plain cement in primary TKA.

METHODS

This is a prospective randomized study of a group of 80 patients operated on from September 2020 to December 2021 in Hospital del Mar, Barcelona. All 80 patients had a cemented U2 Knee System TKA® (United Orthopedic Corporation) implanted.

The present study was given the Institutional Review Board approval by the hospital ethics committee. After the patients scheduled for TKA agreed to participate in this study, informed consent was obtained. The inclusion criteria were unilateral tricompartmental TKA surgery due to primary osteoarthritis and a patient aged between 18 and 90 years. The exclusion criteria were partial or revision knee arthroplasties, any prior open surgery on the knee, the use of prosthetic stems or augments, and a diagnosis of inflammatory arthritis or posttraumatic osteoarthritis. Of the 90 patients screened for participation, 3 were excluded because of previous surgeries on the knee, 5 for posttraumatic osteoarthritis and a tibial stem had been used with 2 patients.

Before beginning the surgeries, a 1:1 allocation as per computer-generated randomization was used to assign patients to either the group without antibiotics (Group 1) or the ALBC group (Group 2), with 40 patients in each group (Figure 1).

The plain cement used was the medium viscosity Simplex P® (Stryker Orthopedics). It is composed of a 20 mL monomer and 40 g of powder component. On the other hand, the ALBC used was Palacos® R + G. It is a high-viscosity bone cement with 0.5 g of

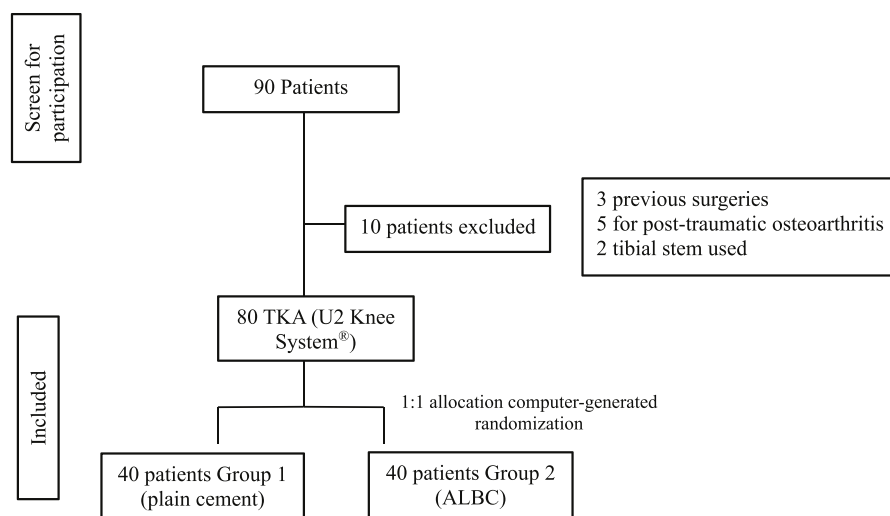


FIGURE 1 Flow diagram of the randomized control study, showing patients who were initially screened for participation and who were finally included. ALBC, antibiotic-loaded bone cement; TKA, total knee arthroplasty.

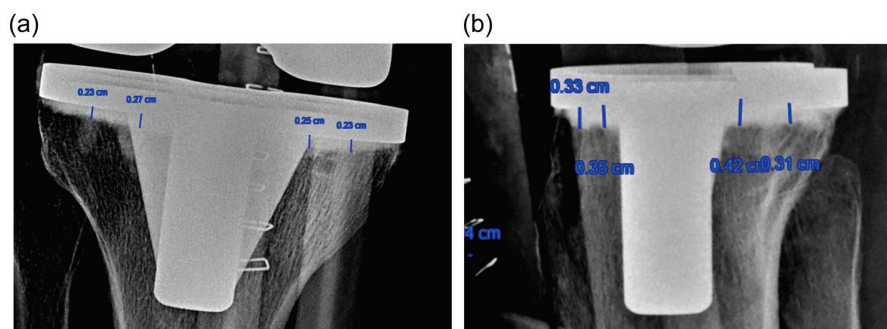


FIGURE 2 (a) Radiographic measurement of the cement bone intrusion in the tibia in four areas in the AP view (b) and four areas in the lateral view. AP, anteroposterior.

gentamicin, 40.8 g of cement powder and 20 mL of monomer liquid (Heraeus).

Operative technique

Prophylactic intravenous antibiotics were used in every case. Four experienced knee surgeons were involved in the procedures. In all cases, the whole procedure was done under ischaemia with a pneumatic tourniquet. The use of a cruciate retained (CR) or a posterior stabilized (PS) TKA was decided by the surgeon depending on the deformity and soft-tissue releases necessary for each knee. The CR model was implanted in 62 patients and the PS in 18. In all cases, the patella was replaced. After taking the bone cuts, surfaces were cleaned and irrigated with a saline pulse lavage before cementing, as recommended by many authors [15, 23].

The cement was prepared by mixing the liquid and powder components in a bone cement mixer under vacuum conditions. It was only applied on the implant surfaces in each case [9] at 2 min after the beginning of the cement mixing when the cement had reached a doughy state. As a line-to-line technique was performed, there was no need for adding cement to the keel and pegs. In both groups, all the components were cemented and impacted during the cement working time with a one-stage technique. It was done by cementing the tibial component first, the femoral one second and finally the patella, as suggested by Guha et al. [7].

Afterward, full extension of the knee was used to pressurize the cement on the tibial and femoral surfaces and a patellar clamp was used to pressurize the patellar surface. Wound closure was done in flexion once the cement was cured and one deep drain was left in the knee for 24 h.

Radiographic analysis

On the first postop day, a standardized digital anteroposterior (AP) and a true lateral view of the knee

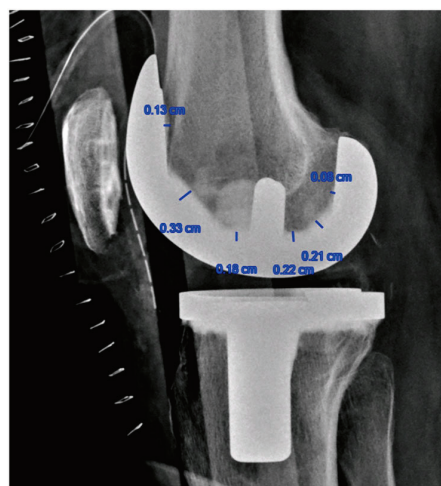


FIGURE 3 Radiographic measurement of the cement bone intrusion in the femur in six areas of a CR implant. CR, cruciate retained.

were analyzed. Cement bone intrusion was studied by measuring it in four areas in the tibia bone–cement interface in the AP view (areas 1–4 of the Knee Society TKA roentgenographic evaluation system, two medial and two lateral to the keel [6]) as was described and validated by Pfitzner et al. [20]. Four areas in the lateral view (two anterior and two posterior to the keel) were also studied (Figure 2). The average of the eight areas was analyzed. Femoral sagittal cement intrusion was studied in six areas (anterior cut, anterior chamfer cut, two in the distal cut, posterior chamfer and posterior cut) (Figure 3) and the average of the six areas was also analyzed, as has been described in previous studies [19, 20]. Cement depth was measured, using the measuring tool in the Picture Archiving and Communication System®, in mm within one decimal point.

The radiographic measurements were done by two blinded evaluators. The first measurement of the first evaluator was considered for the analysis.

Statistical analysis

All data collected for this study were entered into an Excel database (Microsoft Office 2003) and analyzed using the IBM SPSS Statistic v18.0 software package (IBM Corp.). A descriptive analysis of the sample was done using percentages for categorical variables, and the mean and standard deviations for continuous variables. To compare differences between the two groups, a χ^2 or a Fisher exact test was used for the analysis of categorical variables. The Student's *t* test was used for continuous variables. The distribution of each variable was checked for normality using the Shapiro–Wilk test. An apriori power analysis was performed. Based on the Student's *t* test for independent data, the distribution was similar in both groups with a power of 80% and α error < 0.05. Based on data from previous studies on sawbones models [25], a minimum of 25 patients had to be included to identify differences in the cement intrusion in the two groups. There was an expected mean difference in cement intrusion of 1.2 mm between the two groups.

RESULTS

Of the 80 patients studied, there were no differences in terms of demographic and prosthetic component characteristics between the two groups (Table 1).

The cement without antibiotic group had an average cement intrusion in the femur of 1.4 (± 0.4) and 2.4 mm (± 0.4) in the tibia. The ALBC group had an average intrusion in the femur of 1.6 (± 0.5) and 2.3 mm (± 0.5) in the tibia, there being no differences in terms of cement intrusion between the two groups ($p =$ nonsignificance [n.s.]) (Table 2).

In 63 patients (80%), the cement intrusion in the tibia averaged a minimum of 2 mm. This was similar in both groups, 32 patients (80%) in Group 1 and 34 patients (85%) in Group 2 ($p =$ n.s.). In all cases, a minimum of 1.5 mm cement intrusion in the tibia was achieved.

Neither the nondemographic variables nor implant sizes influenced cement intrusion. The cement intrusion in the tibia was greater in women (2.5 ± 0.4 mm) than in men (2.2 ± 0.6 mm), but the difference was not significant ($p =$ n.s.).

TABLE 1 Demographic and prosthetic components data of both groups.

	Group 1 (Simplex P®), n = 40	Group 2 (Palacos G + R®), n = 40	p Value
Age (yr)	72.2 (SD $\pm$ 9.47)	71 (SD $\pm$ 8.88)	n.s.
Gender (M/F) (%)	12/28	10/30	n.s.
Side (right/left)	18/22	24/16	0.011
Weight (kg)	77.4 (SD $\pm$ 13.54)	77.9 (SD $\pm$ 13.5)	n.s.
Height (m)	1.0 (SD $\pm$ 0.09)	1.6 (SD $\pm$ 0.08)	n.s.
BMI (kg/m ²)	30.2 (SD $\pm$ 4.83)	31.9 (SD $\pm$ 9.62)	n.s.
Type (CR/PS)	31/9	28/12	n.s.
Femur size	3.5 (SD $\pm$ 1.20)	3.2 (SD $\pm$ 1.20)	n.s.
Tibia size	3.3 (SD $\pm$ 1.24)	3.2 (SD $\pm$ 1.24)	n.s.
Patella size	29.3 (SD $\pm$ 3.37)	29.3 (SD $\pm$ 2.27)	n.s.

Abbreviations: BMI, body mass index; CR, cruciate retained; F, female; M, male; n.s., nonsignificance; PS, posterior stabilized; yr, year.

TABLE 2 Average intrusion of the cement in the tibia and the femur in both groups.

	Group 1 (Simplex P®), n = 40	Group 2 (Palacos G + R®), n = 40	p Value
Femur (mm)	1.4 (SD $\pm$ 0.4)	1.6 (SD $\pm$ 0.5)	n.s.
Tibia total (mm)	2.4 (SD $\pm$ 0.4)	2.4 (SD $\pm$ 0.5)	n.s.
Tibia—AP (mm)	2.3 (SD $\pm$ 0.6)	2.3 (SD $\pm$ 0.6)	n.s.
Tibia—LAT (mm)	2.4 (SD $\pm$ 0.8)	2.5 (SD $\pm$ 0.7)	n.s.
Total intrusion (femur and tibia)	1.9 (SD $\pm$ 0.4)	2 (SD $\pm$ 0.3)	n.s.

Abbreviations: AP, anteroposterior; LAT, lateral; n.s., nonsignificance.

TABLE 3 Interclass correlation for interobserver measurement correlation.

	Interclass correlation
Total AP tibia (mm)	0.89 (0.83–0.93)
Total LAT tibia (mm)	0.93 (0.88–0.95)
Total tibia (mm)	0.94 (0.90–0.96)
Total femur (mm)	0.76 (0.57–0.86)
Total (mm)	0.91 (0.77–0.95)

Abbreviations: AP, anteroposterior; LAT, lateral.

The interclass correlation was 0.9 for interobserver measurement correlation, indicating excellent reproducibility of the measurements (Table 3).

DISCUSSION

The most important finding of the present study is that ALBC shows optimal depth intrusion into the bone when applied in vivo. No differences were seen when it was compared to cement without antibiotics, the intrusion of ALBC being greater than the minimum suggested for fixation.

As aseptic loosening is the main cause of late revision TKA [21], achieving a good initial fixation on the underlying bone is crucial for long-term performance. Although cementless implants have good outcomes and high survivor rates in midterm follow-up [24], the use of cement is still the gold standard for fixation in TKA.

Radiolucent lines in the implant cement interface in postoperative radiographs are important to notice but are not always associated with aseptic loosening and revision surgery [19]. If present, close clinical follow-up is needed.

Some studies [14, 27] show a strong relationship between the average interdigitation and tensile strength in the cement–bone interface. This suggests that a 1.5 mm cement intrusion distance was adequate to prevent implant micromotion that can initiate implant loosening, especially in the tibia. That distance determination was based on mechanical alignment. Nevertheless, other studies have shown a low risk of tibial baseplate loosening following unrestricted kinematic alignment TKA using a CR medial conforming insert [18].

Some studies have shown a reduction in bonding strength related to high-viscosity cement and the use of coated surfaces [8, 11, 13].

Dinh et al. [4] analyzed bone cement intrusion characteristics and found no differences between Palacos-R® and Simplex HV® (both with no antibiotics) when the negative pressure intrusion technique was applied. In the present study, the average cement intrusion was greater than 1.4 mm in the femur and

2.2 mm in the tibia in both groups, suggesting adequate interdigitation of the cement into the bone.

To our knowledge, this is the first study to analyze the cement intrusion of ALBC in vivo in comparison to the intrusion of cement without antibiotics.

When focusing on the potential adverse effects of the addition of antibiotics it is widely accepted that high-dose ALBC (more than 10% of PMMA weight) should only be used in cement spacers or beads, which are used temporarily in the treatment of prosthetic infections [3]. For prophylactic use, the antibiotic should be used at low doses, less than 2 g per 40 g of cement as the main objective of the cement is the implant fixation [10].

Moran et al. [16] found that gentamicin in concentrations of 0.5, 1.0 and 2.0 g per 40 g of Palacos® acrylic bone cement has been shown to substantially reduce the shear strength of the cement, a factor that would influence crack nucleation in situations of prolonged dynamic loading.

It is important to note that those studies that demonstrated a theoretical disadvantage of ALBC were in vitro. When aseptic loosening was analyzed to discount this theoretical negative effect on the mechanical properties, no difference was seen in its incidence when compared to the use of plain cement [3, 4]. Based on the results of the present study, the addition of gentamicin in low doses in bone cement is a valid option that does not affect its bone penetration for primary TKA. For this reason, when ALBC is used as a prophylactic method for prosthetic joint infection, this combination ensures good initial implant fixation.

There are some limitations in our study. The first one is that as cement with different viscosities are compared, bone penetration could be affected. The dual phase of Simplex P reduces this possible bias [12]. Another possible limitation is that the depth of cement penetration has only been measured on X-rays. The computed tomography (CT) scan has been suggested to study cement penetration [26], but the use of X-rays to study it has been defended by many other authors [8] as a reliable method with less radiation exposure than a CT scan. Moreover, the use of different femoral implants (CR or PS) can have a direct impact on cement bone penetration as the contact area between bone and prosthesis is different depending on the model used. Finally, the size of the sample and the length of the follow-up were not sufficient to correlate the cement intrusion distance with the loosening rates.

CONCLUSION

In conclusion, there are no differences in bone intrusion when comparing plain cement and ALBC. In all cases, a minimum of 1.5 mm cement intrusion in the tibia was achieved. Therefore, the use of ALBC to

prevent prosthetic joint infection in primary TKA may be indicated in daily practice.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study design, data collection, literature review, manuscript writing: Albert Fontanellas-Fes. *Critical manuscript review, study design, data interpretation and study supervision:* Pedro Hinarejos and Daniel Pérez-Prieto. *Data collection assistance, data management and literature review:* Jan Martínez-Lozano, Juan Sánchez-Soler and Raúl Torres-Claramunt. *Study supervision and manuscript review:* Simone Perelli and Joan Carles Monllau. All authors reviewed and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Xavier Duran from Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) of Barcelona for his help in the methodological advice and statistical analysis. The authors have no funding to report.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data supporting the findings of this study are available from the Hospital del Mar database (Excel format) and can be accessed upon reasonable request to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of *Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) grupo Hospital Quirónsalud-Catalunya* with the approval number 2019/91-COT-DEX. Informed consent was obtained from all participants in this study, and the ethical principles of the Declaration of Helsinki were adhered to.

ORCID

Albert Fontanellas-Fes  <http://orcid.org/0000-0002-4628-9466>

REFERENCES

1. Abdeen, A.R., Collen, S.B. & Vince, K.G. (2010) Fifteen-year to 19-year follow-up of the Insall-Burstein-1 total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 25, 173–178. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2009.01.009>
2. Abdel, M.P., Morrey, M.E., Jensen, M.R. & Morrey, B.F. (2011) Increased long-term survival of posterior cruciate-retaining versus posterior cruciate-stabilizing total knee replacements. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 93, 2072–2078. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01143>
3. Corona, P.S., Espinal, L., Rodríguez-Pardo, D., Pigrau, C., Larrosa, N. & Flores, X. (2014) Antibiotic susceptibility in gram-positive chronic joint arthroplasty infections: increased aminoglycoside resistance rate in patients with prior aminoglycoside-impregnated cement spacer use. *The Journal of Arthroplasty*, 29, 1617–1621. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2014.03.029>
4. Dinh, N.L., Chong, A.C., Walden, J.K., Adrian, S.C. & Cusick, R.P. (2016) Intrusion characteristics of high viscosity bone cements for the tibial component of a total knee arthroplasty using negative pressure intrusion cementing technique. *The Iowa Orthopaedic Journal*, 36, 161–166.
5. Dunne, N., Hill, J., McAfee, P., Todd, K., Kirkpatrick, R., Tunney, M. et al. (2007) In vitro study of the efficacy of acrylic bone cement loaded with supplementary amounts of gentamicin: effect on mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Acta Orthopaedica*, 78, 774–785. Available from: <https://doi.org/10.1080/17453670710014545>
6. Ewald, F.C. (1989) The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 248, 9–12. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003086-198911000-00003>
7. Guha, A.R., Debnath, U.K. & Graham, N.M. (2008) Radiolucent lines below the tibial component of a total knee replacement (TKR)—a comparison between single- and two-stage cementation techniques. *International Orthopaedics*, 32, 453–457. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00264-007-0345-6>
8. Herndon, C.L., Grosso, M.J., Sarpong, N.O., Shah, R.P., Geller, J.A. & Cooper, H.J. (2020) Tibial cement mantle thickness is not affected by tourniquetless total knee arthroplasty when performed with tranexamic acid. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 28, 1526–1531. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00167-019-05559-3>
9. Hinarejos, P., Fontanellas, A., Leal-Blanquet, J., Sánchez-Soler, J., Torres-Claramunt, R. & Monllau, J.C. (2022) The technique of cement application has no influence on cement intrusion in total knee arthroplasty: randomized study comparing three different techniques. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 30, 1057–1064. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06528-5>
10. Klekamp, J., Dawson, J.M., Haas, D.W., DeBoer, D. & Christie, M. (1999) The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement. *The Journal of Arthroplasty*, 14, 339–346. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(99\)90061-X](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(99)90061-X)
11. Kopinski, J.E., Aggarwal, A., Nunley, R.M., Barrack, R.L. & Nam, D. (2016) Failure at the tibial cement-implant interface with the use of high-viscosity cement in total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 31, 2579–2582. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2016.03.063>
12. Lindén, U. (1989) Fatigue properties of bone cement. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 60, 431–433. Available from: <https://doi.org/10.3109/17453678909149312>
13. Lionberger, D., Wattenbarger, L., Conlon, C. & Walker, T.J. (2020) Factors affecting aseptic loosening in primary total knee replacements: an in vitro study. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 7, 41. Available from: <https://doi.org/10.1186/S40634-020-00243-9>
14. Mann, K.A., Ayers, D.C., Werner, F.W., Nicoletta, R.J. & Fortino, M.D. (1997) Tensile strength of the cement-bone interface depends on the amount of bone interdigitated with PMMA cement. *Journal of Biomechanics*, 30, 339–346. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(96\)00164-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(96)00164-9)
15. Di Maria, F., Das, S., Abermann, E., Hoser, C. & Fink, C. (2024) Pulsed lavage is associated with better quality of bone-cement-implant interface in knee arthroplasties (TKA/UKA) compared to syringe lavage in vitro; however, clinical data are missing: a systematic review. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 11, e12027. Available from: <https://doi.org/10.1002/jeo2.12027>
16. Moran, J.M., Greenwald, A.S. & Matejczyk, M.B. (1979) Effect of gentamicin on shear and interface strengths of bone cement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 141, 96–101. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003086-197906000-00011>

17. Nagel, K., Bishop, N.E., Schlegel, U.J., Püschel, K. & Morlock, M.M. (2017) The influence of cement morphology parameters on the strength of the cement-bone interface in tibial tray fixation. *The Journal of Arthroplasty*, 32, 563–569. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2016.08.013>
18. Niesen, A.E., Tirumalai, P.A., Howell, S.M. & Hull, M.L. (2024) Risk of tibial baseplate loosening is low in patients following unrestricted kinematic alignment total knee arthroplasty using a cruciate-retaining medial conforming insert: a study using radiostereometric analysis at 2 years. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 32, 693–703. Available from: <https://doi.org/10.1002/KSA.12089>
19. O'Donovan, P., McAleese, T. & Harty, J. (2023) Does lucency equate to revision? A five-year retrospective review of Attune and Triathlon total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 31, 4773–4781. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00167-023-07509-6>
20. Pfitzner, T., von Roth, P., Voerkelius, N., Mayr, H., Perka, C. & Hube, R. (2016) Influence of the tourniquet on tibial cement mantle thickness in primary total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24, 96–101. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00167-014-3341-6>
21. Pitta, M., Esposito, C.I., Li, Z., Lee, Y., Wright, T.M. & Padgett, D.E. (2018) Failure after modern total knee arthroplasty: a prospective study of 18,065 knees. *The Journal of Arthroplasty*, 33, 407–414. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2017.09.041>
22. Rodriguez, J.A. & Bhende, H.R.C. (2001) Total condylar knee replacement: a 20-year followup study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 388, 10–17. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003086-200107000-00004>
23. Schlegel, U.J., Püschel, K., Morlock, M.M. & Nagel, K. (2014) An in vitro comparison of tibial tray cementation using gun pressurization or pulsed lavage. *International Orthopaedics*, 38, 967–971. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00264-014-2303-4>
24. Stadler, C., Hofstätter, M., Luger, M., Stöbich, M., Ruhs, B., Gotterbarm, T. et al. (2023) No component loosening of a cementless deep dish rotating platform knee at a 5-year follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 31, 969–978. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00167-022-07113-0>
25. Vanlommel, J., Luyckx, J.P., Labey, L., Innocenti, B., De Corte, R. & Bellemans, J. (2011) Cementing the tibial component in total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 26, 492–496. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.01.107>
26. Verburg, H., van de Ridder, L.C., Verhoeven, V.W. & Pilot, P. (2014) Validation of a measuring technique with computed tomography for cement penetration into trabecular bone underneath the tibial tray in total knee arthroplasty on a cadaver model. *BMC Medical Imaging*, 14, 29. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2342-14-29>
27. Waanders, D., Janssen, D., Mann, K.A. & Verdenschot, N. (2010) The mechanical effects of different levels of cement penetration at the cement-bone interface. *Journal of Biomechanics*, 43, 1167–1175. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JBIOMECH.2009.11.033>

How to cite this article: Fontanellas-Fes, A., Hinarejos, P., Pérez-Prieto, D., Martínez-Lozano, J., Sánchez-Soler, J., Torres-Claramunt, R. et al. (2024) Comparable bone penetration between antibiotic-loaded and plain bone cement in total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 1–7. <https://doi.org/10.1002/ksa.12379>



5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

En el primer estudi, es van analitzar un total de 2.893 genolls, dels quals 1.452 (50,01%) van ser assignats al grup on es va utilitzar ciment sense antibiòtic (grup control) i 1.441 genolls (49,98%) on es va emprar ciment amb antibiòtic (grup estudi). Ambdós grups eren comparables en termes demogràfics i de possibles factors de risc associats (Taula 4). Cap pacient va presentar reaccions al·lèrgiques, ni locals ni sistèmiques, atribuïbles als antibiòtics del ciment. Tampoc es va detectar toxicitat relacionada amb els antibiòtics utilitzats. La durada mitjana del seguiment va ser de 8,7 anys (interval d'1 a 14 anys).

	Grup control (n=1.452)	Grup estudi (n=1.441)	p valor
Edat (anys)	72,60 (DE $\pm$ 7,32)	72,79 (DE $\pm$ 7,05)	0,946
Sexe (H/D) (%)	23/77	22,1/77,9	0,593
Pacients diabètics (%)	17,6	16,7	0,723
Pes (kg)	77,37 (DE $\pm$ 13,54)	77,90 (DE $\pm$ 13,5)	0,408
Alçada (cm)	1,57	1,58	0,99
IMC	31,63 (DE $\pm$ 5,09)	31,72 (DE $\pm$ 5,15)	0,889
Temps IQ (min)	103,14 (DE $\pm$ 19,23)	104,11 (DE $\pm$ 19,13)	0,150

Taula 4. Dades demogràfiques del grup de control i del grup d'estudi. H, home; D, dona; kg, quilograms; cm, centímetres; DE, desviació estàndard; min, minuts; n, número; IQ, intervenció quirúrgica.

Es van diagnosticar un total de 53 infeccions, corresponent a una taxa mitjana de l'1,8% (IC del 95%, 0,8% a 2,1%), sense trobar diferències significatives entre grups ($p = 0,58$) (Taula 5).

	Grup control (n=1.452)	Grup estudi (n=1.441)	Total	p valor
Infecció	29	24	53	0,58
Sense infecció	1.423	1.417	2.840	

Taula 5. Incidència d'infeccions profundes. N, número.

D'aquestes 53 infeccions consten 18 casos d'infeccions postoperatòries agudes (10 en el grup control i 8 en el grup d'estudi); 10 casos d'infecció aguda hematògena (6 en el grup control i 4 en el grup d'estudi), amb un temps mitjà des de la implantació fins a la infecció de 4,7 anys; i 25 pacients amb infecció crònica, dels quals 3 van ser tractats amb recanvi en un temps

(2 en el grup control i 1 en el grup d'estudi) i 22 van requerir substitució en dos temps (10 en el grup control i 12 en el grup d'estudi), amb un temps mitjà de 26,25 mesos des de la cirurgia primària.

La taxa d'infecció no es va veure afectada per l'edat ($p = 0,73$). En canvi, va ser significativament més alta entre els homes ($p = 0,004$), amb una ràtio de probabilitat d'infecció respecte a les dones de 2,39 (IC del 95 %, 1,30–4,38). També es va observar que els pacients que van patir una PJI tenien un pes superior ($p = 0,037$), tot i que la diferència en l'índex de massa corporal no va ser significativa ($p = 0,954$) (Taula 6).

Factor de risc	PJI (n =53)	No PJI (n=2.840)	p valor
Edat (anys)	72,15 (DE $\pm 7,43$)	72,7 (DE $\pm 7,18$)	0,73
Sexe (H/D) (%)	21/32 (40/60)	628/2.198 (23/73)	0,004
Pes (kg)	83,64 (DE $\pm 14,43$)	76,85 (DE $\pm 15,41$)	0,003
Alçada (m)	1,62 (DE $\pm 0,10$)	1,57 (DE $\pm 0,09$)	0,08
IMC	31,92 (DE $\pm 8,93$)	31,67 (DE $\pm 5,61$)	0,954
Pacients diabètics (n, %)	14 (26%)	481 (17%)	0,09
Temps IQ > 125 min (n, %)	14 (26,9%)	429 (15,3%)	0,031

Taula 6. Factors de risc identificats per PJI en ATG primària. H, home; D, dona; DE, desviació estàndard; kg, quilograms; m, metres; n, número; min, minuts; IQ, intervenció quirúrgica.

En l'anàlisi multivariant es van identificar tres factors associats a una incidència més elevada d'infecció profunda: el sexe masculí, el major pes corporal i una durada de la cirurgia superior a 125 minuts (Taula 7).

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	p valor
Pes (kg)	1,02 (1,0 a 1,04)	0,037
Sexe (H)	2,39 (1,3 a 4,38)	0,005
Temps IQ > 125 min	1,84 (0,94 a 3,61)	0,042

Taula 7. Model multivariat dels factors de risc associats a infeccions profundes en ATG. Kg, quilograms; H, home; min, minuts; IC, interval de confiança; IQ, intervenció quirúrgica.

Si ens centrem en l'anàlisi microbiològic, l'organisme infeccios més comú correspon al gènere *Staphylococcus spp.* (60%), seguits de bacteris gramnegatius (17%). La resta de microorganismes es detallen a la Taula 8.

	Grup control (n=29)	Grup estudi (n=24)	Total (n=53)
<i>Staphylococcus spp.</i>	16	16	32
<i>Streptococcus spp.</i>	2	0	2
BGN	6	3	9
BGP	2	3	5
<i>Enterococcus spp.</i>	1	1	1
Cultiu negatiu PJI	2	1	3

Taula 8. Diferents microorganismes aïllats en les PJI. N, número; PJI, periprosthetic joint infection; spp., espècies.

També es va analitzar el risc de revisió protètica per afluixament asèptic en funció de la utilització de ciment ossi amb o sense antibiòtic. Els resultats no van mostrar diferències significatives entre els grups ($p = 0,83$) (Taula 9). Tot i així, es va observar una tendència a una reintervenció primerenca per afluixament asèptic en el grup tractat amb ciment impregnat d'antibiòtic (ALBC), però aquesta diferència no va assolir la significació estadística ($p = 0,16$).

	Grup control (n=1.452)	Grup estudi (n=1.441)	Total	p valor
Afluixament asèptic amb revisió protètica	33 (2,27%)	37 (2,57%)	70	0,83

Taula 9. Afluixament asèptic amb revisió protètica. N, número.

Pel que fa a la selecció de soques resistents, quan es va analitzar la taxa de resistència a l'eritromicina en infeccions grampositives, tampoc es van observar diferències entre els grups ($p = 0,77$) (Taula 10).

	Grup control	Grup estudi	p valor
Resistent a eritromicina (n = 16)	9 (47,4%)	7 (41,2%)	0,77

Taula 10. Sensibilitat a l'eritromicina testada en PJI amb cultius grampositius. N, número.

En el segon estudi, es van analitzar un total de 80 pacients, dels quals 40 van ser assignats al grup amb ciment sense antibiòtic (Simplex P®) i 40 on es va emprar ciment amb antibiòtic (Palacos®). Ambdós grups eren comparables en termes de característiques demogràfiques i components protètics (Taula 11).

Variable	Grup 1 (Simplex P®), n = 40	Grup 2 (Palacos G+R®), n=40	p valor
Estat (anys)	72,2 (DE ±9,47)	71 (DE ±8,88)	0,589
Sexe (H/D) (%)	12/28	10/30	0,461
Lateralitat (Dr/E)	18/22	24/16	0,011
Pes (kg)	77,4 (DE ±13,54)	77,9 (DE ±13,5)	0,408
Alçada (m)	1,7 (DE ±0,09)	1,6 (DE ±0,08)	0,842
IMC (kg/m²)	30,2 (DE ±4,83)	31,9 (SD ±9,62)	0,295
Tipus (CR/PS)	31/9	28/12	0,637
Mida fèmur	3,5 (DE ±1,20)	3,2 (DE ±1,20)	0,184
Mida tíbia	3,3 (DE ±1,24)	3,2 (DE ±1,24)	0,396
Mida ròtula	29,3 (DE ±3,37)	29,3 (DE ±2,27)	0,909

Taula 11. Dades demogràfiques i de components protètics implantats en els dos grups. H, home; D, dona; Dr, dreta; DE, desviació estàndard; E, Esquerra; kg, quilograms; m, metres; m², metres quadrats; CR, cruciate-retaining; PS, posterior stabilized; N, número.

A l'hora d'analitzar si existia variació en termes d'intrusió radiològica en el teixit ossi entre el ciment simple i el ciment amb antibiòtic, es va determinar que no hi havia diferències entre ambdós grups ($p = 0,47$) (Taula 12).

El grup 1 (ciment sense antibiòtic) va tenir una intrusió mitjana al fèmur de 1,4 mm (desviació estàndard [DE] ± 0,4) i de 2,4 mm (DE ± 0,4) a la tíbia. El grup 2 (ciment amb antibiòtic) va tenir una intrusió mitjana al fèmur de 1,6 mm (DE ± 0,5) i de 2,3 mm (DE ± 0,5) a la tíbia.

Variable	Grup 1 (Simplex P®), n = 40	Grup 2 (Palacos G+R®), n = 40	p valor
Fèmur (mm)	1,4 (DE $\pm 0,4$)	1,6 (DE $\pm 0,5$)	0,08
Tíbia total (mm)	2,4 (DE $\pm 0,4$)	2,4 (DE $\pm 0,5$)	0,99
Tíbia—AP (mm)	2,3 (DE $\pm 0,6$)	2,3 (DE $\pm 0,6$)	0,79
Tíbia—LAT (mm)	2,4 (DE $\pm 0,8$)	2,5 (DE $\pm 0,7$)	0,84
Intrusió total (fèmur i tíbia)	1,9 (DE $\pm 0,4$)	2 (DE $\pm 0,3$)	0,47

Taula 12. Intrusió mitjana del ciment a la tíbia (anteroposterior i lateral) i al fèmur (lateral) en ambdós grups. AP, anteroposterior; LAT, lateral; DE, desviació estàndard; mm, mil·límetres; n, número.

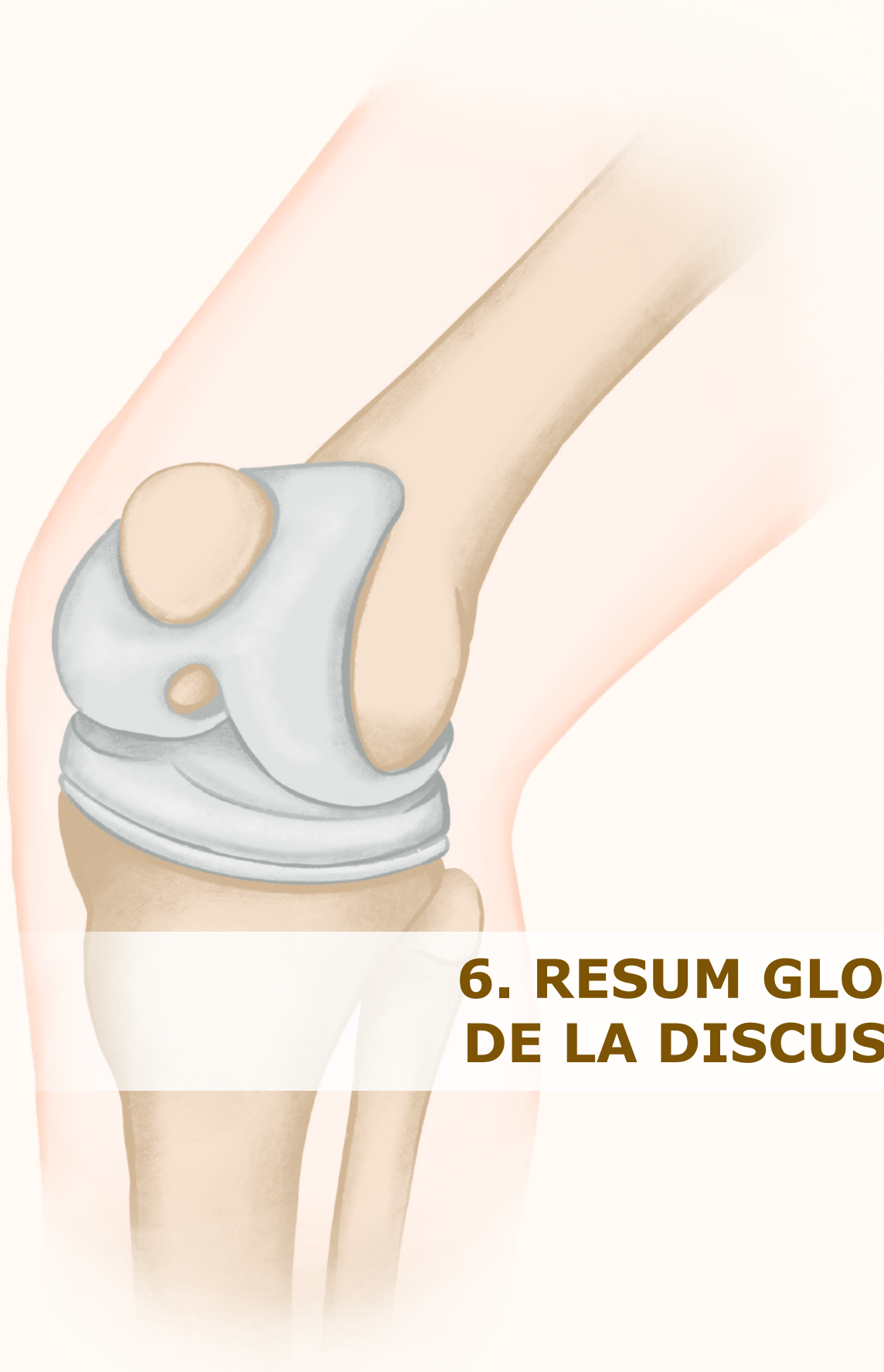
En 63 pacients (80%) la intrusió del ciment a la tíbia va tenir una mitjana mínima de 2 mm. Això va ser similar en ambdós grups, 32 pacients (80%) al grup 1 i 34 pacients (85%) al grup 2 ($p = 0,23$). En tots els casos es va aconseguir una intrusió mínima de 1,5 mm de ciment a la tíbia.

Ni les variables demogràfiques ni la mida dels implants van influir en la intrusió del ciment. La intrusió del ciment a la tíbia va ser més gran en dones ($2,5 \pm 0,4$ mm) que en homes ($2,2 \pm 0,6$ mm), però la diferència no va ser significativa ($p = 0,15$).

La correlació interclasse va ser de 0,9 per la concordança de les mesures radiològiques entre observadors, indicant una excel·lent reproductibilitat dels resultats (Taula 13).

Variable	Correlació interclasse
Tíbia total AP (mm)	0,89 (0,83–0,93)
Tíbia total LAT (mm)	0,93 (0,88–0,95)
Tíbia total (mm)	0,94 (0,90–0,96)
Fèmur total (mm)	0,76 (0,57–0,86)
Total (mm)	0,91 (0,77–0,95)

Taula 13. Correlació interclasse per a la concordança entre observadors en les mesures. Mm, mil·límetres.



6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

6.1 Efecte de l'ALBC sobre la reducció de la taxa d'infecció periprotètica

Un dels principals objectius de qualsevol cirurgia ortopèdic és minimitzar i prevenir al màxim les possibles complicacions associades a les intervencions quirúrgiques. En el cas d'ATG, una de les complicacions més greus i segons alguns registres la més freqüent (59,98), és la infecció periprotètica. En aquest sentit, una de les mesures preventives que ha estat objecte de debat durant dècades, i sobre la qual encara avui no hi ha un consens clar, és la utilització de ciment impregnat amb antibiòtic en l'artroplàstia primària de genoll per reduir la taxa d'infecció.

Amb la idea de contribuir a la literatura científica i intentar donar resposta a aquest tema, es va dur a terme un estudi prospectiu i aleatoritzat ampliant el seguiment de gairebé 3.000 pròtesis de genoll per determinar si existien diferències significatives en la taxa d'infeccions a llarg termini entre dos grups de pacients: els que es va utilitzar ciment ossi amb antibiòtic versus els que es va emprar ciment simple (95). En el nostre estudi es va optar per l'ús d'eritromicina i colistina, una combinació menys habitual la qual ofereix diversos avantatges. En primer lloc, al no ser utilitzats habitualment en el tractament d'infeccions posteriors, implica que si es desenvolupessin soques bacterianes resistents no interferirien amb futurs tractaments. A més, han demostrat mantenir una bona estabilitat mecànica en el ciment i tenen un cost inferior en comparació amb altres antibiòtics.

Els resultats van mostrar que no hi havia diferències significatives en la taxa d'infecció entre els dos grups, sent la taxa del 1,8%, lleugerament inferior al rang reportat en la literatura (64,99). Fins on sabem, aquest treball prospectiu aleatoritzat és únic pel que fa al gran nombre de pacients analitzats i el llarg període de seguiment.

A continuació s'exposen els resultats dels diferents estudis més rellevants fins al moment sobre el paper de l'ALBC en la prevenció d'infecció en ATG primària.

Dades sobre els registres nacionals

Si analitzem els treballs basats en importants registres nacionals d'artroplasties, és mandatari nomenar l'estudi amb la sèrie més llarga fins al moment on s'analitzen un total de 731.000 ATGs (93). Aquest treball, basat en el registre nacional britànic d'artroplasties (*National Joint Registry – NJR*), conclou que en el grup de pacients on s'utilitza ALBC existeix una menor incidència de revisions protètiques per qualsevol causa. Tanmateix, si analitzem específicament la revisió per causa sèptica, aquesta diferència no és significativa. També és important destacar que la baixa proporció d'artroplasties de genoll implantades amb ciment sense antibiòtic (només un 2% del total) constitueix una limitació important a l'hora de comparar les taxes de revisió entre grups. Aquesta desproporció, sumada al fet que la majoria dels casos amb ciment sense antibiòtic es concentren en els primers anys del registre, introdueix un possible biaix en els resultats, fent difícil discernir si la diferència en les taxes de revisió es deu realment al tipus de ciment utilitzat o a altres factors relacionats amb l'evolució de la pràctica quirúrgica. Encara que l'estudi inclou més de 15.000 casos amb ús de ciment sense antibiòtic, la diferència en la mida dels grups dificulta l'obtenció de conclusions sòlides sobre l'eficàcia de l'ALBC en la prevenció d'infeccions.

En aquesta mateixa línia, el registre finlandès mostra una menor incidència de PJI en el grup on s'utilitza ALBC (50). L'article no especifica si es van controlar altres variables que podrien afectar el risc d'infecció, a banda de l'ús o no d'antibiòtics en el ciment. Factors com el tipus de cirurgia, l'edat del pacient, el diagnòstic subjacent, l'estat general de salut, la presència de comorbiditats i el tipus de pròtesi implantada podrien influir en la taxa d'infecció i, per tant, introduir un biaix en els resultats de l'anàlisi.

Recentment s'ha realitzat un estudi de cohort retrospectiu utilitzant dades del Registre d'Artroplasties de Catalunya (RACat) amb un total de 22.781 ATG realitzades entre 2011 i 2020 (92). Els resultats van mostrar que la taxa de revisions per infecció va ser menor en el grup d'ALBC als 3 mesos de seguiment (0,52% vs 0,78%), tot i que al final del seguiment la taxa de supervivència va ser la mateixa (95.2% en ambdós grups). La supervivència protètica amb relació a revisions asèptiques i revisió per totes les causes va ser més alta en el grup d'ALBC durant tot el període de seguiment. D'aquesta

manera, en aquest estudi, l'ALBC va demostrar un efecte protector contra la PJI, mentre que el sexe masculí i algunes comorbiditats com la diabetis, obesitat i artritis reumatoide van augmentar el risc de desenvolupar-la.

D'altra banda, els resultats d'altres registres van en una línia totalment oposada i conclouen que l'ús de ciment amb antibiòtic no redueix la taxa d'infecció en ATG primàries. En un estudi del Registre Canadenc de Substitució Articular, que inclou més de 20.000 ATG amb ciment amb antibiòtic i més de 16.000 amb ciment simple, no es van trobar diferències significatives en les taxes totals de revisió entre els grups, fins i tot després d'estandarditzar factors com l'edat, el sexe i comorbiditats (51).

En el registre australià, en el seguiment a curt, mitjà i llarg termini, quan es van analitzar dades de més de 100.000 ATG no es van trobar diferències entre l'ALBC i el ciment simple en la taxa de revisions per infecció ni en la taxa de revisions per qualsevol causa (100).

Aquest 2024 s'ha publicat un estudi de cohort internacional basat en dades de 14 registres d'artroplasties (101). Es van incloure més de 2,1 milions d'ATG realitzades per artrosis primària entre 2010 i 2020, amb seguiment fins al desembre de 2021. Es va comparar la taxa de revisions per PJI a un any entre els pacients que van rebre ALBC i aquells que van rebre ciment ossi sense antibiòtic. Els resultats van mostrar que no hi havia diferències significatives en el risc de revisions per PJI entre ambdós grups. La taxa de revisions per PJI a un any va ser inferior a l'1% en tots els registres, tant per ALBC com per ciment ossi simple.

D'aquests 14 estudis basats en registres, es va realitzar un meta-anàlisi que combinava dades de 10 registres, on tampoc va trobar diferències significatives en el risc de revisió per PJI o per qualsevol causa a 1, 3, 5 o 10 anys (101). Els autors conclouen que l'ús rutinari de l'ALBC en ATG primàries hauria d'avaluar-se en el context del sistema general d'atenció sanitària. Argumenten que, atès que no hi ha evidència que l'ALBC redueixi el risc de PJI, els costos addicionals associats al seu ús han de ser valorats amb cura. Estimen que, als Estats Units, si s'assumeix una diferència no significativa en el risc de revisió, caldrien 625 pacients on s'utilitza ciment ossi simple per causar una revisió addicional per PJI en comparació amb l'ALBC, cosa que podria traduir-se en un estalvi de més de 72 milions de dòlars anuals. Tot i

que l'estudi presenta algunes limitacions, com la manca de representativitat global dels registres, possibles errors de codificació en les dades o la dificultat per controlar totes les variables de confusió, es tracta del meta-anàlisi internacional més gran realitzat fins al moment sobre aquest tema.

Dades d'assajos clínics aleatoritzats i llargues series comparatives

Namba et al. (102), en un estudi recent, analitza l'eficàcia del ciment ossi amb gentamicina o tobramicina en la reducció del risc d'infecció en ATG tant en la població general com en tres subgrups de pacients amb risc més elevat de PJI (diabetis, índex de massa corporal ≥ 35 kg/m², i classificació *American Society of Anesthesiologists* [ASA] ≥ 3). Es van avaluar 87.018 ATG primàries realitzades entre 2008 i 2016. Els resultats van mostrar que el ciment convencional no era inferior a l'ALBC pel que fa al risc d'infecció. Tot i això, en pacients amb diabetis, l'ALBC va reduir el risc d'infecció (*Hazard Ratio* 0,72). No es van observar diferències en el risc de revisions asèptiques entre ALBC i ciment convencional. En conclusió, el cost addicional de l'ALBC en ATG primàries no estaria justificat per tots els pacients, tot i que podria ser beneficiós per aquells amb diabetis.

Gandhi et al. (103), en un estudi retrospectiu amb una mostra prop de 1.700 pacients intervinguts d'ATG primària, va constatar que la taxa d'infecció al cap d'un any de la cirurgia era del 2,2% en el grup on es va emprar ciment amb tobramicina, en comparació amb el 3,1% en el grup que va rebre ciment sense antibiòtic. Malgrat aquesta diferència aparent, la reducció observada no va ser estadísticament significativa.

Yayac et al. (96), en un estudi retrospectiu, va analitzar 2.511 pacients operats d'ATG primària en dos hospitals, comparant la taxa d'infecció entre els qui van rebre ALBC i ciment simple. No van haver diferències en quant a PJI ni en complicacions postoperatòries, però sí es va evidenciar un augment dels costos associats al ciment (\$416 ALBC vs \$117 ciment simple) i al procediment en general (\$6445 ALBC vs \$5968 ciment simple). Els autors estableixen que per tal que l'ús d'ALBC sigui rendible caldria prevenir una infecció per cada 101 pacients. Per tant, segons aquest estudi, l'ús rutinari d'ALBC en ATG primàries no estaria indicat ja que incrementa els costos sense reduir les infeccions.

Per l'altra banda, l'estudi prospectiu aleatoritzat de Chiu et al. (94), on es van analitzar un total de 340 ATGs, si que va observar una reducció de PJI en aquells pacients on es va utilitzar ciment ossi impregnat amb cefuroxima. És important comentar que l'estudi especifica que les intervencions quirúrgiques es van realitzar en un entorn sense mesures estrictes d'aire net, no utilitzant sistemes d'aire amb flux laminar. Per tant, els resultats poden no ser generalitzables a entorns amb mesures més exigents per prevenir infeccions.

Dades de metaanàlisis

Kleppel et al. (104), va dur a terme una metaanàlisi d'11 estudis aleatoritzats, publicats entre 1985 i 2017. D'aquests, 9 tractaven d'ATG primària i dos d'ATG de revisió, amb un total de 4.092 procediments analitzats (3.903 primaris i 189 de revisió). En el cas de ATG primàries, no es va trobar diferència significativa en la taxa d'infecció entre el grup amb ALBC i el grup amb ciment sense antibiòtic. Tampoc es van observar diferències en quant als resultats funcionals ni en les taxes d'afluixament. En canvi, en les artroplasties de revisió, sí que es va observar una diferència significativa entre grups, amb cap infecció en el grup d'ALBC. En conclusió, l'ALBC no va tenir un efecte significatiu en la reducció de PJI en ATG primàries, però sí en el cas d'artroplasties de revisió.

Farhan-Alanie et al. (105), va comparar l'efecte de l'ALBC amb el ciment ossi sense antibiòtic analitzant les taxes de revisió per PJI i per altres causes en pròtesis total de maluc (PTM) i ATG primàries, incloent-hi un total de 371,977 casos i 671,246, respectivament. Els resultats van indicar que l'ALBC ofereix protecció contra la revisió per PJI en PTM primària en comparació amb el ciment sense antibiòtic. Tot i això, no es van observar diferències significatives en les revisions per altres causes. En el cas de l'ATG, no es van detectar diferències en les taxes de revisió per PJI ni per altres causes entre els dos grups. En conclusió, l'ALBC va demostrar un efecte protector contra la revisió per PJI en PTM, però no va reduir la taxa d'infecció en ATG primàries.

En una altra metanàlisi de Zhou et al. (106), que incloïa cinc assaigs comparatius per avaluar l'eficàcia de l'ALBC en la ATG primària, tampoc es va trobar diferències en la taxa d'infecció profunda entre grups.

Recentment s'ha publicat els resultats d'una metanàlisi que va incloure 17 estudis amb un total de 2.074.844 pacients, dels quals 1.093.920 van rebre ALBC i 980.924 van rebre ciment simple. Els resultats van mostrar que no hi havia diferències significatives en la taxa de PJI entre grups. A més, l'estudi va trobar que l'ús d'ALBC s'associava amb un augment significatiu de la durada de l'estada hospitalària. Els autors conclouen que no hi ha prou evidència en la disminució de la taxa de PJI amb l'ús d'ALBC en l'ATG primària per avalar el seu ús generalitzat en la pràctica clínica diària (107).

És important destacar que quan les taxes d'esdeveniments són molt baixes (com revisions protètiques per PJI), el número necessari a tractar (NNT) per obtenir un benefici pot ser molt alt. Això significa que necessaries tractar molts pacients amb ALBC per evitar un únic esdeveniment de revisió protètica comparat amb l'ús de ciment ossi simple. Això implica que el seu ús generalitzat pot no estar justificat des d'una perspectiva de cost-benefici per a pacients amb baix risc d'infecció. No obstant això, és important considerar que hi ha subgrups específics de pacients, com aquells amb un alt risc d'infecció, on l'ALBC pot tenir un impacte clínic més rellevant i un NNT més baix. Per tant, l'ús estratègic d'ALBC en poblacions seleccionades podria maximitzar els beneficis clínics i optimitzar l'ús dels recursos sanitaris, mentre que per a la població general podria ser preferible utilitzar ciment ossi simple.

Analitzant el conjunt d'estudis més rellevants en la literatura científica que hem exposat, s'observa que en la majoria no es produeix una reducció significativa de PJI amb l'ús d'ALBC com a profilaxis en ATG primària. Això va en la mateixa línia que els resultats del nostre treball on s'identifiquen un total de 53 d'infeccions periprotètiques (1,8%), sense que s'observin diferències entre el grup on s'utilitza ciment sense antibiòtic i ALBC a 8,7 anys de seguiment.

6.2 Efecte de l'ALBC sobre les propietats mecàniques del ciment

Una altra de les principals preocupacions sobre l'ús d'ALBC en les ATG primàries és si l'addició d'antibiòtic afecta les propietats mecàniques del ciment, provocant una possible disminució de la penetració en el teixit ossi i una reducció de la seva resistència, cosa que podria comprometre la fixació protètica.

Tot i que l'eficàcia de l'ALBC en l'alliberament d'antibiòtics és important, també és crucial que aquest mantingui un rendiment mecànic comparable al ciment ossi natiu aconseguint una adequada fixació en teixit ossi subjacent. Estudis *in vitro* suggereixen que l'addició d'antibiòtics al PMMA provoca una disminució de la resistència a compressió i tracció, fins i tot amb petites quantitats d'antibiòtic, i aquesta disminució continua augmentant a major dosi (35). Aquesta dosi d'antibiòtic varia segons l'ús al qual estigui destinat el ciment. Està àmpliament acceptat que l'ALBC en altes concentracions (més de 2 g per 40 g de ciment) només s'ha d'emprar en espaiadors o perles de ciment, que s'utilitzen de manera temporal pel tractament de la PJI. Pel seu ús profilàctic s'ha d'utilitzar a dosis baixes (menys de 2 g per 40 g de ciment) ja que l'objectiu principal és la fixació de l'implant (37,108). Altres autors són més restrictius i, basant-se en estudis *in vitro*, suggereixen no afegir més d'1 g d'antibiòtic per 40 g de ciment per no alterar les propietats mecàniques (109), especialment quan s'utilitzen antibiòtics com l'imipenem (40), o si s'utilitza un antibiòtic en format líquid en lloc de pols (40,110).

Com ja s'ha esmentat anteriorment, la mescla al buit redueix la porositat (111) i altera menys la resistència a la fatiga en tracció de l'ALBC en comparació amb la mescla manual. No obstant això, la reducció de la porositat és desitjable en termes de resistència mecànica, però no en termes d'elució de l'antibiòtic (47,112).

Moran et al. (113) va demostrar que la presència de gentamicina en concentracions de 0,5, 1,0 i 2,0 g per cada 40 g de ciment ossi acrílic (Palacos®) redueix substancialment la resistència al cisallament, un factor que podria influir en la nucleació del ciment en situacions de càrrega dinàmica prolongada.

En l'estudi *in vitro* d'Eggers et al. (114) es compara l'estabilitat mecànica del ciment ossi carregat amb una dosi baixa de gentamicina amb ciment sense antibiòtic, utilitzant la mescla al buit. Els resultats van demostrar que tots dos grups de ciment superaven la resistència mínima a la compressió especificada per la normativa. L'addició de gentamicina a dosis baixes no va afectar negativament la resistència a la compressió, confirmant així la seva viabilitat en aplicacions clíniques. La mescla al buit va augmentar significativament la resistència a la compressió en comparació amb la mescla

manual, gràcies a la reducció de la porositat. L'elució d'antibiòtics va ser més gran en el ciment mesclat manualment, confirmant que una major porositat augmenta l'alliberament del fàrmac. L'estudi ressalta la importància del mètode de preparació del ciment ossi per optimitzar les seves propietats mecàniques i l'alliberament de l'antibiòtic.

Com que l'afluixament asèptic és una de les principals causes de revisió en l'ATG, aconseguir una bona fixació inicial sobre l'os subjacent és crucial per aconseguir un bon rendiment a llarg termini (115). La micromoció a la interfase entre l'implant i el ciment o entre el ciment i el teixit ossi pot generar partícules de desgast, considerades una de les principals causes d'afluixament (116). Estudis previs han demostrat que una millor penetració del ciment millora la resistència a la tracció i al cisallament de la interfase ciment-os. Aquests treballs suggereixen que és recomanable una intrusió mínima del ciment d'entre 1,0 i 1,5 mm per prevenir la micromoció de l'implant, que pot desencadenar l'afluixament del mateix, especialment en la tibia (26,117).

En aquesta línia, els resultats del nostre estudi demostren que no hi ha diferències significatives en quant a la intrusió de ciment en teixit ossi entre ciment ossi simple i ALBC, demostrant una intrusió mínima en tots els casos de 1,5 mm. D'aquesta manera s'aconsegueix una correcta interdigitació amb el teixit ossi subjacent en ambdós grups, assegurant una adequada fixació inicial. Segons el nostre coneixement, aquest és el primer estudi que analitza la intrusió d'ALBC *in vivo* en comparació amb el ciment simple.

És important destacar que els estudis que han demostrat un desavantatge de l'ALBC sobre les propietats mecàniques s'han dut a terme *in vitro*. Quan s'han analitzat les taxes d'afluixament asèptic d'ATG en els diferents estudis, no s'han observat diferències d'incidència entre els grups (118).

Basant-se en els resultats de l'estudi actual, l'addició de gentamicina a dosis baixes en el ciment ossi és una opció vàlida que no afecta la seva penetració òssia. Per aquesta raó, quan l'ALBC s'utilitza com a mètode per prevenir la infecció en ATG, aquesta opció assegura una bona fixació inicial de l'implant.

L'anàlisi dels resultats del primer estudi, que inclou gairebé 3.000 ATGs, no ha evidenciat diferències en la taxa de reemplaçament asèptic per

afluixament o osteòlisi a mitjà i llarg termini entre els pacients en què es va utilitzar ciment amb eritromicina i colistina i aquells en què es va emprar ciment sense antibiòtic.

D'altra banda, cal tenir en compte les infeccions cròniques de baix grau, causades per microorganismes de baixa virulència capaços de formar biofilms i de passar desapercebuts en els cultius microbiològics convencionals, sovint no són diagnosticades. Aquest fenomen pot conduir a un error en el diagnòstic, interpretant-se erròniament com un afluixament asèptic. Així doncs, atès que no s'han observat diferències en la taxa d'afluixament asèptic entre els dos grups, es reforça la idea que l'ús d'ALBC no té un impacte significatiu en la prevenció d'aquestes infeccions subclíniques.

Un altre aspecte controvertit associat a l'ús d'ALBC és el risc potencial de generar resistències en els microorganismes. L'alliberament sostingut d'antibiòtics pot exposar els gèrmens a concentracions subinhibitòries del fàrmac durant períodes prolongats, afavorint així la selecció de soques resistents. Aquesta situació és especialment preocupant en un context clínic en què les infeccions per bacteris multiresistents són una de les principals amenaces per a la salut pública. Això, sumat a l'ús profilàctic de l'ALBC en situacions en què les taxes d'infecció són ja baixes planteja el dilema de si els beneficis superen els possibles riscos associats com la resistència bacteriana, especialment en casos en què el mateix antibiòtic s'utilitza de manera sistemàtica i repetida pel tractament de diferents infeccions.

S'ha vist que els espaiadors de ciment amb aminoglucòsids (4 g d'antibiòtic/40 g de PMMA) utilitzats en revisions protètiques en dos temps augmenten la resistència dels cocs grampositius (58), suggerint que el risc de seleccionar soques resistents en utilitzar ALBC és real. Els resultats del nostre estudi conclouen que l'ús profilàctic d'ALBC en ATG primària no té un impacte significatiu en la selecció patògens infecciosos ni en els perfils de resistència als antibiòtics, tal com va descriure Hansen et al. (58), suggerint que la dosi utilitzada en l'ALBC en ATG primàries no és suficient per generar resistències en microorganismes.

6.3 Limitacions

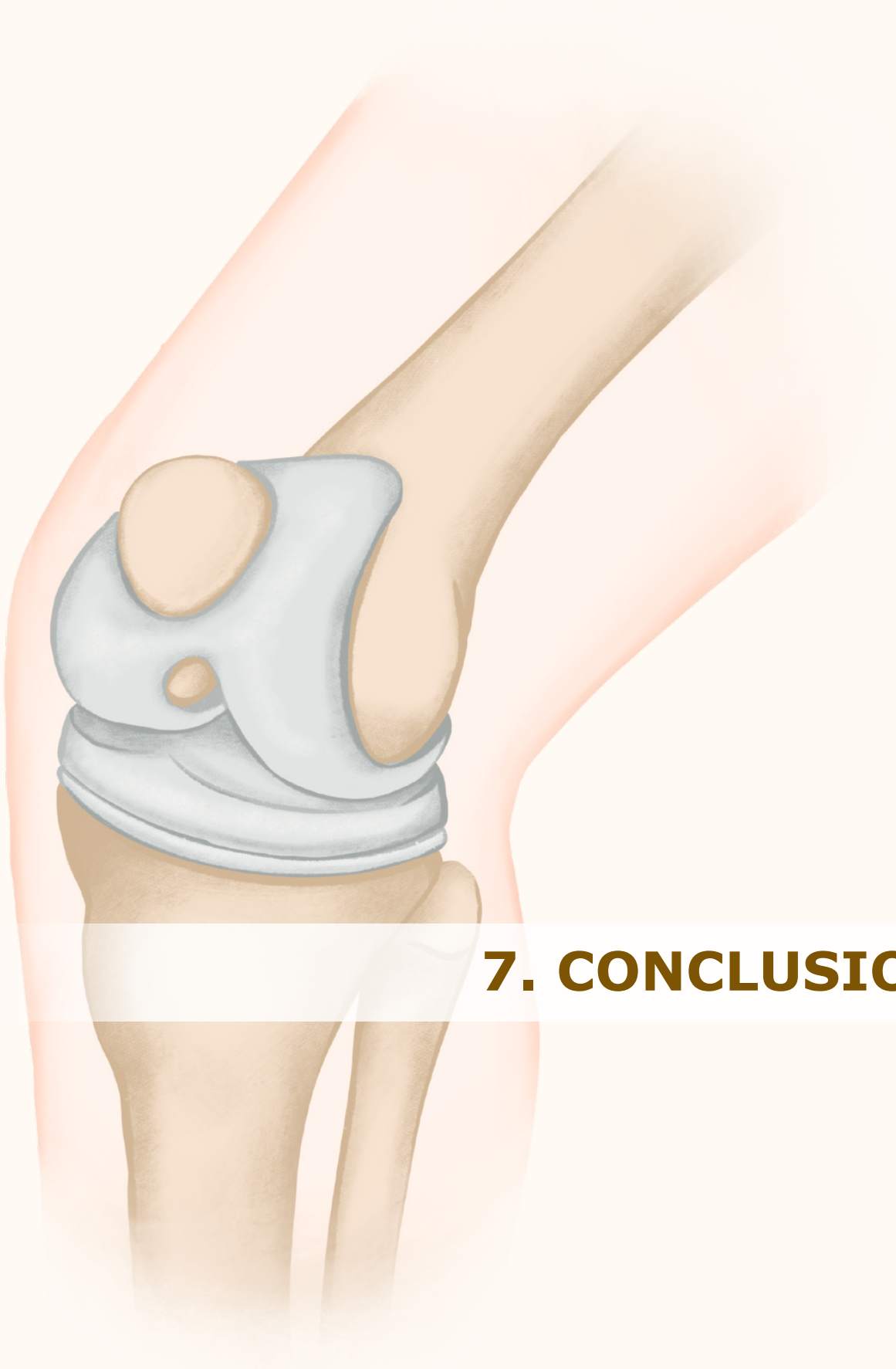
Aquest treball presenta algunes limitacions potencials. Tot i que es va realitzar un seguiment exhaustiu de tots els pacients, alguns poden haver optat per realitzar el seguiment en un centre privat, registres mèdics dels quals no estan compartits amb la xarxa pública d'hospitals a la qual tenim accés. D'aquesta manera, és possible que algunes complicacions no s'hagin detectat.

Una altra limitació a destacar és que en utilitzar la combinació d'antibiòtics de colistina i eritromicina en el ciment els resultats no es poden extrapolar a altres antibiòtics utilitzats més freqüentment, com els aminoglicòsids o la vancomicina.

A més, amb només 53 infeccions profundes, la capacitat per desenvolupar una llista robusta de factors de risc és limitada i alguns poden no haver estat detectats.

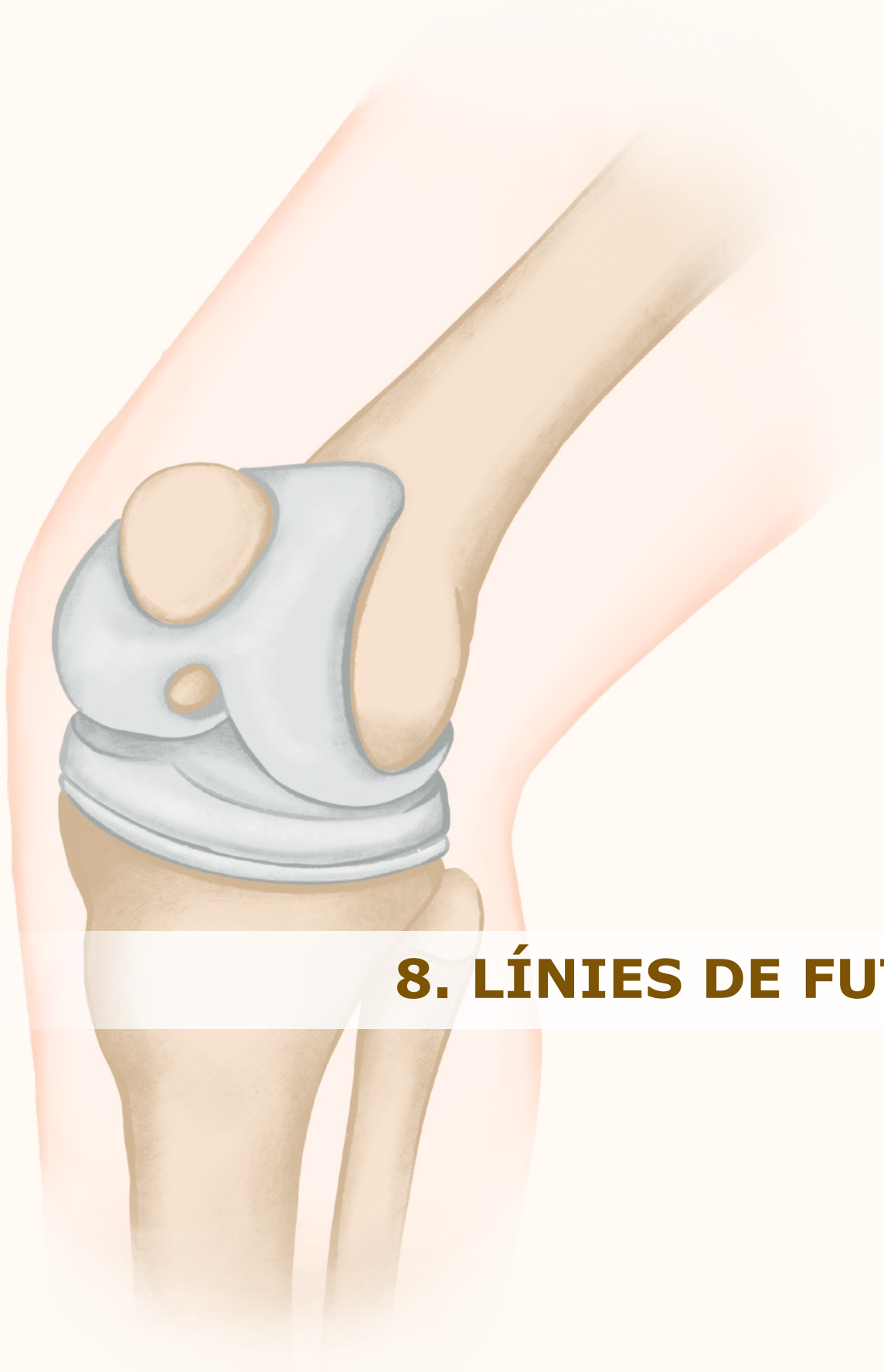
Pel que fa al segon estudi presentat, també destaquen algunes limitacions. En primer lloc, la comparació de ciments amb diferents viscositats podria afectar a la penetració en teixit ossi. Tot i això, la fase dual especificada per la casa comercial sobre Simplex P® pot fer que actuï com un ciment de viscositat alta segons el temps transcorregut fins a la seva aplicació, fet que minimitza aquest possible biaix (119). En segon lloc, la mesura de la penetració òssia es realitza exclusivament mitjançant raigs X. Encara que molts autors consideren aquest mètode fiable i amb una exposició a la radiació menor que la tomografia computada (TC), es reconeix que la TC podria oferir una precisió superior i més exacta en l'avaluació de la penetració del ciment.

Finalment, l'ús de diferents implants femorals en el mateix estudi (CR i PS) pot generar variacions en l'àrea de contacte entre l'os i la pròtesi, cosa que també podria influir en els resultats.



7. CONCLUSIONS

- L'ús del ciment ossi amb eritromicina i colistina no comporta una reducció significativa de la incidència d'infeccions periprotètiques en l'artroplàstia primària de genoll a llarg termini.
- La intrusió del ciment impregnat amb antibiòtic en el teixit ossi subjacent és similar a la del ciment convencional en l'artroplàstia total de genoll.
- No s'ha identificat una disminució de les propietats mecàniques de l'ALBC en comparació amb el ciment convencional, ja que les taxes d'afluixament asèptic són similars en ambdós grups.
- L'ús d'eritromicina i colistina en la fixació primària d'ATG no contribueix en la selecció de soques bacterianes resistents.



8. LÍNIES DE FUTUR

Actualment al nostre centre, amb l'objectiu de continuar contribuint a generar evidència que pugui impactar de manera significativa en la pràctica clínica, especialment en un tema tan controvertit com l'ús d'ALBC en ATG, estem duent a terme un estudi prospectiu aleatoritzat seguint un disseny similar al primer treball presentat, amb la finalitat de comparar dos grups de pacients: un en què s'utilitza ALBC i un altre amb ciment convencional.

La innovació més destacada d'aquest nou treball radica en el canvi de l'antibiòtic emprat. En aquesta ocasió, en comptes de fer servir la combinació d'eritromicina i colistina, hem optat per la gentamicina, un dels antibiòtics més utilitzats a nivell mundial en la cimentació d'ATG primàries.

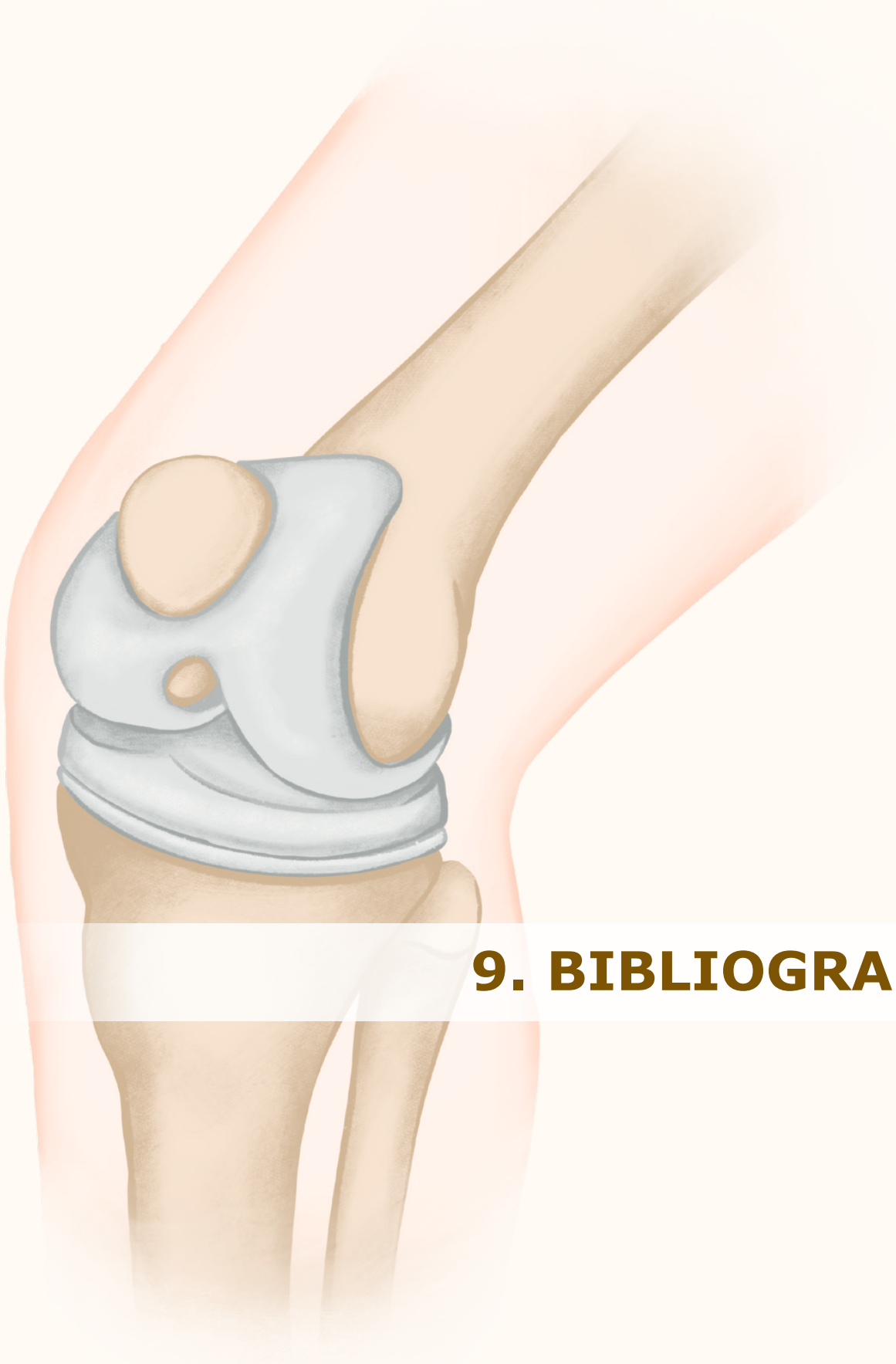
Aquesta investigació busca aportar dades més sòlides que ajudin a dissipar les controvèrsies actuals i a aprofundir en la comprensió de l'eficàcia de l'ALBC en la prevenció d'infeccions periprotètiques. Els resultats d'aquest treball podrien tenir un impacte rellevant en la creació de guies terapèutiques estandarditzades a nivell global, contribuint a harmonitzar les pràctiques clíniques i a millorar els resultats clínics dels pacients sotmesos a ATG.

En el marc d'aquesta tesis doctoral, hem realitzat un tercer estudi retrospectiu observacional, que ha estat recentment publicat a la revista *Journal of Experimental Orthopaedics* (JEO) el 26 de maig de 2025. Aquest estudi es basa en les dades del Registre Català d'Artroplàstia (RACat), on s'investiga l'impacte de la marca, la viscositat i l'addició d'antibiòtics en el ciment ossi sobre el risc de revisió en ATG. Es van analitzar un total de 50.545 pacients sotmesos a ATG primària entre 2007 i 2017, utilitzant diferents marques de ciment ossi. L'estudi va comparar la supervivència dels implants emprant diferents tipus de ciment, on el risc de revisió es va definir com la variable principal d'anàlisi.

Els resultats de l'estudi van mostrar que l'ús de ciment ossi de la marca Palacos® (Haereus) es va associar amb un risc de revisió significativament menor en comparació amb altres marques de ciment ossi (tant per a ciments amb antibiòtics com sense). Tot i que no es van trobar diferències significatives en el risc general d'infecció entre els ciments amb antibiòtics i els ciments simples quan es consideraven totes les marques conjuntament, l'anàlisi específica del ciment de viscositat mitjana amb gentamicina

(Palacos® MV+G) va demostrar tenir el menor risc de revisió entre tots els grups de ciment avaluats.

Aquests resultats suggereixen que el tipus de ciment ossi, la viscositat i l'addició d'antibiòtics poden influir en el risc de revisió en ATG. L'article complet es pot consultar a l'annex adjunt.



9. BIBLIOGRAFIA

1. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct;7(1):1–12.
2. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar; 22(5):1–15.
3. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780–5.
4. Abdeen AR, Collen SB, Vince KG. Fifteen-year to 19-year follow-up of the Insall-Burstein-1 total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010 Feb;25(2):173–8.
5. Abdel MP, Morrey ME, Jensen MR, Morrey BF. Increased long-term survival of posterior cruciate-retaining versus posterior cruciate-stabilizing total knee replacements. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Nov;93(22):2072–8.
6. Martínez O EM. Reordenació de la cirurgia ortopèdica i traumatologia d'alta especialització a Catalunya: Segon informe 2016-2020. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2023.
7. Adravanti P, Vasta S. Varus-valgus constrained implants in total knee arthroplasty: indications and technique. *Acta Biomed*. 2017;88(2S):112–7.
8. Stadler C, Hofstätter M, Luger M, Stöbich M, Ruhs B, Gotterbarm T, et al. No component loosening of a cementless deep dish rotating platform knee at a 5-year follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. Mar;31(3):969.
9. Hannon CP, Salih R, Barrack RL, Nunley RM. Cementless Versus Cemented Total Knee Arthroplasty: Concise Midterm Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2023 Sep 20;105(18):1430–4.
10. Rodriguez JA, Bhende H RC. Total condylar knee replacement: a 20-year followup study - PubMed. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;10:7.

11. Papas PV, Congiusta D, Cushner FD. Cementless versus Cemented Fixation in Total Knee Arthroplasty. *Journal of Knee Surgery*. 2019;32(7):596–9.
12. Le GT, van Duren BH, Ilo K, Berber R, Matar HE, Bloch B V. Cementless TKA use as an alternative to cemented TKA in high BMI patients: A systematic review and meta-analysis. *J Exp Orthop*. 2024 Jul 1;11(3).
13. Gandhi R, Tsvetkov D, Davey JR, Mahomed NN, Surgeon O, Davey CJR. Survival and clinical function of cemented and uncemented prostheses in total knee replacement A META-ANALYSIS. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2009;(7):91–889.
14. Schotanus MGM, Pilot P, Kaptein BL, Draijer WF, Tilman PBJ, Vos R, et al. No difference in terms of radiostereometric analysis between fixed- and mobile-bearing total knee arthroplasty: a randomized, single-blind, controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Sep;25(9):2978–85.
15. Fricka KB, Sritulanondha S, McAsey CJ. To Cement or Not? Two-Year Results of a Prospective, Randomized Study Comparing Cemented Vs. Cementless Total Knee Arthroplasty (TKA). *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9 Suppl):55–8.
16. Eynon-Lewis NJ, Ferry D, Pearse MF. Themistocles Gluck: an unrecognised genius. *BMJ [Internet]*. 1992 [cited 2024 Nov 30];305(6868):1534–6.
17. Brand RA, Mont MA, Manring MM. Biographical Sketch: Themistocles Gluck (1853–1942). *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(6):1525.
18. Vaishya R, Chauhan M, Vaish A. Bone cement. Vol. 4, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. Elsevier B.V.; 2013. p. 157–63.
19. Kiaer Sven. Experimental Investigation of the Tissue Reaction to Acrylic Plastics. *Cinquieme Congres international de Chirurgie orthopedique Bruxelles: Imprimerie Lielens*. 1953.
20. Charnley J, Brand RA. The classic: The bonding of prostheses to bone by cement. 1964. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(12):3149–59.
21. Carlsson L V., Macdonald W, Jacobsson CM, Albrektsson T. Osseointegration principles in orthopedics: Basic research and clinical applications. *Biomaterials in Orthopedics*. 2003 Jan 1;223–40.

22. Pituru SM, Greabu M, Totan A, Imre M, Pantea M, Spinu T, et al. A Review on the Biocompatibility of PMMA-Based Dental Materials for Interim Prosthetic Restorations with a Glimpse into Their Modern Manufacturing Techniques. *Materials* 2020, Vol 13, Page 2894. 2020 Jun;13(13):2894.
23. Trela-Larsen L, Sayers A, Blom AW, Webb JCJ, Whitehouse MR. The association between cement type and the subsequent risk of revision surgery in primary total hip replacement. *Acta Orthop*. 2018 Jan;89(1):40–6.
24. Havelin LI, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB. 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(10):1543–50.
25. Reza H, Mohammad R, Esnaashary H, Karfarma M, Öchsner A. SPRINGER BRIEFS IN APPLIED SCIENCES AND TECHNOLOGY Bone Cement From Simple Cement Concepts to Complex Biomimetic Design.
26. Mann KA, Ayers DC, Werner FW, Nicoletta RJ, Fortino MD. Tensile strength of the cement-bone interface depends on the amount of bone interdigitated with PMMA cement. *J Biomech*. 1997 Apr;30(4):339–46.
27. Buchholz HW EH. Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. *Chirurg*. 1970;41:511–5.
28. Wahlig H, and HWB. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamicin aus einem Knochenzement. *Chirurg*. 1972;441–5.
29. Buchholz HW ERLH. The infected joint implant. In: McKibbin B, editor. *Recent Advances in Orthopaedics*. New York: Churchill Livingstone; 1979. p. 139–61.
30. Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty. *Bone and Joint Journal*. 2016 Mar;98B(3):334–40.
31. Fletcher MDA, Spencer RF, Langkamerd VG, Lovering AM. Gentamicin concentrations in diagnostic aspirates from 25 patients with hip and knee arthroplasties. *Acta Orthop Scand*. 2004 Apr;75(2):173–6.

32. Wall V, Nguyen TH, Nguyen N, Tran PA. Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Biomedicines* 2021, Vol 9, Page 26. 2021 Jan;9(1):26.
33. Hendriks JGE, Neut D, Van Horn JR, Van der Mei HC, Busscher HJ. The release of gentamicin from acrylic bone cements in a simulated prosthesis-related interfacial gap. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003;64(1):1–5.
34. Pérez-Prieto D. Antibiotic-Impregnated Cement. In: *Infection in Knee Replacement*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 303–11.
35. Dunne N, Hill J, McAfee P, Todd K, Kirkpatrick R, Tunney M, et al. In vitro study of the efficacy of acrylic bone cement loaded with supplementary amounts of gentamicin: Effect on mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Acta Orthop.* 2007;78(6):774–85.
36. Dobson PF, Reed MR. Prevention of infection in primary THA and TKA. *EFORT Open Rev.* 2020 Jan;5(10):604–13.
37. Bistolfi A, Massazza G, Verné E, Massè A, Deledda D, Ferraris S, et al. Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review. *ISRN Orthop.* 2011 Aug;2011:290851.
38. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, et al. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: A pharmacokinetic study. *Journal of Arthroplasty.* 2002;17(5):619–26.
39. Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res.* 1976;10(6):929–38.
40. Chang Y, Tai CL, Hsieh PH, Ueng SWN. Gentamicin in bone cement: A potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty. *Bone Joint Res.* 2013;2(10):220–6.
41. Topoleski LDT, Rodriguez-Pinto R. Bone Cement. In: *Comprehensive Biomaterials*. Elsevier; 2011. p. 11–28.
42. Gandhi R, Backstein D, Zywił MG. Antibiotic-laden Bone Cement in Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty. *Journal of the*

- American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2018 Oct 15;26(20):727–34.
43. Malik MHA, Chougale A, Pradhan N, Gambhir AK, Porter ML. Primary total knee replacement: a comparison of a nationally agreed guide to best practice and current surgical technique as determined by the North West Regional Arthroplasty Register. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005 Mar;87(2):117–22.
 44. 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 Jun;77(3):351–8.
 45. 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 Aug;84(6):832–8.
 46. Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975–1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988–1997. *Acta Orthop Scand*. 2001 Oct;72(5):503–13.
 47. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Nov;88(11):2487–500.
 48. Heck D, Rosenberg A, Schink-Ascani M, Garbus S, Kiewitt T. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 1995 Aug;10(4):470–5.
 49. Randelli P, Evola FR, Cabitza P, Polli L, Denti M, Vaienti L. Prophylactic use of antibiotic-loaded bone cement in primary total knee replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Feb;18(2):181–6.
 50. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Jan;91(1):38–47.
 51. Bohm E, Zhu N, Gu J, De Guia N, Linton C, Anderson T, et al. Does Adding Antibiotics to Cement Reduce the Need for Early Revision in Total Knee Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2013;472(1):162.

52. Ince A, Schütze N, Karl N, Löhr JF, Eulert J. Gentamicin negatively influenced osteogenic function in vitro. *Int Orthop* [Internet]. 2006 Apr; 31(2):223.
53. Mounasamy V, Fulco P, Desai P, Adelaar R, Bearman G. The successful use of vancomycin-impregnated cement beads in a patient with vancomycin systemic toxicity: A case report with review of literature. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2013;23 (SUPPL. 2).
54. Forsythe ME, Crawford S, Sterling GJ, Whitehouse SL, Crawford R. Safeness of Simplex-tobramycin bone cement in patients with renal dysfunction undergoing total hip replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2006;14(1):38–42.
55. Ueng SWN, Hsieh PH, Shih HN, Chan YS, Lee MS, Chang Y. Antibacterial activity of joint fluid in cemented total-knee arthroplasty: an in vivo comparative study of polymethylmethacrylate with and without antibiotic loading. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5541–6.
56. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Jun;47(6):885–91.
57. Josefsson G, Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Jul;(292):210–4.
58. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: Impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *Journal of Arthroplasty*. 2014;29(6):1123–7.
59. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):45–51.
60. Shoji MM, Chen AF. Biofilms in Periprosthetic Joint Infections: A Review of Diagnostic Modalities, Current Treatments, and Future Directions. *J Knee Surg*. 2020; 33(2):119–31.

61. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev.* 2019;4(7):482–94.
62. Lamret F, Colin M, Mongaret C, Gangloff SC, Reffuveille F. Antibiotic tolerance of staphylococcus aureus biofilm in periprosthetic joint infections and antibiofilm strategies. *Antibiotics.* 2020 Sep 1;9(9):1–18.
63. Schiavone Panni A, Corona K, Giulianelli M, Mazzitelli G, Del Regno C, Vasso M. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2016 Oct 6;24(10):3168–74.
64. Zhang J, Zhang XY, Jiang FL, Wu YP, Yang BB, Liu ZY, et al. Antibiotic-impregnated bone cement for preventing infection in patients receiving primary total hip and knee arthroplasty. *Medicine.* 2019 Dec;98(49):e18068.
65. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004; 351(16).
66. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Nov;469(11):2992–4.
67. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014 Jul;29(7):1331.
68. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(1):e1–25.
69. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, et al. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019 Feb;34(2S):S325–7.

70. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021 Jan 1; 103-B(1):18–25.
71. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 1:S75-80.
72. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 Apr;78(4):512–23.
73. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. Hardin CC, editor. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jan 19;388(3):251–62.
74. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect*. 2007 Aug;55(2):119–24.
75. Pangaud C, Ollivier M, Argenson JN. Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. *EFORT Open Rev*. 2019 Aug 1;4(8):495–502.
76. Pérez-Prieto D, Pardo A, Fontanellas A, Gómez-Junyent J, Hinarejos P, Monllau JC. Incidence, functional outcomes and cure rate of hematogenous infection in a 2,498 Total Knee Arthroplasties cohort. *J Exp Orthop*. 2023 Dec 1; 10(1).
77. Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Oct 1; 24(10):3106–14.
78. Klemm C, Tirumala V, Oganessian R, Xiong L, van den Kieboom J, Kwon YM. Single-Stage Revision of the Infected Total Knee Arthroplasty Is Associated With Improved Functional Outcomes: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2021 Jan 1; 36(1):298–304.
79. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31; 380(5):425–36.
80. Horne M, Woolley I, Lau JSY. The Use of Long-term Antibiotics for Suppression of Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2024 Oct 15; 79(4).

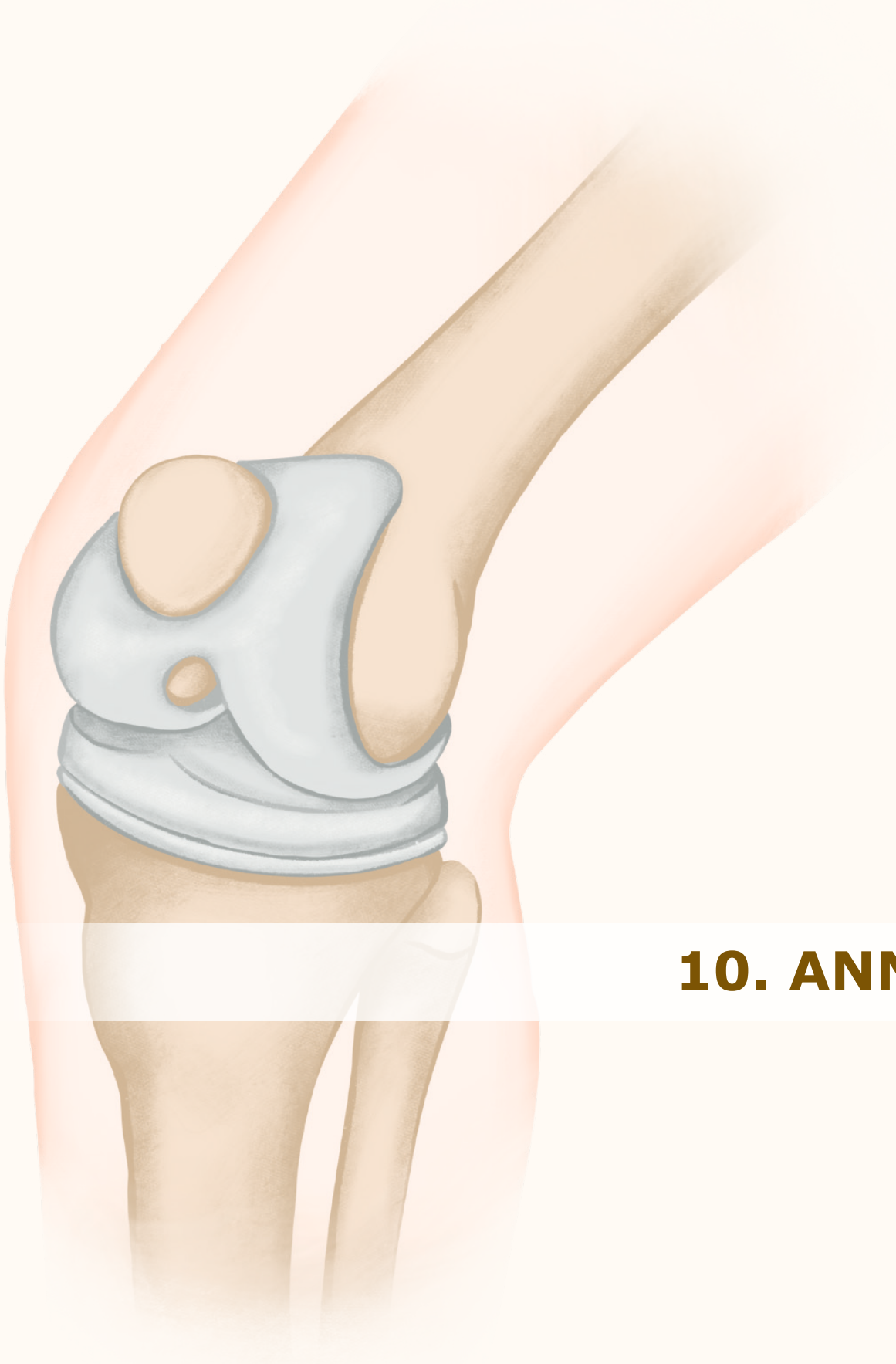
81. Iannotti F, Prati P, Fidanza A, Iorio R, Ferretti A, Prieto DP, et al. Prevention of Periprosthetic Joint Infection (PJI): A Clinical Practice Protocol in High-Risk Patients. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Apr 1;5(4).
82. Kühn K-D editor. Management of periprosthetic joint infection: a global perspective on diagnosis, treatment options, prevention strategies and their economic impact. In: Berlin: Springer; 2018.
83. Watanakunakorn C. In vitro activity of ceftriaxone alone and in combination with gentamicin, tobramycin, and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 24(2):305–6.
84. Zinner SH, Klastersky J, Gaya H, Bernard C, Ryff JC. In vitro and in vivo studies of three antibiotic combinations against gram-negative bacteria and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;20(4):463–9.
85. Lidwell OM, Lowbury EJJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Infection and sepsis after operations for total hip or knee-joint replacement: Influence of ultraclean air, prophylactic antibiotics and other factors. *Journal of Hygiene.* 1984;93(3):505–29.
86. Lidwell OM, Lowbury EJJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Airborne contamination of wounds in joint replacement operations: the relationship to sepsis rates. *J Hosp Infect.* 1983;4(2):111–31.
87. Lee I, Agarwal RK, Lee BY, Fishman NO, Umscheid CA. Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Dec;31(12):1219–29.
88. Nelson JP, Glassburn AR, Talbott RD, McElhinney JP. The effect of previous surgery, operating room environment, and preventive antibiotics on postoperative infection following total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;(147):167–9.
89. Irwin A, Khan SK, Jameson SS, Tate RC, Copeland C, Reed MR. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J.* 2013 Nov;95-B(11):1556–61.

90. Klasan A, Dworschak P, Heyse TJ, Malcherczyk D, Peterlein CD, Schüttler KF, et al. Transfusions increase complications and infections after hip and knee arthroplasty: An analysis of 2760 cases. *Technol Health Care*. 2018;26(5):825–32.
91. Taneja A, El-Bakoury A, Khong H, Railton P, Sharma R, Johnston KD, et al. Association between Allogeneic Blood Transfusion and Wound Infection after Total Hip or Knee Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(2):99–105.
92. Sergi GG, Borja VR, Jesus C, Pedro H, Joan Carles M, Xavier P. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a reduction of the risk of revision of total knee arthroplasty: Analysis of the Catalan Arthroplasty Register. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2024.
93. Jameson SS, Asaad A, Diamant M, Kasim A, Bigirumurame T, Baker P, et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731,214 cases using National Joint Registry data. *Bone Joint J*. 2019;101-B(11):1331–47.
94. Chiu FY, Chen CM, Lin CFJ, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: A prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2002;84(5).
95. Hinarejos P, Guirro P, Leal J, Montserrat F, Pelfort X, Sorli ML, 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. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2013;95(9):769–74.
96. Yayac M, Rondon AJ, Tan TL, Levy H, Parvizi J, Courtney PM. The Economics of Antibiotic Cement in Total Knee Arthroplasty: Added Cost with No Reduction in Infection Rates. *J Arthroplasty*. 2019 Sep 1;34(9):2096–101.
97. Hendriks JGE, Neut D, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Bacterial survival in the interfacial gap in gentamicin-loaded acrylic bone cements. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Feb;87(2):272–6.

98. Postler A, Lützner C, Beyer F, Tille E, Lützner J. Analysis of Total Knee Arthroplasty revision causes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Feb 14;19(1).
99. Premkumar A, Kolin DA, Farley KX, Wilson JM, McLawhorn AS, Cross MB, et al. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States. *J Arthroplasty*. 2021 May;36(5):1484-1489.e3.
100. De Steiger RN, Graves SE. Orthopaedic registries: the Australian experience. *EFORT Open Rev*. 2019 Jun;4(6):409–15.
101. Leta TH, Lie SA, Fenstad AM, Lygre SHL, Lindberg-Larsen M, Pedersen AB, et al. Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty With or Without Antibiotic Bone Cement. *JAMA Netw Open*. 2024 May 23;7(5):E2412898.
102. Namba RS, Prentice HA, Paxton EW, Hinman AD, Kelly MP. Commercially Prepared Antibiotic-Loaded Bone Cement and Infection Risk Following Cemented Primary Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Nov 18;102(22):1930–8.
103. Gandhi R, Razak F, Pathy R, Davey JR, Syed K, Mahomed NN. Antibiotic bone cement and the incidence of deep infection after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2009 Oct;24(7):1015–8.
104. Kleppel D, Stirton J, Liu J, Ebraheim NA. Antibiotic bone cement's effect on infection rates in primary and revision total knee arthroplasties. *World J Orthop*. 2017 Dec 18;8(12):946.
105. Farhan-Alanie MM, Burnand HG, Whitehouse MR. The effect of antibiotic-loaded bone cement on risk of revision following hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2021 Jan 1;103-B(1):7–15.
106. Zhou Y, Li L, Zhou Q, Yuan S, Wu Y, Zhao H, et al. Lack of efficacy of prophylactic application of antibiotic-loaded bone cement for prevention of infection in primary total knee arthroplasty: Results of a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015 Apr 1;16(2):183–7.
107. Li HQ, Li PC, Wei XC, Shi JJ. Effectiveness of antibiotics loaded bone cement in primary total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. Vol. 108, *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.

108. 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 Apr;14(3):339–46.
109. Dunne NJ, Hill J, McAfee P, Kirkpatrick R, Patrick S, Tunney M. Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Proc Inst Mech Eng H*. 2008 Apr;222(3):355–65.
110. Seldes RM, Winiarsky R, Jordan LC, Baldini T, Brause B, Zodda F, et al. Liquid gentamicin in bone cement: a laboratory study of a potentially more cost-effective cement spacer. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Feb;87(2):268–72.
111. Neut D, van de Belt H, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. *Acta Orthop Scand*. 2003 Dec;74(6):670–6.
112. Postak PD, Greenwald AS. The influence of antibiotics on the fatigue life of acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Dec;88 Suppl 4:148–55.
113. Moran JM, Greenwald AS, Matejczyk MB. Effect of gentamicin on shear and interface strengths of bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 1979 Jun;(141):96–101.
114. Egger V, Dammerer D, Degenhart G, Pallua JD, Schmölz W, Thaler M, et al. Does the Addition of Low-Dose Antibiotics Compromise the Mechanical Properties of Polymethylmethacrylate (PMMA)? *Polymers (Basel)*. 2024 Aug 1;16(16).
115. Pitta M, Esposito CI, Li Z, Lee Y yu, Wright TM, Padgett DE. Failure After Modern Total Knee Arthroplasty: A Prospective Study of 18,065 Knees. *J Arthroplasty*. 2018 Feb 1;33(2):407–14.
116. Vanlommel J, Luyckx JP, Labey L, Innocenti B, De Corte R, Bellemans J. Cementing the tibial component in total knee arthroplasty: which technique is the best? *J Arthroplasty*. 2011 Apr;26(3):492–6.
117. Nagel K, Bishop NE, Schlegel UJ, Püschel K, Morlock MM. The Influence of Cement Morphology Parameters on the Strength of the Cement-Bone

- Interface in Tibial Tray Fixation. *J Arthroplasty*. 2017 Feb 1;32(2):563-569.e1.
118. Dinh NL, Chong AC, Walden JK, Adrian SC, Cusick RP. Intrusion Characteristics of High Viscosity Bone Cements for the Tibial Component of a Total Knee Arthroplasty Using Negative Pressure Intrusion Cementing Technique. *Iowa Orthop J*. 2016;36:161–6.
119. Lindén U. Fatigue properties of bone cement. Comparison of mixing techniques. *Acta Orthop Scand*. 1989;60(4):431–3.



10. ANNEX

10.1 PUBLICACIÓ SOBRE EL RISC DE REVISIÓ PROTÈTICA SEGONS EL CIMENT OSSI EMPRAT; ANÀLISI DEL REGISTRE CATALÀ D'ARTROPLÀSTIES (RACAT).

Perez-Prieto D, Koetter K, Fontanellas-Fes A, Martínez-Cruz O; RACat working group. Total knee arthroplasty revision risks depending on the bone cement used-Data from 50,545 knee replacements of the Catalan Arthroplasty Registry. J Exp Orthop. 2025 May 26;12(2):e70271. doi: 10.1002/jeo2.70271. PMID: 40421410; PMCID: PMC12104820.



Received: 27 January 2025 | Accepted: 22 February 2025

DOI: 10.1002/jeo2.70271

ORIGINAL PAPER

Journal of Experimental Orthopaedics WILEY

Total knee arthroplasty revision risks depending on the bone cement used—Data from 50,545 knee replacements of the Catalan Arthroplasty Registry

Daniel Perez-Prieto¹ | Katharina Koetter² | Albert Fontanellas-Fes¹  | Olga Martínez-Cruz³ | the RACat working group

¹Orthopedic Surgery, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Department of Health Economics & Outcome Research, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Germany

³Departament de Salut, Data Analytics Program for Research and Innovation in Health (PADRIS) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Barcelona, Spain

Correspondence

Albert Fontanellas-Fes, Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Hospital del Mar – Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Marítim, 25. Barcelona, Spain.
Email: afontanellas@psmar.cat

Abstract

Purpose: Clinical data on individual bone cement brands and viscosities in cemented total knee arthroplasty (TKA) is scarce. The Catalan arthroplasty registry (RACat) documents usage of cement brands including viscosities and the inclusion of antibiotics. The objective was to compare the clinical performance of the widely used bone cement brand PALACOS® to other blinded bone cement brands in TKA using data from the RACat.

Methods: Patient data on 50,545 primary TKA between 2007 and 2017 in the RACat were analysed retrospectively. Implant survival of PALACOS bone cement was compared to other blinded bone cement brand groups using the all-cause revision risk as primary study endpoint.

Results: Comparing implant survival, it was found that (1) PALACOS® (with or without gentamicin) was associated with a significantly lower revision risk compared to other cement brands (with or without antibiotics) ($p = 0.001$): RR PALACOS 2.03% versus RR other brands 3.88%, and RR PALACOS+G 1.84% versus RR other antibiotic-loaded bone cements (ALBC) 3.85%; (2) ALBC (all brands) did not reduce the risk of revisions ($p = n.s$) compared to plain bone cements (PBC); and (3) the medium viscosity PALACOS MV +G showed the lowest reoperation risk versus other ALBC (all viscosities): RR 1.12% versus RR 3.85%. Competing-risk regression models confirmed reduction in revision risk for all PALACOS compared with other brands ($p = 0.001$) and for PALACOS+G compared with other ALBC ($p < 0.001$) but showed no difference when comparing all ALBC with all PBC ($p = 0.403$). Comparing PALACOS MV+G with all other ALBC showed reduction of revision risk ($p < 0.001$) and no difference when comparing PALACOS medium viscosity (MV) with all other PBC ($p = 0.108$).

Conclusions: Type of cement brand, viscosity and the addition of antibiotics have an impact on revision risk of TKA. Medium viscosity cement with gentamicin (PALACOS MV+G), for which no clinical data were previously available, was associated with the lowest revision risk in TKA.

Abbreviations: ALBC, antibiotic-loaded bone cements; AQuAS, Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia; H1, first hypotheses; H2, second hypotheses; H3, third hypotheses; IIN, individual identification number; MV, medium viscosity; PBC, plain bone cements; RACat, Catalan Arthroplasty Registry; sHR, sub distributional hazard ratios; TKA, total knee arthroplasty.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Journal of Experimental Orthopaedics* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy.

J Exp Orthop. 2025;12:e70271.
<https://doi.org/10.1002/jeo2.70271>

wileyonlinelibrary.com/journal/jeo2

1 of 13

Level of Evidence: Level III, retrospective comparative study.

KEYWORDS

antibiotic-loaded bone cement (ALBC), bone cement, Catalan Arthroplasty Register (RACat), prosthetic joint infection (PJI), total knee arthroplasty (TKA)

INTRODUCTION

Worldwide, the number of joint replacement surgeries is increasing as a consequence of ageing societies [18, 24]. Despite being one of the most successful medical treatments, complications following arthroplasty still occur. These include thrombosis, infections, periprosthetic fractures, dislocations, prosthesis loosening and others. The revision risk is one of the most important outcome measures of joint replacement indicating the survival probability of implants. Clinical studies and registry reports have shown that failure risks of less than 1% per year are nowadays standard for total knee arthroplasty (TKA) [10, 29, 33]. However, the results still show considerable variations owing to aspects such as implant design, surgeon experience, patient-related factors or surgical technique used [13, 21, 27]. Despite growing interest in cementless TKA [14], the cemented fixation of implant components remains the preferred option for many knee surgeons because of the benefit of formation of an immediate strong mechanical interlock of the implant with bone [5]. There is increasing evidence mainly from *in vitro* studies that the technique of cementation as well as the quality and mechanical properties of the bone cement have an important impact on clinical outcomes of knee arthroplasty [12, 39]. A further advantage of the cemented fixation is the use of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) to release antibiotics into the joint cavity for infection prophylactic purposes [30, 32].

Bone cement is primarily supplied as a two-component system consisting of the liquid methyl methacrylate monomer and the powder polymethyl methacrylate. Starter and initiator substances in the powder and the liquid catalyse the chemical polymerization. The differences between commercially available bone cement brands lie in the nature of copolymers in the powder, the amount of starter and initiator molecules, the type and amount of included antibiotics, and the technique of sterilization [19, 20]. Another important differentiator is the initial viscosity of the cement. This describes the resistance of the cement after mixing to flow. Bone cements of high, medium and low viscosity vary in their composition and are used for different indications. One key aspect of cement viscosity is its influence on the depth of penetration into spongy tissue. Several studies have demonstrated that cements of medium to high viscosity allow a penetration of 2–5 mm into the spongy tissue in

combination with jet lavage of the bone tissue and cement pressurization [11]. This cement mantle thickness has been established as a minimum threshold for sufficient implant stability [7, 37]. By contrast, bone cement of low viscosity tends to flow deeper into the tissue but bears risk of triggering more heat necrotic damage and may require more bone tissue removal in case of revision arthroplasty [1].

There is evidence from hip arthroplasty registries that the viscosity and the brand of bone cement influences the revision risk of common implant systems [9, 23]. The Swedish Arthroplasty Registry found that among the most commonly used bone cements in Sweden in knee arthroplasty, PALACOS R+G was associated with the lowest revision risk for all reasons, excluding infection and loosening [36]. However, for cemented TKA such clinical outcome data is scarce, and the issue of the best cement viscosity is still controversially discussed with some surgeons preferring quicker working times of high viscous cements and others preferring more extended working times of medium to low viscous cements. Higher ambient temperatures during storage of the cements or during surgeries may further explain why medium viscous cements are relatively popular in some Southern European hospitals.

In general, registries are powerful tools providing important information on the outcomes of surgical techniques and/or medical devices in a 'real life situation'. As it is a long-established registry with high participation of centres (between 50 and 53) and high number of recorded procedures since its inception in 2005, the authors chose the Catalan Arthroplasty Register (RACat) for data analysis. The main objective was to extend the evidence on clinical performance of individual bone cement viscosities and brands within the indication of TKA for regions where usage of cement for implant fixation is high. PALACOS cement brand was set as reference for comparison with other bone cements brands based on previous observations that it is the most commonly used cement in international knee arthroplasty registries and the Norwegian and Swedish registries already reported superior clinical performance in hip prosthesis fixation in comparison to other commonly used bone cement brands [9, 17, 22, 23, 36]. Therefore, PALACOS type cements were unblinded in the dataset provided by the RACat. With this study, we aim to answer the following study hypotheses: (H1) Do all cements of the brand PALACOS (with or without

gentamicin; all viscosities) reduce the all-cause revision risk compared to other brands (PBC and ALBC) used in total knee arthroplasties? (H2) Do ALBCs of all brands reduce the risk of all-cause revisions compared to PBC? (H3) Does PALACOS MV (medium viscosity; with or without gentamicin) reduce the all-cause revision risk compared to PBC and ALBC of other brands used in TKA?

MATERIALS AND METHODS

Study design

This was a retrospective observational registry study on patients undergoing TKA between 1 January 2007 and 31 December 2017 which were reported to the RACat Registry [3]. This study was initiated by a surgeon-triggered inquiry in 2021 and approved by Ethics Committee of Hospital del Mar and the Advisory Board of RACat with the number 2020/9121. No external funding was provided, and the study was conducted independently of any commercial influence.

Setting

Catalonia is an autonomous region in Spain with a population of 7,543,825 as of 1 January 2018 [35]. The Catalan healthcare system provides universal coverage and access to public healthcare for all residents living in Catalonia.

Participants

The procedures considered had at least one of the joint components specified as cemented by its manufacturer or, if former had incomplete information, cement references and surgical specification of implant fixation. In this study, data were recorded in the RACat according to the following ICD-9 procedure codes: 81.54 for primary procedures and 81.55, 00.80, 00.81, 00.82, 00.83, 00.84 for revision procedures.

Study size

55,347 primary knee arthroplasty procedures were reported to the RACat between 2007 and 2017. We excluded procedures using low-viscosity PALACOS LV (PBC) and PALACOS LV+G (ALBC) due to insufficient sample size for meaningful statistical analysis (Figure 1). Partial cemented or unknown fixated knee arthroplasties were excluded since this indication group would have required separate analyses and stratification along cement types would have yielded too small

groups. Patients whose primary and revision surgery were dated on the same day or who were under the age of 18 at the time of surgery were excluded. At a minimum follow-up at 6 months, patients being alive and revision-free with follow-up less than 6 months were excluded.

Variables

The all-cause revision risk was set as the primary study endpoint. Revision was defined as a change of at least one implant component. PALACOS branded cements were unblinded whereas other cements allowed no brand identification, except viscosity and type of antibiotic contained (no antibiotics, gentamicin or tobramycin). Distribution of patients according to characteristics such as age, sex, number of comorbidities at time of admission, and fixation method (both latter were not universally collected) was tabulated in Table 1. Implant survival time and follow-up time were calculated from surgical variables: date of primary surgery, surgery type, cement brand, implant type, surgical approach, date of revision surgery and living status. The distribution of indications for surgery was also recorded (Table 2). All participants were followed up starting from date of primary surgery until death, date of revision surgery, relocation or end of follow-up (Figure 2).

Statistical analyses

The study population was divided into five mutually exclusive comparison groups according to the bone cement used for fixation of the implant: all PALACOS versus all other brands (regardless of viscosity or antibiotics), all ALBC versus all plain bone cements (regardless of brands), PALACOS+G versus all other brands ALBC (regardless of viscosities and type of antibiotic), PALACOS MV+G versus all other brands ALBC (first of medium viscosity, last regardless of viscosities, both including antibiotics) and PALACOS MV versus all other PBC brands (first of medium viscosity, last regardless of viscosities, both no antibiotics). The total study population as well as patients per comparison group allocation were described by tabulating the distribution of patient characteristics, in frequency and percentage for categorical variables or mean and standard deviation for continuous variables (Table 1). Similarly, distribution of plain cement and ALBC use was displayed over time in Figure 3. Distribution of primary procedures and revision procedures over time was presented in Figure 4.

The revision risk is shown in total numbers and percentages for all-causes at 1 year, 5 years, complete follow-up as well as for the major specified reasons for

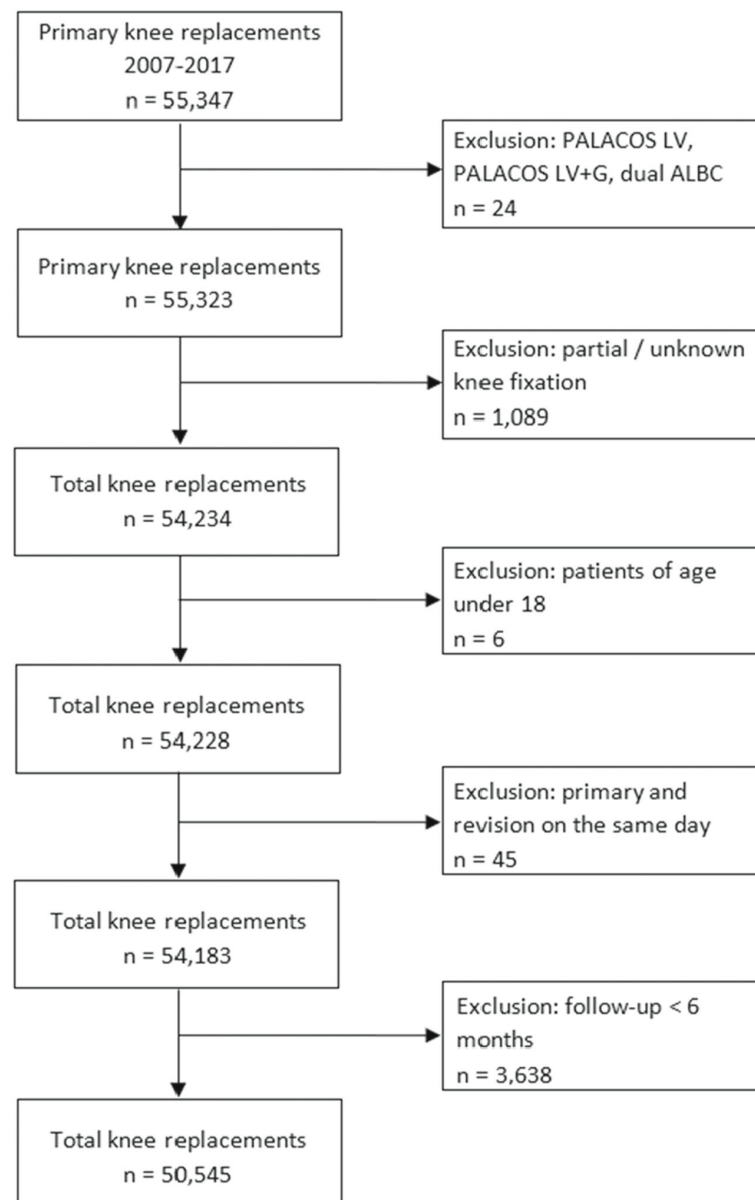


FIGURE 1 Flowchart of study population. 55,347 primary knee arthroplasty procedures were reported to the RACat between 2007 and 2017. Procedures using low-viscosity PALACOS LV (PBC) and PALACOS LV+G (ALBC) were excluded due to insufficient sample size. Partial cemented or unknown fixation knee arthroplasties were also excluded. ALBC, antibiotic-loaded bone cements; PBC, plain bone cements.

revision for complete follow-up: infection, aseptic loosening, mechanic complications, prosthesis luxation and other reasons (Table 3). For each comparison group, log-rank tests and Kaplan-Meier plots comparing implant survival over time, cumulative incidence function curves and competing risk models were performed (Table 4; Figures 5–9). Besides the exclusion criteria, censoring was defined when there was no revision procedure registered as of follow-up period end. Following a clinical approach, the researchers

chose covariates for multivariable analyses that are known to be clinically relevant: age, sex and year cohort. While age, sex and year cohort were included as covariates, additional variables such as implant brand, surgical technique and hospital volume were not available in the dataset of RACat. These unmeasured factors could introduce residual confounding. The fit of cox proportional hazards models was tested using log-log plots and Schoenfeld's residuals finding that proportional hazards assumption was violated in all

TABLE 1 Overview of patient characteristics during the observation period 2007 and 2017 from RACat.

Variable	Total study population	ALBC	PBC	PALACOS	Other brands	Palacos+G	Other brands ALBC	Palacos MV	Palacos MV+G	Other brands PBC
Total	50,545	17,931	32,614	4341	46,204	1954	15,977	2195	1701	30,227
Revisions, <i>n</i> (%)	1881 (3.72)	651 (3.63)	1230 (3.77)	88 (2.03)	1793 (3.88)	36 (1.84)	615 (3.85)	46 (2.1)	19 (1.12)	1178 (3.9)
Death, <i>n</i> (%)	10,172 (20.12)	3639 (20.29)	6533 (20.03)	623 (14.35)	9549 (20.67)	286 (14.64)	3353 (20.99)	307 (13.99)	231 (13.58)	6196 (20.5)
Age, means (SD)	72.33 (7.64)	72.58 (7.79)	72.2 (7.56)	72.22 (7.54)	72.34 (7.65)	72.57 (7.36)	72.58 (7.84)	71.98 (7.77)	72.89 (7.34)	72.22 (7.55)
Female, <i>n</i> (%)	35,687 (70.6)	12,615 (70.6)	23,072 (70.74)	2994 (68.97)	32,693 (70.76)	1304 (66.73)	11,311 (70.8)	1550 (70.62)	1142 (67.14)	21,382 (70.74)
Comorbidity, mean (SD)	1.27 (1.11)	1.19 (1.11)	1.31 (1.11)	1.3 (1.14)	1.26 (1.11)	1.02 (1.09)	1.21 (1.11)	1.51 (1.12)	1.03 (1.1)	1.29 (1.1)
Unknown	790 (1.56)	270 (1.51)	520 (1.59)	115 (2.65)	675 (1.46)	71 (3.63)	199 (1.25)	40 (1.82)	46 (2.7)	476 (1.57)
Fixation method, <i>n</i> (%)										
Cemented	39,074 (77.31)	14,601 (81.43)	24,473 (75.04)	2555 (58.86)	36,519 (79.04)	1692 (86.59)	12,909 (80.8)	721 (32.85)	1490 (87.6)	23,610 (78.11)
Hybrid	6298 (12.46)	1499 (8.36)	4799 (14.71)	861 (19.83)	5437 (11.77)	34 (1.74)	1465 (9.17)	789 (35.95)	7 (0.41)	3972 (13.14)
Inverse hybrid	133 (0.26)	28 (0.16)	105 (0.32)	2 (0.05)	131 (0.28)	1 (0.05)	27 (0.17)	1 (0.05)	1 (0.06)	104 (0.34)
Unknown	5040 (9.97)	1803 (10.06)	3237 (9.93)	923 (21.26)	4117 (8.91)	227 (11.62)	1576 (9.86)	684 (31.16)	203 (11.93)	2541 (8.41)

Note: Describes demographic and clinical characteristics of the study population, including age, sex, comorbidities, fixation methods and distribution of bone cement types. Abbreviations: ALBC, antibiotic-loaded bone cements; MV, medium viscosity; PBC, plain bone cements; RACat, Catalan Arthroplasty Registry.

TABLE 2 Distribution of indications for surgery.

Indication	n	%
Osteoarthritis	49,466	97.87
Osteoarthritis 2nd to acquired deformities	3655	7.23
Osteoarthritis and related disorders	45,808	90.63
Osteoarthritis postseptic arthritis	3	0.01
Other	1079	2.14
Postdysplastic arthrosis	32	0.06
Postnecrosis arthrosis	114	0.23
Posttraumatic arthrosis	114	0.23
Lower extremity fracture	43	0.09
Rheumatic disease	254	0.50
Avascular necrosis	60	0.12
Post-traumatic necrosis	1	0.00
Neoplasia and/or tumours	22	0.04
Unknown	439	0.87

Note: Lists the primary indications for total knee arthroplasty in the study population, predominantly osteoarthritis.

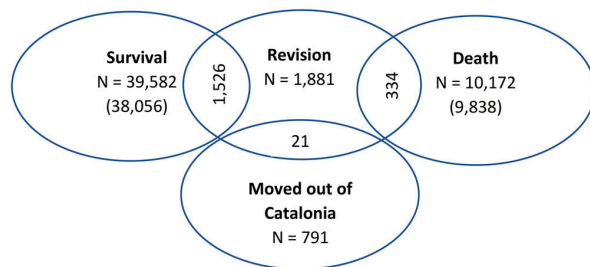


FIGURE 2 Distribution of survival, revision, death and relocation. Shows the distribution of patient outcomes (survival, revision, death and relocation) over the follow-up period.

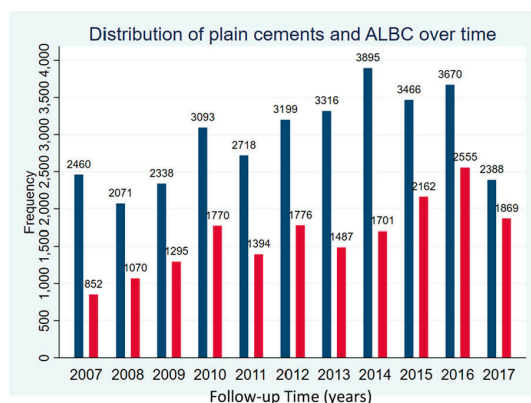


FIGURE 3 Distribution of plain (blue) cements and antibiotic-loaded bone cements (ALBC) (red) over time. Shows the use of plain cements and ALBC by year during the observation period.

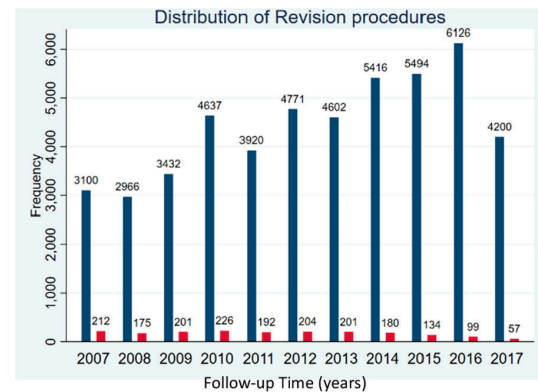


FIGURE 4 Distribution of primary (blue) and revision (red) procedures over time.

models ($p < 0.05$). Results from competing-risk models using death as competing event are presented with unadjusted and adjusted subdistributional hazard ratios (sHR), 95% confidence intervals (CIs) and corresponding p -values (see Table 4). Cumulative incidence curves compare adjusted reoperation risks for the groups, using death as competing event. For all significance tests a level at 5% ($p < 0.05$) was chosen. The data were analysed using Stata 17.0 [34].

Data sources

The RACat is a public health-based population register collecting standardized data on hip and knee replacements in Catalonia, Spain. Only procedures that are publicly funded are reported [2]. The register is managed and coordinated by the Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS) and reporting is performed digitally [2]. During the data collection time of this study, reporting to the RACat was not mandatory. In total, 53 out of 56 different health centres in the Integrated Public Healthcare System of Catalonia reported their procedures to the RACat, the proportion varying between years. 89% of all primary and 73% of all revision knee replacements in Catalonia are captured in the RACat between 2007 and 2017 [3].

Data access, linkage and cleaning methods

The researchers had access to a dataset provided in Excel by the AQuAS [26]. With regards to data use and confidentiality, patient-level information obtained from RACat was anonymized and de-identified prior to the analysis. The data delivered already included the primary procedures linked with its corresponding revision procedure data. This dataset sourced its information

TABLE 3 Revision risk, by time points and overall, and by reason.

Revision risk	n	Any cause, n (%)			Infection, n (%)	Aseptic loosening, n (%)	Mechanical complications, n (%)	Prosthesis luxation, n (%)	Other reasons, n (%)
		1 year	5 years	All revisions					
Total	50,545	564 (1.12)	1631 (3.23)	1881 (3.72)	458 (0.91)	630 (1.25)	478 (0.95)	53 (0.1)	262 (0.52)
All PALACOS	4341	25 (0.58)	84 (1.94)	88 (2.03)	27 (0.62)	20 (0.46)	28 (0.65)	1 (0.02)	12 (0.28)
All other brands	46,204	539 (1.17)	1547 (3.35)	1793 (3.88)	431 (0.93)	610 (1.32)	450 (0.97)	52 (0.11)	250 (0.54)
All ALBC	17,931	212 (1.18)	578 (3.22)	651 (3.63)	174 (0.97)	192 (1.07)	182 (1.02)	26 (0.15)	77 (0.43)
All plain cements	32,614	352 (1.08)	1053 (3.23)	1230 (3.77)	284 (0.87)	438 (1.34)	296 (0.91)	27 (0.08)	185 (0.57)
All PALACOS+G	1954	10 (0.51)	33 (1.69)	36 (1.84)	12 (0.61)	9 (0.46)	13 (0.67)	1 (0.05)	1 (0.05)
All other brands ALBC	15,977	202 (1.26)	545 (3.41)	615 (3.85)	162 (1.01)	183 (1.15)	169 (1.06)	25 (0.16)	76 (0.48)
PALACOS MV+G	1701	9 (0.53)	18 (1.06)	19 (1.12)	11 (0.65)	0	8 (0.47)	0	0
PALACOS MV	2195	15 (0.68)	46 (2.1)	46 (2.1)	15 (0.68)	6 (0.27)	14 (0.64)	0	11 (0.5)
All other plain cement brands	30,227	337 (1.11)	1002 (3.31)	1178 (3.9)	269 (0.89)	427 (1.41)	281 (0.93)	27 (0.09)	174 (0.58)

Note: Summarizes revision rates at 1 year, 5 years and over the full observation period, broken down by specific causes such as infection, aseptic loosening, mechanical complications, prosthesis luxation and other reasons. Abbreviations: ALBC, antibiotic-loaded bone cements; MV, medium viscosity.

TABLE 4 Fine-Gray's competing-risks regression subdistributional hazard ratios for revision.

Comparison groups	Unadjusted sHR (95% CI)	p value	Adjusted sHR (95% CI)	p value
All PALACOS	0.66 (0.54–0.82)	<0.001	0.68 (0.55–0.85)	0.001
All other brands	1 reference		1 reference	
All ALBC	1.01 (0.92–1.11)	0.796	1.04 (0.95–1.15)	0.403
All plain cements	1 reference		1 reference	
All PALACOS+G	0.54 (0.39–0.76)	<0.001	0.54 (0.38–0.76)	<0.001
All other brands ALBC	1 reference		1 reference	
PALACOS MV+G	0.34 (0.22–0.54)	<0.001	0.34 (0.22–0.54)	<0.001
All other brands ALBC	1 reference		1 reference	
PALACOS MV	0.74 (0.55–1.0)	0.047	0.79 (0.58–1.06)	0.108
All other plain cement brands	1 reference		1 reference	

Note: Presents unadjusted and adjusted subdistributional hazard ratios (sHR) comparing revision risks between different bone cement types and brands. Abbreviations: ALBC, antibiotic-loaded bone cements; CI, confidence interval; MV, medium viscosity; sHR, subdistributional hazard ratios.

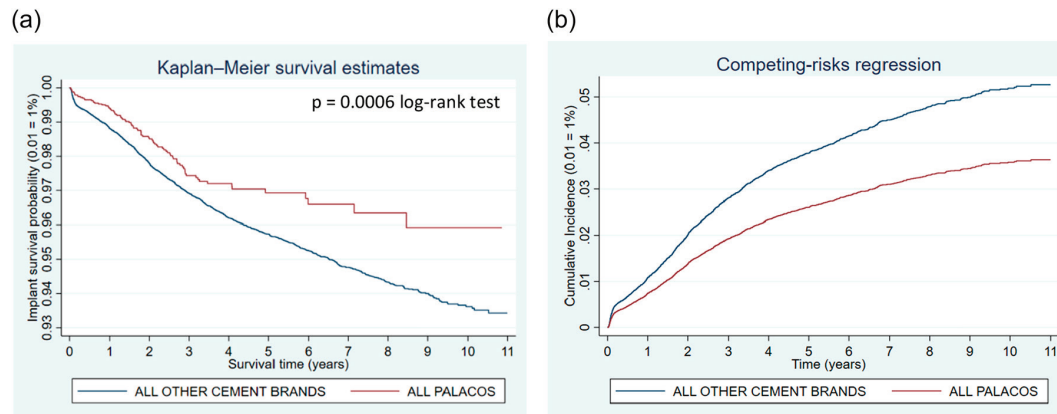


FIGURE 5 Comparison of revision risk of ALL PALACOS versus ALL OTHER CEMENT BRANDS. (a) Kaplan-Meier estimated survival curves for implant revision. (b) Competing-risks regression resulting cumulative incidence curves for implant revision adjusted for age, sex and year cohort.

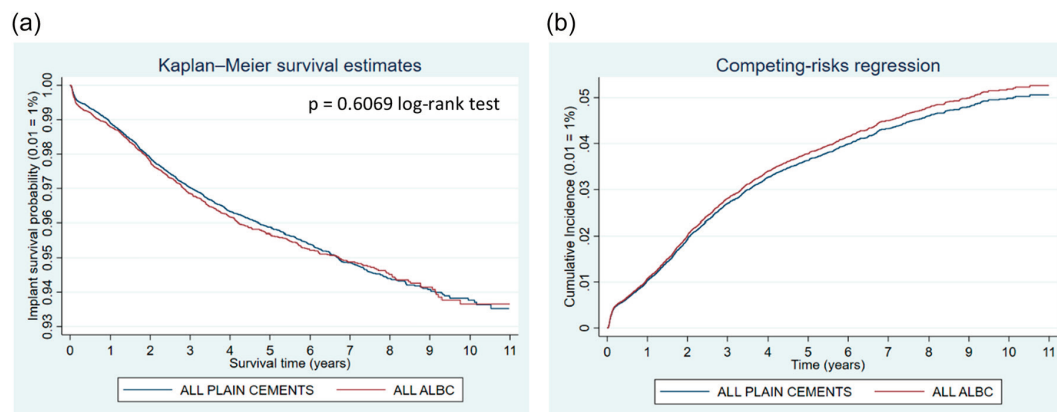


FIGURE 6 Comparison of revision risk of ALL ALBC versus ALL PLAIN CEMENTS. (a) Kaplan-Meier estimated survival curves for implant revision. (b) Competing-risks regression resulting cumulative incidence curves for implant revision adjusted for age, sex and year cohort.

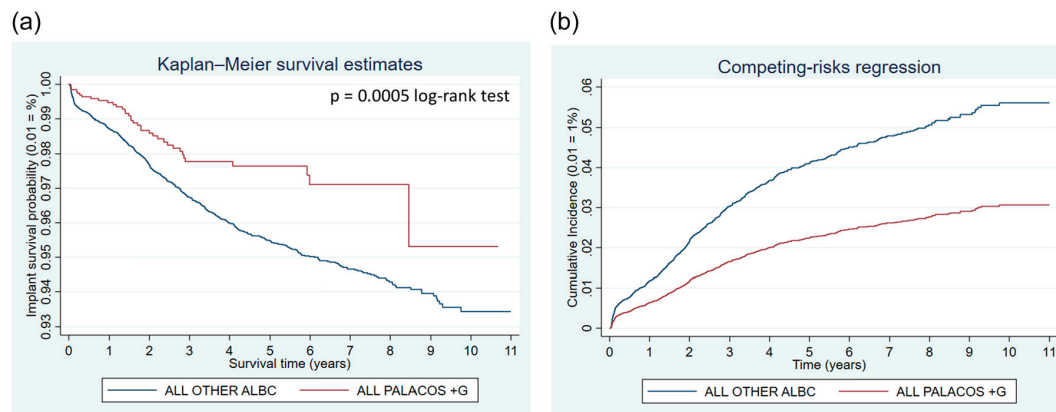


FIGURE 7 Comparison of revision risk of ALL PALACOS+G versus ALL OTHER antibiotic-loaded bone cements (ALBC). (a) Kaplan–Meier estimated survival curves for implant revision. (b) Competing-risks regression resulting cumulative incidence curves for implant revision adjusted for age, sex and year cohort.

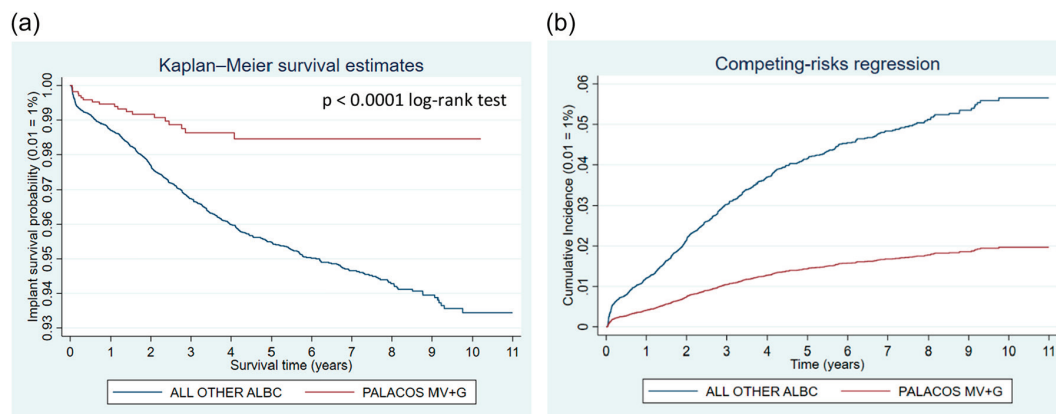


FIGURE 8 Comparison of revision risk of ALL PALACOS MV+G versus ALL OTHER antibiotic-loaded bone cements (ALBC). (a) Kaplan–Meier estimated survival curves for implant revision. (b) Competing-risks regression resulting cumulative incidence curves for implant revision adjusted for age, sex and year cohort.

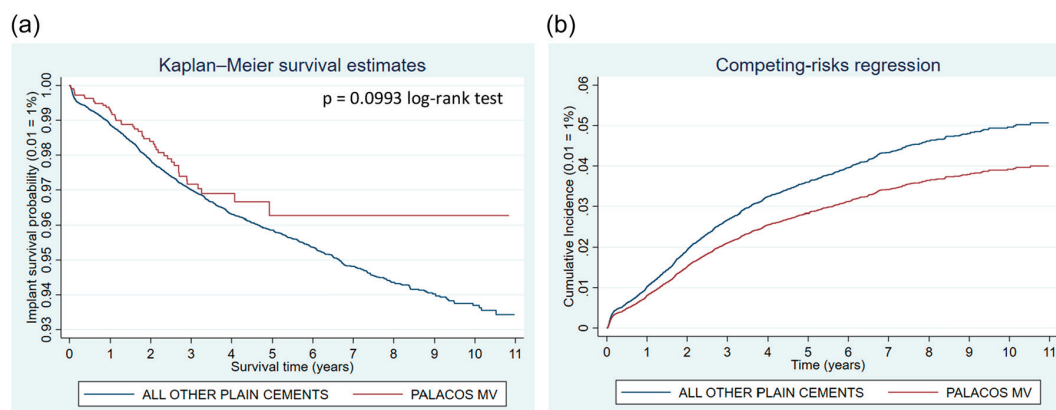


FIGURE 9 Comparison of revision risk of ALL PALACOS MV versus ALL OTHER PLAIN CEMENTS. (a) Kaplan–Meier estimated survival curves for implant revision. (b) Competing-risks regression resulting cumulative incidence curves for implant revision adjusted for age, sex and year cohort.

from the RACat Catalogue, RACat Registry, Minimum Data Set at Hospital Discharge, and the Central Insurance Register. Data entries were linked prior to using before patients Individual Identification Number (IIN), centre, date of admission, joint and type of procedure (primary or revision).

RESULTS

Of the total study population included in the analysis ($n=50,545$), 1881 patients needed their implant to be revised (revision risk 3.72%) and 10,172 died (20.12%) during the observation period. The mean age was 72.33 years and 70.6% of patients were female. While the majority of patients had an unknown ASA score (77.86%), 15.24% had ASA score II and 6.07% had ASA score III. 27.9% of patients counted no comorbidity and 67.01% counted 1–3 comorbidities. 77.31% of the patients received a fully cemented, 12.46% a hybrid, and 0.26% an inverse hybrid knee implant. Posterior-stabilized prostheses (46.14%) were predominantly implanted, followed by cruciate-retaining (33.23%) and posterior cruciate-substituting implants (16.46%). For further details see Table 1. Furthermore, the majority of the study population (97.87%) had some form of osteoarthritis as an underlying indication for surgery (Table 2).

ALL PALACOS VERSUS ALL OTHER BONE CEMENT BRANDS

It was found that 2.03% of all knee prostheses cemented with PALACOS were revised in the observation period versus 3.88% when using a different bone cement (Table 3). The Kaplan–Meier curves as well as cumulative incidence graph confirm by showing diverging survival estimate curves of the two groups (Figure 5).

Comparing the two groups, the former showed lower risks in for all reasons for revision separately. Competing-risks regression model accounting for death, results in adjusted sHR at 0.68 (95% CI: 0.55–0.85; $p=0.001$) for all PALACOS compared to all other cement brands.

ALL ALBC VERSUS ALL PLAIN CEMENTS

All-cause revision risk was found at 3.63% for ALBC and 3.77% for plain cements (Table 3). Patients receiving ALBC were found to have higher risk of revision for infection, mechanical complications, prosthesis luxation, but lower risk of aseptic loosening and other reasons compared to patients receiving plain cements. Both the Kaplan–Meier curve and the cumulative incidence function indicate similar graph behaviour (Figure 6) as

well as the competing-risks regression model found adjusted sHR at 1.04 (95% CI: 0.95–1.15; $p=0.403$) for all ALBC compared to all plain cements.

ALL PALACOS+G VERSUS ALL OTHER ALBC BRANDS

From those patients receiving gentamicin containing PALACOS+G cement 1.84% of the knee implants had to be revised compared to 3.85% of those receiving any other commercial ALBC (Table 3). The PALACOS +G group showed a lower risk of revision for all reasons individually. Kaplan–Meier curves and cumulative incidence graphs (Figure 7) show diverging curves for the two comparison groups. Competing-risks model resulted in adjusted sHR at 0.54 (95% CI: 0.38–0.76; $p<0.001$) for all PALACOS+G compared to all other ALBC brands.

PALACOS MV+G VERSUS ALL OTHER ALBC BRANDS

The revision risk for PALACOS MV+G cement was found at 1.12% versus 3.85% for all other ALBC brands (Table 3). PALACOS MV+G showed reduced risk of revision for each reason for revision individually. Both Kaplan–Meier curves and cumulative incidence graphs show significant differences between the two groups (Figure 8). The regression analyses demonstrated adjusted sHR at 0.34 (95% CI: 0.22–0.54; $p<0.001$) when PALACOS MV+G was compared with all other ALBC brands.

PALACOS MV PLAIN VERSUS ALL OTHER PLAIN CEMENT BRANDS

Plain cement PALACOS MV showed revision risk at 2.1% and all other plain cement brands at 3.9%. Comparison of reasons for revision yielded lower risks in each category for PALACOS MV (Table 3). Kaplan–Meier curves and cumulative incidence graphs indicate difference in revision risk, however, nonsignificantly (Figure 9). Competing-risks regression models comparing PALACOS MV and all other plain cement brands demonstrated unadjusted sHR at 0.74 (95% CI: 0.55–1.0; $p=0.047$) and adjusted sHR at 0.79 (95% CI: 0.58–1.06; $p=0.108$).

DISCUSSION

Our study suggests that bone cement brand, viscosity and the addition of gentamicin may influence revision rates in TKA.

We have chosen the RACat Registry for analysis as it is together with the Norwegian and Swedish arthroplasty registries one of few such databases collecting information on the specific brand of bone cement used for the fixation of the prosthesis. Because of the already reported superiority of the PALACOS-type bone cements in the national hip Registry of Norway, Sweden, and the combined database of the Nordic Arthroplasty Register Association the request to the RACat was designed in this way that the revision risks of all knee prostheses cemented with PALACOS-type cements were compared with the blinded data of other bone cements brands [9, 17, 23, 36]. Although the comparison of these groups is relatively heterogeneous, this study rationale is justified according to the research hypotheses of the present study.

As for the implant failure observed for all PALACOS-type bone cements compared to the group of other commonly used cements recorded in the RACat, a significantly reduced revision risk by 32% was found in the adjusted analyses for all those TKA in which PALACOS was used for implant fixation, regardless of cement viscosity and antibiotic load. These observations acknowledge the clinically superior performance of this cement brand in the field of TKA. This finding was confirmed when PALACOS+G was found to reduce revision risk by 46% in adjusted competing-risks analysis when compared to all other ALBC brands.

The comparison of revision risk between PBC and ALBC without further consideration of a specific cement brand did not yield significant differences. These results confirm what has been previously reported by the Australian Registry or by clinical studies from Canada and the United States but contradict the findings from the Nordic Registries and from the United Kingdom-based NJR [4, 6, 8, 15, 16, 28]. In the latter registries it was found that the presence of antibiotics in commercial bone cement was associated with a lower number of revisions. The reasons for these opposed observations are not clear. However, it may be speculated that varying usage rates of specific ALBC brands between the territories combined with differences in antibiotic elution capacities influence the results. Indeed, significant brand-specific differences in the release of antibiotics from the cement matrix leading to higher or lower antimicrobial efficacies have been observed in several laboratory studies [25, 38]. Another explanation could be the different rationales of use of ALBC being standard in most of the cemented routine arthroplasties in the Nordic countries and the United Kingdom versus their differential patient-risk stratified usage in the United States or in Canada because of the stricter regulatory approval status there [31]. The reduced risk of revisions due to infection and overall (all reasons) in groups all PALACOS+G and PALACOS MV+G may argue in this direction on the background of its observed antibiotic elution properties [25, 38].

Another important finding of our analysis was the clinical safety of the PALACOS MV+G cement for which there is no data available. Prostheses fixated with this cement showed the lowest risk of failure in the competing-risk models and Kaplan–Meier curves when compared to other ALBC brands with 66% risk reduction. This observation holds true for plain PALACOS MV (reduction of revision risk by 21% in the adjusted model) when compared to other plain cement brands as well. Since clinical outcome data for medium-viscosity cement have not been published to our knowledge so far, these observations provide evidence for its use in TKA.

While analyses were based on real-world evidence, some study limitations need to be addressed. In general, selection bias in a cohort study occurs as a consequence of loss to follow-up. In our cohort, the number of excluded patients due to reasons listed in the methods section was 8.68% of the initial study size. Furthermore, it is important to note that reporting to the RACat only became mandatory in 2017 and, therefore, not all procedures are documented in the database. However, the completeness of revision procedures during the period from 2007 to 2017 was calculated to be at 73% by the RACat database system [3]. In addition, only publicly funded procedures are reported to the RACat whereby privately funded procedures were not included in the analyses. Another bias is the fact that real-world data was used which does not allow for perfect factor identification as not all variables can be held constant like in a clinical trial setting. For example, surgeon's personal cementing technique preferences and cement mixing systems may have influenced the outcomes. In addition, we were not able to relate the performance of the cement with individual prosthesis designs, coatings and implant brands. This study is limited by potential selection bias, as surgeons may have preferred ALBC in higher-risk patients. Additionally, implant brand, cementation technique and surgical approach were not controlled for, which may introduce residual confounding. Additionally, the implant brand, surgical technique, or cementation method were not controlled for, which could introduce residual confounding. Future studies should incorporate these factors for a more comprehensive analysis.

CONCLUSION

Analysis of the RACat data demonstrates that the type of cement brand, the viscosity and the addition of antibiotics have an impact on revision risk of TKA.

It was confirmed (1) that PALACOS branded cements led to significantly lower all-cause revision risk than the average of all other cement brands documented in the Registry, (2) that the revision risks between ALBC and plain cement were not statistically

different without further consideration of the cement brand and (3) that the medium viscosity cement with gentamicin (PALACOS MV+G) for which no clinical data were previously available was associated with the lowest revision risk in TKA.

Tracks the number of primary and revision TKA procedures performed each year.

The RACat WORKING GROUP

Mireia Espallargues Carreras, Network for Research on Chronicity, Primary Care and Health Promotion (RICAPPS). Francesc Pallisó Folch, Orthopaedic Surgery Service, University Hospital Santa Maria, Lleida, Spain.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daniel Pérez-Prieto: Critical manuscript review; study design; data interpretation; study supervision. **Katharina Koetter:** Study design; data collection; literature review; manuscript writing. **Albert Fontanellas-Fes:** Critical manuscript review; study design; data interpretation. **Olga Martinez-Cruz** and the **RACat working group** contributed by providing and facilitating access to the arthroplasty registry data, and offered support for its analysis.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Katharina Koetter is an employee of Heraeus Medical GmbH, the manufacturer of Palacos cement, which is discussed in the study. The remaining authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data used in this study were obtained from the RACat Registry by a surgeon-triggered inquiry in 2021 and approved by Ethics Committee of Parc Salut Mar and the Advisory Board of RACat with the number 2020/9121. Due to privacy and confidentiality agreements, the raw dataset is not publicly available. Access to anonymized data were granted upon reasonable request to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of *Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) grupo hospital Quirónsalud-Catalunya* with the approval number 2019/91-COT-DEX. Informed consent was obtained from all participants in this study, and the ethical principles of the Declaration of Helsinki were adhered to.

ORCID

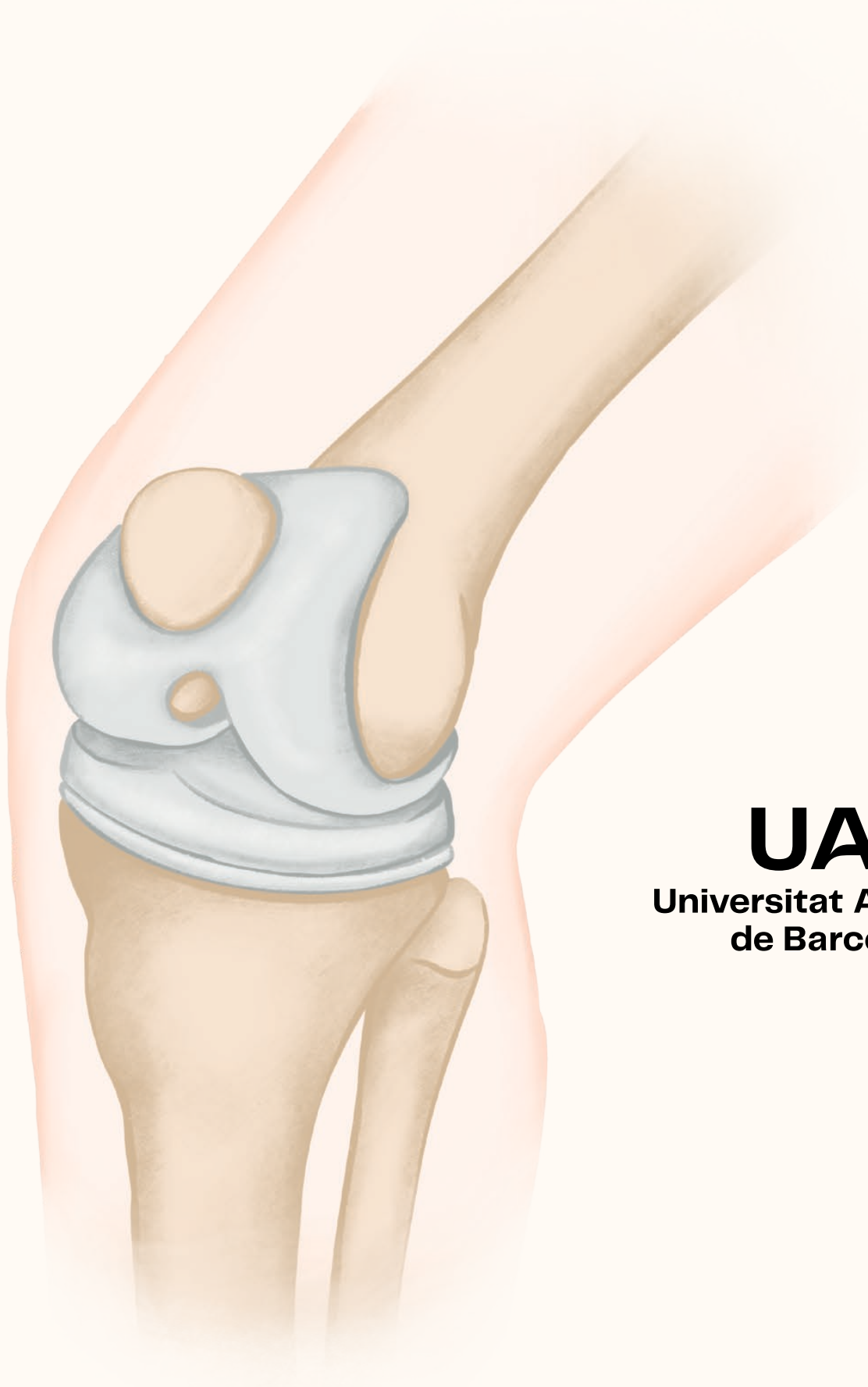
Albert Fontanellas-Fes  <https://orcid.org/0000-0002-4628-9466>

REFERENCES

- Albrektsson T, Eriksson A. Letters to the editor. Clin Orthop Relat Res. 1985;195:311–2.
- AQuAS. 10 years of Catalan Register of Arthroplasty (RACat). 2015. Available from: <https://blog.aquas.cat/2015/11/26/10-years-of-catalan-register-of-arthroplasty-racat/?lang=en#more-5607>. Accessed 17 May 2022.
- AQuAS. RACat database. 2022. Available from: <https://aquas.gencat.cat/ca/fem/intelligencia-analitica/racat/>
- Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Annual report 2021. 2021. Available from: <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2021>
- Behery OA, Kearns SM, Rabinowitz JM, Levine BR. Cementless vs cemented tibial fixation in primary total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2017;32:1510–5.
- Bohm E, Zhu N, Gu J, de Guia N, Linton C, Anderson T, et al. Does adding antibiotics to cement reduce the need for early revision in total knee arthroplasty? Clin Orthop Rel Res. 2014;472:162–8.
- Cox ZC, Engstrom SM, Shinar AA, Polkowski GG, Mason JB, Martin JR. Is cement mantle thickness a primary cause of aseptic tibial loosening following primary total knee arthroplasty? Knee. 2023;40:305–12.
- Engesaeter L, 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 Orthop Scand. 2003;74:644–51.
- 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;84:832–8.
- Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. Lancet. 2019;393:655–63.
- Fontanellas-Fes A, Hinarejos P, Pérez-Prieto D, Martínez-Lozano J, Sánchez-Soler J, Torres-Claramunt R, et al. Comparable bone penetration between antibiotic-loaded and plain bone cement in total knee arthroplasty. Knee Arthroplasty Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2024;33:1–7.
- Grupp TM, Schilling C, Schwiesau J, Pfaff A, Altmann B, Mihalko WM. Tibial implant fixation behavior in total knee arthroplasty: a study with five different bone cements. J Arthroplasty. 2020;35:579–87.
- Han HS, Lee MC. Cementing technique affects the rate of femoral component loosening after high flexion total knee arthroplasty. Knee. 2017;24:1435–41.
- Hannon CP, Salih R, Barrack RL, Nunley RM. Cementless versus cemented total knee arthroplasty: concise midterm results of a prospective randomized controlled trial. J Bone Jt Surg. 2023;105:1430–4.
- Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. J Bone Joint Surg Am Vol. 2009;91:38–47.
- Jameson SS, Asaad A, Diamant M, Kasim A, Bigirimurame T, Baker P, et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731,214 cases using National Joint Registry data. Bone Joint J. 2019;101-B(11):1331–47.
- Junnla M, Laaksonen I, Eskelinen A, Pulkkinen P, Ivar Havelin L, Furnes O, et al. Implant survival of the most common cemented total hip devices from the Nordic Arthroplasty Register Association database. Acta Orthop. 2016;87:546–53.
- Klug A, Gramlich Y, Rudert M, Drees P, Hoffmann R, Weißenberger M, et al. The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden

- on future health care systems over the next 30 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29:3287–98.
19. Kuehn KD. Bone cements: up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. 1st ed. Berlin; New York: Springer; 2013.
 20. Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthop Clin North Am.* 2005;36:17–28.
 21. Kugler CM, Goossen K, Rombey T, De Santis KK, Mathes T, Breuing J, et al. Hospital volume-outcome relationship in total knee arthroplasty: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30:2862–77.
 22. Leta TH, Fenstad AM, Lygre SHL, Lie SA, Lindberg-Larsen M, Pedersen AB, et al. The use of antibiotic-loaded bone cement and systemic antibiotic prophylactic use in 2,971,357 primary total knee arthroplasties from 2010 to 2020: an international register-based observational study among countries in Africa, Europe, North America, and Oceania. *Acta Orthop.* 2023;94:416–25.
 23. Malchau H, Herberts P, Söderman P, Odén A. Prognosis of total hip replacement. In: Scientific exhibition presented at the 67th annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, March 15–19, 2000. Orlando, Florida. 2000.
 24. Matharu G, Culliford D, Blom A, Judge A. Projections for primary hip and knee replacement surgery up to the year 2060: an analysis based on data from The National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *Ann Royal College Surg Engl.* 2022;104:443–8.
 25. Meeker DG, Cooper KB, Renard RL, Mears SC, Smeltzer MS, Barnes CL. Comparative study of antibiotic elution profiles from alternative formulations of polymethylmethacrylate bone cement. *J Arthroplasty.* 2019;34:1458–61.
 26. Microsoft Corporation. Microsoft Excel. 2018. Available from: <https://office.microsoft.com/excel>
 27. Mugnai R, Digennaro V, Ensini A, Leardini A, Catani F. Can TKA design affect the clinical outcome? Comparison between two guided-motion systems. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:581–9.
 28. Namba RS, Prentice HA, Paxton EW, Hinman AD, Kelly MP. Commercially prepared antibiotic-loaded bone cement and infection risk following cemented primary total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg.* 2020;102:1930–8.
 29. Pabinger C, Berghold A, Boehler N, Labek G. Revision rates after knee replacement. Cumulative results from worldwide clinical studies versus joint registers. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;21:263–8.
 30. Pardo Pol A, Fontanellas-Fes A, Pérez-Prieto D, Sorli L, Hinarejos P, Monllau JC. The use of erythromycin and colistin cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a randomized study in 2,893 knee with 9-year average follow-up. *J Arthroplasty.* 2024;39(9):2280–4.
 31. Qadir R, Sidhu S, Ochsner JL, Meyer MS, Chimento GF. Risk stratified usage of antibiotic-loaded bone cement for primary total knee arthroplasty: short term infection outcomes with a standardized cement protocol. *J Arthroplasty.* 2014;29:1622–4.
 32. Sebastian S, Liu Y, Christensen R, Raina DB, Tägil M, Lidgren L. Antibiotic containing bone cement in prevention of hip and knee prosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Transl.* 2020;23:53–60.
 33. SKAR. Swedish Knee Arthroplasty Register, annual report 2019. 2019. Available from: <https://myknee.se>
 34. StataCorp. Stata statistical software: release 17. College Station, TX: StataCorp LLC; 2021.
 35. Statistical Institute of Catalonia. Population on 1 January. Provinces. 2022. Available from: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245&lang=en>. Accessed 17 May 2022.
 36. Swedish Arthroplasty Register. Annual report 2023. 2024. Available from: <https://slr.registercentrum.se/nyheter/engelsk-version-av-arsrapport-2023-finns-nu-att-ladda-ner>
 37. Vanlommel J, Luyckx JP, Labey L, Innocenti B, De Corte R, Bellemans J. Cementing the tibial component in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2011;26:492–6.
 38. Von Hertzberg-Boelch SP, Luedemann M, Rudert M, Steinert AF. PMMA bone cement: antibiotic elution and mechanical properties in the context of clinical use. *Biomedicines.* 2022;10:1830.
 39. Wetzels T, van Erp J, Brouwer RW, Bulstra SK, van Raay JJAM. Comparing cementing techniques in total knee arthroplasty: an in vitro study. *J Knee Surg.* 2019;32:886–90.

How to cite this article: Perez-Prieto D, Koetter K, Fontanellas-Fes A, Martínez-Cruz O, the RACat working group, Total knee arthroplasty revision risks depending on the bone cement used—Data from 50,545 knee replacements of the Catalan Arthroplasty Registry. *J Exp Orthop.* 2025; 12:e70271. <https://doi.org/10.1002/jeo2.70271>



UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**