

Grupo de trabajo 3

Antibióticos perioperatorios

Coordinador:

Erik Hansen

Directores:

Katherine Belden, Randi Silibovsky (US), Markus Vogt (Internacional)

Delegados:

William Arnold, Goran Bicanic, Stefano Bini, Fabio Catani, Jiying Chen, Mohammad Ghazavi, Karine M Godefroy, Paul Holham, Hamid Hosseinzadeh, Kang II Kim, Klaus Kirketerp-Møller, Lars Lidgren, Jian Hao Lin, Jess H Lonner, Christopher C Moore, Panayiotis Papagelopoulos, Lazaros Poultides, R Lor Randall, Brian Roslund, Khalid Saleh, Julia V Salmon, Edward Schwarz, Jose Stuyck, Annette W Dahl, Koji Yamada

Pregunta 1: ¿Cuál es el momento óptimo para la aplicación prequirúrgica de los antibióticos?

Consenso: La administración prequirúrgica de antibióticos debe suministrarse una hora previa a la incisión; puede extenderse hasta dos horas para vancomicina y fluoroquinolonas. Por otra parte, las medidas de vigilancia son fundamentales para garantizar el cumplimiento de este objetivo clínico.

Voto de los delegados: De acuerdo, 97%; en desacuerdo, 2%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: El razonamiento científico de aplicar profilaxis antibiótica es inhibir o eliminar la contaminación con microorganismos que pueden accesar al sitio quirúrgico durante el proceso, lo que reduce la probabilidad de contraer una infección. Por lo tanto, el objetivo de la administración prequirúrgica de antibióticos es obtener adecuadas concentraciones en los tejidos (sangre, tejido blando y hueso) en el momento de la incisión. Estos antibióticos deben exceder la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los organismos susceptibles de ser atacados. Esto depende del antibiótico utilizado. Hay una serie de estudios que validan la importancia de las dosis preoperatorias de antibióticos para disminuir las infecciones articulares periprotésicas (IAP) y del sitio quirúrgico (ISQx) en artroplastías totales de cadera (ATC). Sin embargo, hay opiniones contradictorias sobre el momento óptimo de aplicación de esta dosis. Algunos estudios sugieren que es mejor dentro de las dos horas previas

a la incisión, mientras que otros recomiendan programar la dosis tan cerca como sea posible del momento de la incisión quirúrgica. Existen varias pautas institucionales que apoyan la dosis preoperatorias de antibióticos una hora antes, tal y como lo hace el *Surgical Care Improvement Project* (SCIP). Adicionalmente a estas directrices, es sumamente importante contar con medidas de vigilancia que documenten el cumplimiento de estos protocolos.

La *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS), los *Centers for Disease Control* (CDC) y las guías de la SCIP recomiendan que la profilaxis antibiótica se administre una hora antes de la incisión quirúrgica.¹ Dentro de las recomendaciones de la AAOS para el uso de profilaxis antibiótica intravenosa en ATC primaria, se establece en la recomendación de que: «el tiempo y la dosis de administración de antibióticos deben optimizar su eficacia. Los antibióticos profilácticos se deben administrar una hora antes de la incisión de piel». Debido al prolongado tiempo de infusión, la vancomicina y las fluoroquinolonas deben iniciarse dos horas antes de la incisión. Cuando se utiliza un torniquete proximal, la dosis del antibiótico se debe aplicar totalmente antes de su inflado.² Las guías americanas recomiendan que la profilaxis antimicrobiana sea administrada una hora antes de la incisión y se descontinúe 24 horas después del final de la operación,³ mientras que las guías europeas recomiendan una sola dosis 30 minutos antes de incisión.⁴

Suministro antes de dos horas: En un artículo sobre este tema, se estudió el momento de la administración de antibióticos profilácticos y el riesgo de infección en heridas quirúrgicas en casos de cirugías limpias y limpias-contaminadas en un hospital comunitario.⁵ En el estudio se involucraron a 2,847 pacientes, 313 (11%) con ATC; los autores encontraron que la tasa de infección fue menor en los pacientes que recibieron un antibiótico de cero a dos

horas antes de la incisión.⁵ Concretamente, de los 1,708 pacientes que recibieron antibióticos profilácticos durante este período de tiempo, sólo 10 (0.6%) desarrollaron posteriormente ISQx, en comparación con los 14/369 (3.8%) que recibieron antibióticos de dos a 24 horas antes de la operación, de los 4/282 (1.4%) que recibieron antibióticos tres horas después de la incisión y de los 16/488 (3.3%) pacientes que recibieron antibióticos de tres a 24 horas después de la incisión. Sin embargo, este estudio se llevó a cabo entre 1985 y 1986, cuando hubo una variación considerable del momento de administración del antibiótico profiláctico y sólo 35% de los pacientes recibieron la dosis dentro de la norma actual de una hora antes de la incisión. Además, el estudio encontró diferencias significativas en las tasas de ISQx cuando los antibióticos se administraron dentro de una a dos horas antes de la incisión en comparación con los antibióticos administrados de cero a tres horas después de la operación.

Tiempo menor a una hora: Bajo el liderazgo de la *Medicare National Surgical Infection Prevention*, se efectuó una reunión de un grupo de revisores denominado *Projected hosted the Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup* (SIPGWW) donde se realizó una revisión de la literatura disponible para elaborar un documento de consenso. La posición de la SIPGWW es que la aplicación de la primera dosis antimicrobiana debe comenzar 60 minutos antes de la incisión.^{3,6}

Galandiuk y cols. combinaron los resultados de dos ensayos controlados aleatorios prospectivos que compararon la profilaxis antibiótica (piperacilina de dosis única o con cefoxitina multidosis) en los procedimientos quirúrgicos electivos del aparato gastrointestinal. Los autores encontraron que, entre los otros predictores negativos, la administración de un antibiótico después de 60 minutos del inicio de la cirugía se asoció con una tasa más alta de complicaciones infecciosas.⁷

En un amplio estudio retrospectivo de cohortes basado en datos tomados de la *National Veterans Affairs* en que se aplicó profilaxis antibiótica en 32,459 procedimientos quirúrgicos durante el período 2005-2009, Hawn y cols. encontraron que las mayores tasas de ISQx se observaron cuando se administraron antibióticos después de 60 minutos de la incisión (razón de momios sin ajustar [OR] 1.34, intervalo de confianza de 95% [IC] 1.08 a 1.66) en comparación con los procedimientos en los que los antibióticos se administraron una hora antes de la incisión. Sin embargo, no hubo asociación significativa entre el tiempo de profilaxis antibiótica y las ISQx en los modelos aditivos ajustados al paciente, el procedimiento o los tipos de antibióticos.⁸

Tiempo de entre 30 a 60 minutos: En un estudio de cohorte prospectivo en un hospital académico, se analizó la incidencia de ISQx en el momento de la profilaxis antimicrobiana en una serie consecutiva de 3,836 intervenciones quirúrgicas. Weber y cols. determinaron que la administración de cefuroxima profiláctica a una sola dosis es más eficaz cuando se administra entre 30 y 59

minutos antes de la incisión que antes de 30 minutos. La tasa global de ISQx para esta cohorte mixta de cirugías generales, vasculares y ortopédicas fue de 4.7% (180). La profilaxis antimicrobiana fue administrada dentro de los últimos 30 minutos en 59% de todos los procedimientos. Los análisis de regresión logística multivariada mostraron un aumento significativo en las probabilidades de ISQx cuando la profilaxis antimicrobiana se administró en tiempos menores de 30 minutos (odds ratio crudo = 2.01; odds ratio ajustada = 1.95; intervalo de confianza de 95%, 1.4 a 2.8, $p < 0.001$) y entre 120 a 60 minutos (odds ratio crudo = 1.75; odds ratio ajustada = 1.74; intervalo de confianza de 95%, 1.0-2.9, $p = 0.035$), que cuando se compara con el intervalo de referencia de 59 a 30 minutos antes de la incisión.⁹

Tiempo menor a 30 minutos: En un amplio estudio prospectivo observacional multicéntrico, se examinó la relación entre el momento de aplicación de antibióticos y el riesgo de ISQx. Steinberg y cols. determinaron que el riesgo de ISQx se incrementó progresivamente a medida que aumentó el intervalo de tiempo entre la infusión de antibióticos y la iniciación de la incisión. Los autores analizaron la profilaxis antimicrobiana en 4,472 casos seleccionados al azar de cirugías cardíacas, artroplastías de cadera o de rodilla y casos de histerectomía aportados por 29 hospitales. La presencia de ISQx fue comprobada mediante el sistema metodológico de la *National Nosocomial Infections Surveillance*. Se excluyeron los antibióticos que requieren largos tiempos de infusión (por ejemplo, vancomicina). El riesgo de infección después de la administración de antibióticos dentro de los 30 minutos fue de 1.6% en comparación con 2.4% asociado con la administración de antibióticos entre 31 a 60 minutos antes de la cirugía (OR 1.74, IC de 95% 0.98-3.04).¹⁰

En otro reciente estudio multicéntrico observacional hecho en los Países Bajos, se evaluaron los factores de riesgo para las infecciones postoperatorias en 1,922 casos de artroplastía total de cadera (THA). Los autores encontraron un patrón similar a los hallazgos anteriores, con una tasa de disminución de la infección en aquellos que recibieron la profilaxis dentro de los 30 minutos antes de la incisión, aunque no alcanzó significancia estadística.⁴ Estos autores recogieron datos sobre ISQx y los riesgos potenciales de factores relacionados con la profilaxis, el paciente y el procedimiento en los 11 hospitales que participaron en el *Surgical Prophylaxis and Surveillance Intervention Project*. Para ello, emplearon un análisis de regresión logística multivariada para identificar las variables que son predictivas de ISQx. Aunque hubo una tendencia no significativa de una menor tasa de ISQx en los pacientes que recibieron profilaxis 30 minutos antes de la cirugía, las razones de momios más altas para ISQx fueron en pacientes que recibieron profilaxis después de la incisión (OR 2.8, IC de 95% 0.9-8.6, $p = 0.07$). La duración prolongada de la cirugía fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo para ISQx después de una ATC.

Sincronización con el uso de torniquetes: En un ECA de 22 pacientes en los que se administró profilaxis con cefuroxima en diversos intervalos (5, 10, 15 ó 20 minutos) antes de inflar el torniquete de isquemia durante una artroplastía total de rodilla (TKA), Johnson y cols. midieron los niveles de antibióticos en hueso y la grasa subcutánea durante toda la operación. Encontraron que fue necesario un intervalo de 10 minutos antes de inflar el torniquete para obtener una adecuada profilaxis. De tal modo que el tiempo promedio para obtener niveles adecuados en hueso fue de cinco minutos y fue necesario un intervalo de 10 minutos o poco más, para obtener niveles terapéuticos en la grasa subcutánea.¹¹

En otro ECA similar, fueron aleatorizados 24 pacientes sometidos a ATR para recibir cefazolina 1, 2 ó 5 minutos antes de inflar el torniquete. Se midieron las concentraciones adecuadas para cefazolina en tejidos blandos, suero y muestras de hueso (definidas como 4 x MIC90 [MIC90 = 1 mg/ml]). La mediana del porcentaje de penetración de cefazolina en el tejido blando y el hueso a los cinco, dos y un minutos fue de 14.5 y 4.6%; 6.7 y 30%; y 5.9 y 4.6%, respectivamente. Los autores también observaron que el porcentaje de pacientes que alcanzaron la proporción de 4 x MIC90 para tejidos blandos y hueso fue mayor en el grupo de cinco minutos en comparación con los grupos de 2 ó 1 minutos.¹²

En otro estudio prospectivo realizado por Soriano y cols., 908 pacientes con ATRT fueron aleatorizados para recibir en el grupo uno: 1.5 g de cefuroxima 10 a 30 minutos antes de la aplicación del torniquete y placebo 10 minutos antes de la liberación del torniquete (grupo estándar) o placebo (grupo dos) 30 minutos antes de inflar el torniquete y 1.5 g de cefuroxima 10 minutos antes de la liberación del mismo (grupo experimental). No hubo diferencias entre los pacientes respecto a los diversos factores de riesgo de ISQx/IAP. Los autores no encontraron diferencias significativas en la incidencia de la infección a los 12 meses; 3.6% para el grupo estándar y 2.6% para el grupo de experimental. Concluyeron que la administración de antibióticos justo antes de la liberación del torniquete no era inferior al tratamiento profiláctico aplicado al grupo estándar.¹³

Medidas de vigilancia: En un estudio que evaluó el impacto de un nuevo proyecto nacional destinado a reducir las infecciones en la cirugía artroplástica en Suecia, Dahle et al y cols. encontraron que sólo 57% de los pacientes recibieron antibióticos preoperatorios durante el período de tiempo recomendado. En 2009, tras la introducción de listas de verificación quirúrgica emitidas por la OMS y el nuevo *Swedish Knee Arthroplasty Register* (SKAR), que incluyó un tiempo fuera para la administración de antibióticos preoperatorios, el número de pacientes que reciben dosis bien programadas de antibióticos preoperatorios aumentó a 69% en 2009 y 79% en 2010.¹⁴

Pregunta 2: ¿Existe un antibiótico de elección que deba administrarse de rutina como profilaxis quirúrgica perioperatoria?

Consenso: Se debe administrar de rutina una cefalosporina de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima) como profilaxis quirúrgica perioperatoria. La isoxazolilpenicilina se utiliza como una buena alternativa.

Voto de los delegados: De acuerdo, 89%; en desacuerdo, 8%, abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Se debe administrar de rutina cefalosporina de primera o segunda generación como profilaxis quirúrgica perioperatoria debido a su amplio espectro, beneficio en cuanto a costo-efectividad, a la necesidad de preservar los nuevos y costosos antibióticos para los microorganismos resistentes y a la emergencia de nuevos agentes patógenos. Estos antibióticos cubren gérmenes Gram positivos y a los bacilos aeróbicos Gram negativos clínicamente importantes, así como los organismos anaerobios Gram positivos.⁶ Además tienen excelente perfil de distribución en el hueso, membrana sinovial, músculo y hematomas.¹⁵ Muchos estudios han documentado que la concentración mínima bactericida para la mayoría de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) se alcanzan rápidamente en estos tejidos, es decir, en cuestión de minutos después de su administración.^{16,17} El antibiótico profiláctico óptimo debe ser bactericida (penicilina, cefalosporina, vancomicina o aminoglucósidos), no simplemente bacteriostático (clindamicina, que es una lincosamida). El agente también debe tener una vida media que cubra el intervalo de tiempo decisivo (las primeras dos horas después de la incisión o la contaminación) con concentraciones terapéuticas desde el momento de la incisión hasta el cierre de la herida. Si no mantienen las concentraciones tisulares por encima de la concentración mínima inhibitoria, se aumenta el riesgo de infección de la herida.¹⁸ En Escandinavia y en otros lugares, las isoxazolilpenicilina, así como la cloxacilina, flucloxacilina, nafacilina u oxacilina, se utilizan como una buena alternativa. Algunas instituciones administran los carbapenémicos (imipenem/cilastatina y meropenem). En los pacientes con alergia a la penicilina, en quienes se consideraba que poseían una potencial reactividad cruzada entre carbapenémicos y penicilina, esta reactividad ha mostrado ser menor de lo que tradicionalmente se creía.¹⁹

En un estudio multicéntrico controlado aleatorizado (ECA) contra placebo, Hill y cols. demostraron convincentemente la eficacia como profiláctico de la cefazolina para la reducción del riesgo de IAP en 2,137 pacientes asignados al azar sometidos a una artroplastía total de cadera, en los que se utilizó durante cinco días este antibiótico como profiláctico contra un placebo; la incidencia de infección profunda se redujo de 3.3% (placebo) a 0.9% (cefazolina) ($p < 0.01$).²⁰

Tyllianakis y cols. realizaron un ECA comparando cefuroxima contra dos agentes (ácido fusídico y vancomicina); utilizados como profilaxis en cirugías de ATC y ATR contra estafilococos específicos en una institución donde la prevalencia de *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina (SERM), supera 25% de las infecciones ortopédicas. El estudio se hizo en 435 pacientes (260 caderas y 175 rodillas) seguidos por un mínimo de dos años. Los autores

no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en ambos tipos de artroplastias; sin embargo, reconocen que era baja la capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y por lo tanto fue difícil proporcionar conclusiones definitivas.²¹

La eficacia en infecciones postoperatorias de la herida aplicando un día de cefuroxima versus 3 de cefazolina fue estudiada por Mauerhan y cols. en un ensayo multicéntrico, doble ciego de 1,354 pacientes sometidos a artroplastías totales de cadera y de rodilla. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos. Para los pacientes con ATR que recibieron cefuroxima, la tasa de IAP fue de 0.6% (1/178), mientras que para los que recibieron cefazolina, la tasa fue de 1.4% (3/207). Para los pacientes con ATC que recibieron cefuroxima, la tasa de IAP fue de 0.5% (1/187), en comparación con 1.2% (2/168) para los que recibieron cefazolina.²²

En un estudio donde se investigó la colonización bacteriana y los patrones de resistencia en una cohorte de pacientes sometidos a artroplastía primaria en Suecia, Stefansdottir y cols. encontraron que el antibiótico profiláctico más utilizado en los países escandinavos, es la isoxazolil-penicilina y su derivado cloxacilina. Por otra parte, estos b-lactámicos fueron eficaces contra 99% de las cepas de *S. aureus* y contra 80% de las cepas de *Staphylococcus* coagulasa-negativos (SCN) que colonizan los pacientes sometidos a ATE primaria. Por otra parte, el cemento óseo medicado con gentamicina es el que se usa en muchos de estos casos, ya que tiene cobertura contra la mayoría de las cepas SCN adicionales.²³

Pregunta 3: ¿Cuáles son los antibióticos de elección en pacientes que tienen prótesis preexistentes, como por ejemplo válvulas cardíacas?

Consenso: La elección de los antibióticos para pacientes con prótesis preexistentes como válvulas cardíacas es la misma que para una artroplastía electiva de rutina.

Voto de los delegados: De acuerdo, 94%; en desacuerdo, 3%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Los pacientes con prótesis ya existentes, tales como las válvulas cardíacas, están en riesgo de endocarditis infecciosa debido a una bacteriemia, que aunque es poco frecuente, puede dar lugar a complicaciones catastróficas y a la muerte. La American Heart Association (AHA) ha publicado guías para la prevención de endocarditis infecciosa por más de 50 años. Las primeras nueve guías (publicadas entre 1955 y 1997) se basaron en pruebas de bajo nivel de evidencia y sólo recientemente han sido estratificadas basándose en cálculos sobre el riesgo de vida. Al igual que los cambios en las recomendaciones relativas a la profilaxis dental en pacientes sometidos a ATE, las guías de profilaxis antibiótica para la endocarditis infecciosa de la AHA y la IDSA de 2007 recomiendan la profilaxis antibiótica sólo para los pacientes con mayor riesgo de endocarditis infec-

ciosa y para algunos procedimientos dentales seleccionados (por ejemplo, los que implican la manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral).²⁴

Las infecciones que complican los reemplazos de una válvula del corazón y de una articulación protésica tienen varias características en común. Los *S. aureus* y *S. epidermidis* son patógenos comunes y las tasas de infección similares.²³⁻²⁵ En general, se acepta que la profilaxis antimicrobiana reduce la frecuencia de las infecciones postoperatorias tempranas; sin embargo, cuando estas infecciones se producen, son difíciles de controlar sin que se retiren los implantes. Los antibióticos que se recomiendan como profilaxis para endocarditis son similares a los de profilaxis contra IAP. Del mismo modo, si se sabe o se sospecha que la infección es causada por *S. aureus*, el tratamiento con antibióticos debe contener una penicilina antiestafilocócica o una cefalosporina. La vancomicina se debe utilizar en aquellos casos en los que se sabe o se sospecha que es causada por una infección por SARM.

Si bien existen en la literatura estudios que apoyan el uso de antibióticos profilácticos hasta 48 horas después de una cirugía cardíaca para la prevención de una infección superficial o profunda en la herida quirúrgica esternal, no es relevante en nuestra discusión de cirugía artroplástica en pacientes con una válvula cardíaca preexistente.^{6,27} Curiosamente, durante los últimos años han habido algunos estudios que muestran un incremento en el uso rutinario de vancomicina para la profilaxis de rutina de una cirugía de válvula. Haydon y cols. revisaron los patrones de práctica nacionales australianas para la profilaxis antibiótica en cirugía cardíaca. Se encontró que entre 2004 y 2008, hubo una duplicación en la proporción de unidades de cardiología que usan vancomicina como profilaxis de rutina pasando de 31 a 62% ($p < 0.001$).²⁸

Pregunta 4: ¿Cuáles alternativas se encuentran disponibles para la profilaxis de rutina cuando las cefalosporina no son una buena opción?

Consenso: Actualmente la teicoplanina y la vancomicina son alternativas razonables cuando no se puede administrar una profilaxis antibiótica de rutina.

Voto de los delegados: De acuerdo, 73%; en desacuerdo, 22%; abstenciones, 5%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La teicoplanina ha demostrado ser un agente profiláctico efectivo y seguro en la cirugía protésica en Europa, pero aún no está disponible en los EUA, Canadá o China.²⁹⁻³² Debido a la mayor frecuencia en los últimos años de infecciones por SARM y SASM, el uso profiláctico de antibióticos alternativos como los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) puede estar justificado en hospitales donde son frecuentes las infecciones por SARM y SASM.³³ Como la vancomicina es más difícil de administrar, tiene un perfil de vida media más corto y menos tolerabilidad que la teicoplanina. Esta última puede ser una mejor elección

para estos casos.³⁴ La teicoplanina es notable por tener buena penetración en los tejidos, una vida media larga (32 a 176 horas) y baja toxicidad, lo anterior le permite alcanzar concentraciones terapéuticas en el hueso y en los tejidos blandos circundantes.^{33,35}

La ceftarolina (quinta generación de cefalosporina) tiene el mismo espectro de actividad que la ceftriaxona y actividad contra los SARM. La *US Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* han dado indicaciones para que la ceftarolina sólo se use para el tratamiento de heridas complicadas en piel y tejidos blandos, pero no para profilaxis. En un ECA multicéntrico, Periti y cols. compararon una dosis única de teicoplanina con fines de profilaxis (un bolo de 400 mg IV en el momento de la anestesia) contra cinco dosis de cefazolina durante un período de 24 horas (2 g en la inducción y 1 g cada seis horas después de la operación) en pacientes sometidos a ATE. En 846 pacientes aleatorizados se observó que seis (1.5%) del grupo de teicoplanina y siete (1.7%) en el grupo de cefazolina desarrollaron infecciones de la herida quirúrgica durante su estadía en el hospital, que fue una diferencia no significativa. Además, se registró una diferencia no significativa en los eventos adversos en los dos grupos, con tres (0.7%) de los pacientes con teicoplanina y nueve (2.1%) de pacientes con cefazolina.³²

Pregunta 5A: ¿Qué antibiótico debe administrarse en un paciente con una alergia anafiláctica ya conocida a la penicilina?

Consenso: En un paciente con una reacción anafiláctica conocida a penicilina se debe administrar como profilaxis vancomicina o clindamicina. La teicoplanina es una opción en los países en los que está disponible.

Voto de los delegados: De acuerdo, 88%; en desacuerdo, 10%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

Pregunta 5B: ¿Qué antibiótico debe ser administrado a un paciente que ha presentado una reacción no anafiláctica a penicilina?

Consenso: En un paciente que se ha reportado una reacción no anafiláctica a penicilina, se puede usar una cefalosporina de segunda generación de manera segura, ya que tiene una reactividad cruzada limitada. Pueden ser útiles las pruebas cutáneas en ciertas situaciones para aclarar si el paciente tiene una verdadera alergia a la penicilina.

Voto de los delegados: De acuerdo, 87%; en desacuerdo, 9%; abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Cuando los pacientes presentan alergia a penicilina, se debe obtener más información para determinar si se ha producido una inmunoglobulina E (IgE) medida por la respuesta anafiláctica como respuesta al suministro de penicilina. En los pacientes con una respuesta a la penicilina documentada mediada por IgE, se puede utilizar cefalosporina de tercera y cuarta generación. Se deben evitar las

cefalosporina de primera y segunda generación con cadenas laterales R1 similares a las de la penicilina (cefaclor, cefadroxilo, cetirizina, cefprozil, cefalexina o cefradina), pero se pueden emplear cefalosporinas de primera y segunda generación con diferentes cadenas laterales R1.

Se recomiendan la vancomicina y la clindamicina como agentes alternos para los pacientes que tienen un tipo de alergia verdadera a los β -lactámicos, manifestadas por urticaria inmediata, edema laríngeo o bronco espasmo.³ La clindamicina es la alternativa de elección para las personas con alergia establecida a β -lactámicos, en los que hay contraindicaciones para su uso y en instituciones con bajas tasas de infecciones por SARM. La clindamicina tiene buena biodisponibilidad y se ha demostrado que 30 minutos después de la infusión se exceden las CMI para *S. aureus*, tanto en muestras de hueso cortical animal como en humano.³⁶ Sin embargo, la clindamicina es un agente bacteriostático. Además, la vancomicina sola tiene una actividad relativamente pobre frente a *Staphylococcus aureus* y los estudios clínicos indican que cuando se utiliza a la vancomicina sola como agente profiláctico se aumenta el riesgo para ISQx. Por lo tanto, debe considerarse la aplicación de un segundo agente antibiótico (levofloxacino, moxifloxacina), además de la vancomicina.⁸

La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporina está sobreestimada y es mucho menor que la reportada en estudios previos, ya que la estimación de 10% del riesgo de reacciones alérgicas a cefalosporina en pacientes alérgicos a la penicilina se basa en datos recopilados y publicados en los años 1960 y 1970. Lo anterior se debe en gran parte a las amplias revisiones hechas por Dash y Petz, quienes reportaron reacciones alérgicas a penicilina entre 7.7% y 8.1%, respectivamente, y sólo incluye a las cefalosporina de primera generación y al cefamandol de segunda generación.^{37,38} La alta reactividad cruzada encontrada en estudios anteriores puede ser en parte debida a la contaminación de los fármacos con penicilina durante su proceso de fabricación.^{39,40} Por otra parte, los autores de los primeros estudios tenían una definición más amplia de alergia y no tomaron en cuenta el hecho de que los pacientes alérgicos a penicilina tienen un mayor riesgo de reacciones alérgicas adversas a cualquier otro tipo de medicamentos.^{41,42} Las pruebas cutáneas en pacientes alérgicos a penicilina no pueden predecir de forma confiable una reacción alérgica en la que se responsabilice a una cefalosporina, en particular a los compuestos con cadenas laterales diferentes.⁴³ Sin embargo, las pruebas cutáneas pueden ser útiles para determinar si existe o no una verdadera alergia a la penicilina.⁴⁴

Se revisaron veintisiete artículos sobre el tema de la reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas, de los cuales dos eran metaanálisis, 12 estudios prospectivos de cohortes, tres cohortes retrospectivas, dos encuestas y nueve estudios de laboratorio. Los autores demostraron que la penicilina tiene una alergia cruzada con cefalosporina de primera generación (OR 4.8, IC 3.7 a 6.2) y una despreciable alergia cruzada con cefalosporina de segunda generación

(OR 1.1, IC 0.6-2.1). Por otra parte, los estudios de laboratorio y de cohortes indican que la cadena lateral de R1 y no el anillo β -lactámico, es el responsable de esta reactividad cruzada. Los autores concluyen que la reactividad cruzada global entre penicilina y cefalosporina es inferior a 10% reportado previamente, aunque existe una fuerte asociación entre amoxicilina y ampicilina con las cefalosporinas de primera y segunda generación que comparten una cadena lateral R1 similar. La reactividad cruzada global entre penicilina y cefalosporina en los individuos que refieren una alergia a la penicilina es de aproximadamente 1% y en los pacientes con alergia a la penicilina confirmada es 2.55%. Para los pacientes alérgicos a penicilina, el uso de cefalosporina de tercera o cuarta generación o de cefalosporina (tales como cefuroxima y ceftriaxona) con cadenas laterales diferentes al de la penicilina, conlleva un insignificante riesgo de alergia cruzada.⁴⁵

Una revisión similar de 44 artículos hechos en humanos y animales sobre la reactividad cruzada entre cefalosporina y penicilinas apoyan que las cefalosporinas se pueden prescribir con seguridad a un paciente que ha tenido una reacción a penicilina que no amenazó su vida (incluyendo la anafilaxia tipo I, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y angioedema).⁴⁶ El grado de riesgo relativo de una reacción anafiláctica a las cefalosporinas es de 1:1000 a 1:1,000,000 y este riesgo se incrementa por cuatro en pacientes con antecedentes de alergia a penicilina.⁴⁷

Basados en un análisis de nueve artículos que comparan reacciones alérgicas a la cefalosporina en pacientes alérgicos y no alérgicos a penicilina, Pichichero y cols. encontraron que la cefalosporina de primera generación tiene una alergia cruzada con penicilina, pero que este riesgo es insignificante con cefalosporina de segunda y tercera generación. Específicamente, en los pacientes alérgicos a la penicilina hay un aumento significativo en las reacciones alérgicas a la cefalotina (OR 2.5, 95% CI 1.1-5.5), cefaloridina (OR 8.7, 95% CI 5.9-12.8) y cefalexina (OR 5.8, CI 3.6-9.2), así como a la cefalosporina de primera generación más cefamadol (OR 4.8, CI 3.7-6.2), pero no se observó aumento del riesgo con cefalosporinas de segunda (OR 1.1, CI 0.6-2.1) o tercera generación (OR 0.5, CI 0.2-1.1).^{41,42}

En una cohorte retrospectiva de 2,933 pacientes que recibieron una cefalosporina (generalmente cefazolina) durante su procedimiento quirúrgico, se incluyeron 413 pacientes alérgicos a la penicilina; sólo uno de éstos pudo haber tenido una reacción alérgica a cefalosporina y uno de los no alérgicos desarrolló una erupción mientras el antibiótico era infundido, por lo que tuvo que interrumpirse el antibiótico.⁴⁸

En una amplia revisión retrospectiva de 534,810 pacientes que recibieron penicilina después de la administración de una cefalosporina al menos por 60 días más. Apter y cols. señalaron que 3,877 pacientes tuvieron un evento de tipo alérgico (EAL) después del suministro de penicilina, pero sólo 43 (1.1%) experimentaron un segundo EAL después de recibir la cefalosporina (riesgo relativo no ajusta-

do [RR] 10.0, 95% CI 7.4 a 13.6). Curiosamente, en otro estudio en el que se emplearon sulfonamidas, 1.6% de los pacientes sensibles a la penicilina tuvo un segundo EAL después de recibirla (7.2, 95% CI 3.8 a 12.5). La percepción de que los pacientes alérgicos a la penicilina tienen mayor probabilidad de alergia a otros medicamentos no indica que necesariamente deba ocurrir una reactividad cruzada.⁴⁹

Park y cols. realizaron un estudio retrospectivo de cohortes para determinar si los pacientes con alergia a la penicilina se encontraban en mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos cuando se administran cefalosporina. Se prescribió una cefalosporina de primera generación a 85 pacientes con historia de alergia a penicilina y prueba cutánea positiva y a 726 pacientes con historia de alergia a penicilina con una prueba cutánea negativa. Cinco (6%) de los 85 casos tuvieron una reacción farmacológica adversa a cefalosporina en comparación con cinco (0.7%) de 726 de la población de control ($p = 0.0019$). El presunto grado de reacciones adversas a la cefalosporina mediadas por IgE entre los casos fue de dos pacientes (2%) de los 85, en comparación con uno (0.1%) de los 726 de la población de referencia ($p = 0.03$).⁵⁰

Pregunta 6: ¿Cuáles son las indicaciones para la administración de vancomicina?

Consenso: La vancomicina se debe tomar en cuenta para los pacientes que son portadores activos de SARM o tienen alergia anafiláctica a las penicilinas. También en pacientes con un alto riesgo como son:

- Pacientes que habitan regiones con alta prevalencia de SARM.
- Pacientes institucionalizados u hospitalizados (residentes en asilos de ancianos, en los dependientes de diálisis y los que han estado en una unidad de cuidados intensivos).
- Trabajadores de la salud.

Voto de los delegados: De acuerdo, 93%; en desacuerdo, 7%; abstenciones, 0%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La recomendación 2 de la AAOS para la prescripción de profilaxis con antibióticos intravenosos en ATE primaria, establece que: «la vancomicina puede ser utilizada en pacientes con colonización conocida o brotes recientes de SARM».⁵¹ Del mismo modo, la posición de consenso en la reunión *Medicare National Surgical Infection Prevention Project's SIPGWW* establece que: «para los pacientes con colonización conocida de SARM, la vancomicina se debe considerar como un agente antimicrobiano adecuado para profilaxis».⁶ Adicionalmente, la *Society for Healthcare Epidemiology of America* recomendó recientemente hacer cultivos de vigilancia en forma rutinaria en el momento de la admisión hospitalaria para pacientes con alto riesgo de portar SARM.⁵²

Pregunta 7: ¿Existen pruebas para apoyar el uso rutinario de vancomicina en profilaxis preoperatoria?

Consenso: No. No se recomienda el uso rutinario de vancomicina para la profilaxis preoperatoria.

Voto de los delegados: De acuerdo, 93%; en desacuerdo, 6%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Los datos actuales sugieren que debe limitarse el papel de la vancomicina para la profilaxis en cirugía ortopédica. Existe amplia evidencia de que la vancomicina es inferior contra las cepas meticilinosensibles en especies resistentes a penicilinasa de estafilococos cuando se comparan con cefalosporina y penicilinas.^{8,53}

Varios análisis sistemáticos concluyeron que no hay ningún claro beneficio en la eficacia clínica o en el costo con el uso rutinario de vancomicina para profilaxis en comparación con cefalosporina. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se realizaron antes de que se registrara el aumento de la prevalencia de SARM y no se puede estimar con precisión cuál es el entorno actual. En algunos hospitales, las cepas SASM comunitarias, son ahora responsables de una parte significativa de las ISQx.^{54,55} Sin embargo, no hay consensos sobre lo que significa una alta prevalencia de resistencia a la meticilina y tampoco hay evidencias de que si se usa la vancomicina rutinariamente para profilaxis en instituciones con percepción de alto riesgo de infección por SARM hayan dado como resultado menos ISQx, que cuando se usa una cefalosporina. Aunque los dos ECA se han llevado a cabo en instituciones con una alta prevalencia de SARM, las diferencias en las tasas de ISQx y en sus resultados fueron contradictorias.

Del mismo modo, se han hecho varios estudios que han utilizado modelos de análisis de decisión para calcular los umbrales de prevalencia de SARM, en los que la vancomicina podría tener beneficios clínicos y ser más rentable que las cefalosporinas para profilaxis quirúrgica. Sin embargo, todos estos estudios sufren de la misma limitación; falta de asignación al azar para proporcionar probabilidades a partir de una línea de base que defina la efectividad clínica de cada tratamiento con diferentes tasas de prevalencia de SASM.

Si bien existe un creciente cuerpo de evidencias que apoyan el uso rutinario de vancomicina para la profilaxis preoperatoria, esto debe ser matizado por el hecho de que existe una amenaza cada vez mayor de colonización y de infección por enterococos resistentes a la vancomicina⁵⁶ y una mayor prevalencia de cepas de MRSA con sensibilidad reducida a vancomicina.^{57,58}

La elección de la profilaxis con fármacos debe tomar en cuenta los patrones de resistencia a antibióticos en los diferentes hospitales. En un reciente estudio realizado por Fulkerson y cols., la susceptibilidad de *S. epidermidis* y *S. aureus* a la cefazolina en dos centros académicos en Nueva York y Chicago con alto volumen de pacientes era sólo de 44 y 74%, respectivamente.⁵⁹ Los microorganismos infectantes más comunes en los pacientes sometidos a ATE en estos hospitales fueron resistentes al agente profiláctico estándar recomendado de 26 a 56%. En 33 de las 194 infecciones el diagnóstico se hizo dentro del primer mes posterior a la cirugía. De estos 33, ocho infecciones fueron

ocasionadas por *S. epidermidis* y 16 se debieron a *S. aureus*, sólo dos (25%) de las infecciones fueron ocasionadas por *S. epidermidis* y 11 de las 16 (69%) de las ocasionadas por *S. aureus* fueron sensibles a la cefazolina. Sin embargo, 100% de estas infecciones eran sensibles a vancomicina.

En un estudio de infecciones profundas en arthroplastías de cadera y rodilla durante un período de 15 años en *The Royal Orthopaedic Hospital and Queen Elizabeth Hospital* de Inglaterra, 22 de las 75 infecciones de cadera y rodilla (29%) fueron causadas por microorganismos resistentes al antibiótico utilizado para la profilaxis (cefuroxima). Éstos incluyeron tres infecciones por SARM, tres por *Pseudomonas aeruginosa* y 11 infecciones por *Staphylococcus coagulasa* negativo.^{60,61} Wiesel y Esterhai recomiendan la administración de vancomicina en las instituciones donde la prevalencia de SARM es mayor entre 10 y 20%.⁶²

En un hospital con una alta prevalencia de MRSA, Merrer y cols. realizaron un estudio observacional prospectivo, en el que comparan la incidencia de ISQx después de aplicar profilaxis con vancomicina o cefazolina antes de la cirugía en pacientes con fractura del cuello del fémur. También evaluaron el impacto de la profilaxis antibiótica en la aparición de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y *Staphylococcus aureus*. Los autores no encontraron diferencias significativas en la tasa de ISQx, que en total se presentaron en ocho pacientes (3%), 4% en el grupo de Cefazolina y 2% en el grupo de vancomicina ($p = 0.47$). Una semana después de la cirugía, hubo un total de seis pacientes (2%) que tenían SASM adquiridos en el hospital, lo que corresponde a 0.7% para el grupo de cefazolina y 5% para el grupo de vancomicina ($p = 0.04$). Ninguno era resistente a glucopéptidos. Además, tres pacientes (1%) adquirieron ERV; todos estaban en el grupo de cefazolina ($p = 0.27$).⁶³

Cranny y cols. utilizaron una combinación de revisiones sistemáticas y modelos económicos con el fin de responder la pregunta acerca de que, ante la existencia de un nivel alto de prevalencia de MRSA, el cambio de antibióticos de un no-glicopéptido a un glicopéptido estaría indicado para profilaxis de rutina en ambientes quirúrgicos con alto riesgo de infección. Las revisiones de efectividad identificaron 16 ECA y otros tres estudios que se incluyeron para analizar eventos adversos. No encontraron ninguna evidencia que apoye el que los glicopéptidos sean más eficaces que los no glicopéptidos en la prevención de ISQx. La mayoría de los ensayos no informaron bien sus resultados en la prevalencia basal o las infecciones por MRSA. La revisión de rentabilidad incluyó cinco evaluaciones económicas de profilaxis con glicopéptidos. Sólo un estudio incorpora la calidad de vida relacionada con la salud y un análisis de costo-beneficio. En conclusión, los autores indican que actualmente no hay pruebas suficientes para determinar si existe un umbral de prevalencia de MRSA en la que el cambio de la terapia de profilaxis antibiótica de un no-glicopéptido a la de un glicopéptido podría tener adecuado costo-beneficio.⁶⁴

Bolony cols. realizaron un meta-análisis de siete ECA publicados en la literatura de cirugía cardiotorácica, los cuá-

les compararon las ISQx en pacientes que recibieron profilaxis con glicopéptidos contra aquellos que recibieron profilaxis con β -lactámicos. Aunque ningún agente resultó ser superior para la prevención de la aparición de ISQx a los 30 días (RR 1.14, IC de 95%: 0.91 a 1.42), la vancomicina fue superior para la prevención de la ISQx causadas por bacterias Gram positivas resistentes a la meticilina (RR, 0.54, IC de 95%: desde 0.33 hasta 0.90) a los 30 días después de cirugía.⁶⁵

La recomendación 2 de la AAOS para el uso de la profilaxis con antibióticos intravenosos en ATE primaria establece que «la vancomicina puede ser utilizada en pacientes colonizados con SARM conocida o en instalaciones con brotes recientes de SARM».¹ La guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Control de Infección en Hospitales también sugiere que una alta frecuencia de infección por SARM en una institución debe influir en el uso de vancomicina para profilaxis, pero reconoce que no existe un consenso sobre lo que constituye una alta prevalencia en meticilinorresistencia.⁶⁶

Dos ECA prospectivos han evaluado la profilaxis antibiótica en hospitales con una alta prevalencia de SARM. Tacconelli y cols. aleatorizaron a pacientes sometidos a cirugías de derivación de líquido cefalorraquídeo para recibir vancomicina o cefazolina. La prevalencia de SARM en 2001 para ese hospital universitario de 1,700 camas es de un nuevo caso de infección por SARM por cada 100 ingresos hospitalarios. La tasa de infecciones desarrolladas fue de 4% en los pacientes que recibieron vancomicina (4/88) y 14% en los que recibieron cefazolina (12/ 88, RR, 0.22, IC 95% 0.11-0.99, p = 0.03). El patógeno infectante era SARM en dos de los cuatro pacientes (50%) que recibieron vancomicina y nueve de los 12 (75%) que recibieron cefazolina.⁶⁷ Finkelstein y cols. estudiaron a 855 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiotorácica tratados con vancomicina y con cefazolina. La prevalencia entre 1995 y 1996 de nuevos casos de infección por SARM en el Servicio de Cirugía Cardíaca fue 3.0 y 2.6 respectivamente por cada 100 ingresos. Las tasas generales de ISQx fueron similares en ambos grupos (9.5% para vancomicina y 9.0% para cefazolina). Se observó una tendencia hacia más infecciones Gram-positivas resistentes a la meticilina en el grupo de cefazolina (4.2 frente a 2.0%, p = 0.09), mientras que se observaron más infecciones por estafilococos sensibles a meticilina en los pacientes que recibieron vancomicina (3.7 frente a 1.3%; p = 0.04).⁶⁸

Tres estudios clínicos analizaron los períodos pre y postoperatorios para evaluar el efecto del cambio a vancomicina como antibiótico profiláctico en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cardiotorácica. Garey y cols. demostraron que un cambio de cefuroxima a vancomicina disminuyó la tasa promedio mensual de ISQx a 2.1 casos por 100 procedimientos de bypass coronarios (BPC) en comparación con los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de válvula cardíaca. Esto se atribuyó a una menor tasa de infecciones causadas por SARM y estafilococos coagulasa nega-

tivos durante los cuatro años que duró este estudio en casi 6,500 pacientes.⁶⁹ Del mismo modo, Spelman y cols. reportaron una disminución en las tasas de ISQx de 10.5 a 4.9% (p < 0.001) después de cambiar el tratamiento profiláctico de cefazolina a vancomicina más rifampicina en 1,114 procedimientos de BPC. Lo anterior fue atribuido a una disminución durante el período de un año en la incidencia de infecciones por SARM de 67 a 0% en el año posterior al cambio.⁷⁰ Smith y cols. realizaron una revisión retrospectiva de SARM en IAP en 5,036 ATE primarias, así como la tasa de curación del IAP en un período de dos años en que se usó cefazolina como profilaxis como antibiótico de elección y durante un período de dos años en que se usó a la vancomicina como antibiótico de elección. Los autores encontraron que con el uso de la vancomicina, la tasa de IAP se redujo significativamente (1.0 frente a 0.5%, p = 0.03) y la tasa de SARM IAP también se redujo (0.23 frente a 0.07%, p = 0.14). Por otro lado, las IAP fueron tratadas con más éxito empleando únicamente irrigación y desbridamiento, ya que no requirieron espaciadores con antibióticos (76.9 versus 22.2%, p = 0.002).⁷¹

Un estudio publicado sobre profilaxis antibiótica en el *Australian Surveillance Data (Victorian Healthcare Associated Surveillance System [VICNIS])* con más de 20,000 procedimientos cardíacos y artroplásticos, comparó a 1,610 casos en los que se administró vancomicina contra 20,939 en los que se utilizó un β -lactámico. La OR ajustada para una ISQx ocasionada por *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM) fue de 2.79 (IC de 95% 1.6 a 4.9) cuando se administró vancomicina (p < 0.001), mientras que la OR no ajustada para ISQx ocasionadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SASM) fue de 0.44 (OR 0.19-1.004, p = 0.05).⁷²

Varios estudios recientes han desarrollado modelos del análisis de decisión para determinar el umbral de prevalencia de SARM en los cuales la vancomicina podría reducir la incidencia y el costo de las ISQx en cirugía coronaria donde se colocaron injertos arteriales para bypass (CABG). En dos estudios los autores han recomendado un umbral de prevalencia de SARM de 3% entre las infecciones causadas por el *S. aureus*.⁷³⁻⁷⁵ Miller y cols. han sugerido que las bajas tasas de prevalencia de SARM (v. g 3-10%) tenían errores en su modelo de estudio y que la profilaxis con vancomicina podría tener un efecto modesto en la reducción de la incidencia de ISQx. Se sugiere que para profilaxis en cirugía vascular, debe haber una prevalencia de SARM de 50% antes de que un β -lactámico sea substituido por vancomicina.⁷⁶ Los autores también sugirieron que podría agregarse un aminoglucósido al tratamiento profiláctico, una vez que la prevalencia de SARM alcance 10%, lo que está de acuerdo con las recientes pautas de la *British Society of Antimicrobial Chemotherapy*.⁷⁷ Elliot y cols. desarrollaron un modelo económico para explorar la relación costo-efectividad de vancomicina y/o cefalosporina para la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a una artroplastía total de cadera. La vancomicina se recomienda cuando la tasa de SARM, ISQx

es $\leq 0.15\%$ y la tasa de SASM ISQx es $\geq 0.1\%$ o cuando la tasa de infecciones por SARM es $\leq 0.2\%$ y la tasa de otras infecciones es $\geq 0.2\%$.⁷⁸ Cada uno de estos estudios de análisis de decisión señalaron que su principal limitación y uno de los factores más importantes que influyeron en los modelos asumidos fue la falta de evidencia disponible en ECA que estudiaran altas prevalencias de infecciones por SARM.

Pregunta 8: ¿Qué papel juega el uso profiláctico rutinario de dobles antibióticos (cefalosporina y aminoglucósidos o cefalosporina y vancomicina)?

Consenso: No se recomienda el uso profiláctico rutinario de antibióticos dobles.

Voto de los delegados: De acuerdo, 85%; en desacuerdo, 14%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Los estudios clínicos en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica han abarcado períodos de tiempo en pre y postintervención para evaluar el efecto de cambiar como profiláctico quirúrgico a vancomicina. Walsh y cols. pusieron en marcha un programa en el que la vancomicina se añadió al tratamiento rutinario de profilaxis con cefazolina para pacientes que dieron positiva la prueba de portación nasal de SARM. Otros componentes del programa incluyeron: la descolonización de todo el personal que dio una prueba positiva para portar SARM nasal, la aplicación de pomada de mupirocina nasal durante cinco días en todos los pacientes; iniciando un día antes de la cirugía, la aplicación de mupirocina tópica en los sitios donde se retiraron los tubos en pecho y mediastino y la reexploración de los pacientes colonizados con SARM en el momento del alta hospitalaria. Este programa dio lugar a una reducción significativa en la tasa de ISQx (de 2.1 a 0.8%, $p < 0.001$), así como una reducción de 93% en las infecciones postoperatorias de la herida por SARM (de 32 infecciones en 2,767 procedimientos durante el período de tres años previos a la intervención, a dos infecciones en 2,496 procedimientos durante el período de tres años posteriores a la intervención).⁷⁹

Dhadwal y cols. llevaron a cabo un RTC doble ciego para comparar la eficacia de una dosis calculada por peso de vancomicina en 48 horas, más gentamicina y rifampicina contra un tratamiento de 24 horas con cefuroxima para la profilaxis antibiótica de infecciones en heridas esternales en un grupo de alto riesgo en pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario. Las tasas de infección disminuyeron significativamente de 23.6% (25/106) en el grupo de cefuroxima a 8.4% (8/95) en el grupo donde se combinó con vancomicina ($p = 0.004$).⁸⁰ Patrick y cols. llevaron a cabo un ECA para comparar la cefazolina y combinaciones de cefazolina con vancomicina o daptomicina en 181 pacientes de bajo riesgo sometidos a cirugía vascular. Sólo se informaron seis infecciones postoperatorias con SARM (dos en el grupo de cefazolina, cuatro en el grupo de vancomicina más cefazolina y cero en el grupo de daptomicina más cefazolina). Esto hace que la interpretación de las diferencias entre los tratamientos con antibióticos sea más difícil.⁸¹

Sewick y cols. revisaron retrospectivamente a 1,828 artroplastías totales electivas (ATE) primarias que recibieron tratamiento antibiótico dual con cefazolina y vancomicina o recibieron cefazolina sola con el fin de determinar la tasa de ISQx, así como la microbiología subsecuente de las ISQx. Hubo un total de 22 ISQx (1.2%) sin diferencias significativas en las tasas de infección entre el grupo de profilaxis con antibióticos dobles en comparación con el tratamiento de un solo antibiótico (1.1 y 1.4%, respectivamente; $p = 0.636$), mientras que la prevalencia subsecuente de infección por SARM fue significativamente más baja (0.002 frente a 0.08%, $p = 0.02$).⁸² Ritter y cols. administraron una dosis única profiláctica de vancomicina y gentamicina a una cohorte de 201 pacientes consecutivos sometidos a una ATE y documentaron las concentraciones sanguíneas bactericidas durante la cirugía y por 24 horas después de la misma en infecciones postoperatorias. Estos investigadores concluyeron que la combinación de vancomicina/gentamicina para la profilaxis en implantes ortopédicos es segura, efectiva y con buen costo-beneficio.⁸³

Elliot y cols. desarrollaron un modelo económico para explorar la relación costo-beneficio de la vancomicina y/o cefalosporina para profilaxis quirúrgica antiinfecciosa en pacientes sometidos a una artroplastía. La terapia combinada (por ejemplo de vancomicina más una cefalosporina) se recomienda cuando la tasa de ISQx-SARM es $> 0.25\%$ y la tasa de SASM-ISQx es $\geq 0.2\%$.⁷⁸

Por lo tanto, con base en la literatura disponible, este grupo de trabajo considera que los antibióticos dobles pueden ser utilizados para permitir una amplia cobertura en instituciones o en sitios donde hay una alta tasa de infección por SARM para lo cual se considera muy apropiado el uso profiláctico de vancomicina, como se ha mencionado en la pregunta 6.

Pregunta 9: ¿Cuál debería ser el antibiótico de elección para los pacientes con datos urinarios anormales y/o una sonda vesical permanente?

Consenso: La presencia de síntomas en el aparato urinario debe dar lugar a un examen de orina antes de la ATE. En los pacientes asintomáticos con bacteriuria se puede efectuar una ATE de manera segura, siempre y cuando se administrén antibióticos profilácticos de rutina. Los pacientes con infección urinaria aguda deben ser tratados antes de la artroplastía electiva.

Voto de los delegados: De acuerdo, 82%; en desacuerdo, 12%; abstenciones, 6%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Existe escasa literatura sobre el riesgo de infección articular profunda en pacientes con análisis de orina preoperatorios anormales. Mientras diversos estudios reportan en los 70 infecciones del aparato urinario (IAU) vinculados a infecciones articulares periprotésicas (IAP),^{84,85} la literatura apoya que la correlación entre las IAU preoperatorias ligadas a malos resultados en una artroplastía total eléctrica (ATE) es inadecuado.⁸⁶ Sólo tres estudios han abordado

directamente el vínculo entre bacteriuria preoperatoria y IAP en ATE; en ninguno de ellos se observa una correlación positiva.⁸⁷⁻⁸⁹ No sabemos si se han hecho estudios en pacientes con sintomatología de IAU sometidos a ATE y antibióticos profilácticos preoperatorios de rutina. Tampoco hay evidencias a favor o en contra de las conductas quirúrgicas adoptadas en esta cohorte de pacientes.

La presencia de síntomas de IAU debe servir como una herramienta de selección quirúrgica preliminar del candidato a ATE. Los síntomas pueden ser clasificados como de irritación u obstrucción. Los síntomas irritativos (como disuria, urgencia o frecuencia para orinar) pueden o no estar relacionados con bacteriuria, por lo que debe evaluarse una muestra de medio chorro de orina no centrifugada en busca de glóbulos blancos (GB) en estos pacientes. En los pacientes con > 104 leucocitos/ml, se debe realizar un conteo bacteriano y un cultivo. En pacientes con > 4 leucocitos por campo con objetivos de alta resolución y recuentos de bacterias (RB) > 103 /ml, la cirugía debe posponerse hasta que se administre un antibiótico específico para el microbio y repetir el análisis de orina. Por otra parte, los pacientes con bacteriuria asintomática pueden someterse de forma segura a ATE administrándoles antibióticos profilácticos de rutina. Los pacientes con síntomas obstructivos deben someterse a una evaluación urológica antes de la artroplastía, ya que se ha demostrado que la retención urinaria postoperatoria puede ser un factor de riesgo para una IAP.^{86,90,91}

En un estudio prospectivo, multicéntrico de 362 rodillas y 2,651 artroplastías de cadera, los autores informaron una tasa de infección articular profunda de 2.5% para la rodilla y 0.64% para la cadera a un año de seguimiento. Si bien, el análisis univariado no mostró asociación entre la infección articular profunda y IAU preoperatoria (> 105 RB/ml), el análisis de regresión multivariado indicó que una IU postoperatoria sí aumenta el riesgo de IAP en cadera.⁸⁸

De 1,934 casos quirúrgicos (1,291 cirugías ortopédicas) realizadas en el *Veterans Administration Hospital*, se realizó un cultivo de orina preoperatorio en 25% (489) de los casos. De éstos, se detectó bacteriuria en 54 pacientes (11%), de los cuales sólo 16 recibieron antimicrobianos. La incidencia de ISQx fue similar entre los que sí tuvieron y los que no tuvieron bacteriuria (20 versus 16%, $p = 0.56$), mientras que fue más frecuente la infección urinaria postoperatoria entre los pacientes con bacteriuria que en los que no la tenían (9 versus 2%, $p = 0.01$). Posteriormente se comparó a los tratados y los no tratados en los 54 pacientes con cultivo de orina positivo. Sorprendentemente, desarrollaron ISQx (45 versus 14%, $p = 0.03$) una mayor proporción de pacientes tratados. Este efecto fue mucho más alto entre los pacientes con recuentos elevados de bacteriuria (> 105 CB/ml), con una ISQx presente en cuatro de los ocho (50%); los tratados versus uno de los 15 (7%) de los no tratados ($p = 0.03$). Estos resultados llevaron a los autores a concluir que los cultivos urinarios preoperatorios fueron indicados sin ninguna consistencia y cuando los indicaron, raramente fueron positivos para bacteriuria. Incluso cuando se detectó

la bacteriuria, por lo general no se trató. Los autores observaron que el tratamiento de la bacteriuria asociada con ISQx se confundió probablemente por factores que contribuyeron a la decisión inicial de administrar antimicrobianos de primera intención.⁹²

Un estudio retrospectivo de 274 ATC encontró que cinco pacientes con IAP tenían IAU perioperatoria. Sin embargo, el mismo microorganismo fue aislado de vías urinarias y de cadera en sólo tres pacientes. De éstos, sólo uno tenía un uroanálisis preoperatorio documentado.⁹³ Un análisis retrospectivo de 277 pacientes (364 ATE), mostró que 35 pacientes tenían evidencia de IAU preoperatoria o perioperatoria con recuentos de colonias de más de 10^5 CB/ml en especímenes preoperatorios de orina tomados limpiamente. Sólo tres pacientes (1.1%) desarrollaron infecciones articulares profundas a los nueve, 19 y 45 meses, respectivamente y en ninguno se creyó que se debiera a la IAU perioperatoria.⁸⁷ Otro estudio retrospectivo reveló que en 57 (55 asintomáticos, dos sintomáticos) de 299 pacientes con artroplastías, presentaron bacteriurias en la admisión. Veinte de los 57 pacientes fueron a cirugía antes de que estuvieran disponibles los resultados de los cultivos de IAU, pero después de la cirugía recibieron antibióticos adecuados para el tratamiento de la infección. Otros 18 pacientes fueron sometidos a cirugía durante el curso del tratamiento de IAU diagnosticado preoperatoriamente, mientras que los otros 19 pacientes completaron su tratamiento con antibióticos apropiados antes de la cirugía. Ninguno desarrolló una IAP, lo que llevó a los autores a concluir que un tratamiento de antibióticos puede ser implementado en cualquier momento durante el período perioperatorio una vez que se hayan obtenido los resultados del cultivo.⁸⁹

La incidencia de bacteriuria se eleva de 0.5 a 1% con un cateterismo simple de entrada por salida, 10 y 30% para los catéteres colocados por no más de cuatro días y hasta 95% para los catéteres que permanecen por 30 días o más.^{94,95}

Pregunta 10: ¿La elección del antibiótico preoperatorio debería ser diferente en pacientes que previamente han recibido tratamiento para otra infección articular?

Consenso: El tipo de antibiótico preoperatorio administrado a un paciente con artritis séptica anterior o con IAP debe cubrir el organismo infectante que afectó la misma articulación. En estos pacientes, si se utiliza un componente cementado se recomienda el uso de cemento impregnado de antibiótico.

Voto de los delegados: De acuerdo, 84%; en desacuerdo, 10%; abstenciones, 6%. (Consenso fuerte.)

Justificación: No hay evidencia de que una artritis séptica o una IAP se puedan curar completamente. Jerry y cols. realizaron un estudio en 65 pacientes que se sometieron a una ATR con antecedente de sepsis previa u osteomielitis alrededor de la rodilla. Los autores informaron tasas de IAP profunda de 4 y 15%, respectivamente.⁹⁶

Lee y cols. estudiaron una serie consecutiva de 20 ATR primarias en 19 pacientes con antecedentes previos de artritis séptica u osteomielitis en la rodilla. Para evaluar la infección realizaron en todos los pacientes estudios preoperatorios que incluyeron serología y radiografías simples. Ocho pacientes contaban con estudios previos de conteos de leucocitarios y siete tuvieron una aspiración de rodilla. Durante la intervención, se realizaron cortes congelados para obtener evidencias de inflamación aguda y tomar decisiones sobre si el procedimiento se realizaría en un tiempo o en etapas. Todos los componentes de la ATR se fijaron con cemento Simplex medicado con 1.2 g de tobramicina más 1 g de vancomicina. De los 17 pacientes con un mínimo de dos años de seguimiento, sólo uno desarrolló un IAP aproximadamente a los 3.5 años posteriores a la artroplastía. Debe destacarse que éste fue uno de los dos pacientes que se trataron en etapas y que, además, era portador de comorbilidades inmunosupresoras (artritis reumatoide, diabetes mellitus dependiente de insulina y tomaba dosis diarias de prednisona).⁹⁷

Larson y cols. realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles para revisar los resultados clínicos de 19 pacientes sometidos a ATR después de fracturas de la meseta tibial infectadas (casos), comparándolos contra 19 sujetos control sin antecedentes de infección, apareados por edad, sexo y años postartroplastía. De los 19 casos, 13 fueron sometidos a ATR en una etapa, mientras que el resto se sometió a una ATR en etapas, ya sea con un espaciador con antibióticos o desbridamiento más tratamiento con antibióticos por vía intravenosa. Se usó cemento con antibiótico en la mayoría de los pacientes. Las rodillas infectadas previamente fueron 4.1 veces más propensas a requerir procedimientos adicionales por las complicaciones, en comparación con las rodillas sin infección previa (IC de 95%: 1.2 a 18.3, $p = 0.02$). La supervivencia libre de infección a los cinco años fue de 73 + 10% en el grupo de casos, en comparación con 100% en el grupo control ($p = 0.023$). Los autores recomendaron, que en los pacientes con alto riesgo que tienen menos de un año con evidencia de infección activa, se puede realizar ATR en dos etapas, con un tratamiento antibiótico inicial y efectuar la segunda etapa después de cuatro a seis semanas.⁹⁸

Pregunta 11: ¿Deberían continuarse los antibióticos postoperatorios, mientras que un catéter urinario o drenaje quirúrgico se mantienen en su lugar?

Consenso: No. No hay ninguna evidencia que apoye continuar con el uso de antibióticos postoperatorios cuando un catéter urinario o los drenajes quirúrgicos están en su lugar. Los catéteres urinarios y drenajes quirúrgicos deben ser retirados tan pronto como sea seguro y posible.

Voto de los delegados: De acuerdo, 90%, en desacuerdo, 7%, abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: El uso de un catéter que permanece después de una cirugía reduce la incidencia de retención urinaria y la distensión excesiva de la vejiga sin que se aumente la tasa de la IAU y por tanto, es una práctica común en muchos hospitales.⁹⁹ Sin embargo, se ha demostrado que existe un mayor riesgo de IAU cuando se emplea un catéter durante más de 48 horas.^{100,101} La retención urinaria, así como el cateterismo pueden conducir a una bacteriuria,^{101,102,103} que aumenta el riesgo de IAP profunda de tres a seis veces.^{87,88,104,105}

En el campo de la Oncología Quirúrgica, la literatura demuestra que la colonización bacteriana de los drenajes quirúrgicos utilizados en procedimientos de mama y axila son un factor de riesgo significativo para el desarrollo de ISQx, ya que los microorganismos que causaron la ISQx fueron los mismos que los que colonizaron el tubo de drenaje en 83% de casos.¹⁰⁶ Otros estudios han demostrado que existe una asociación entre una mayor duración del uso de drenaje y el aumento en la incidencia de ISQx.¹⁰⁷

La recomendación 3 de la AAOS para el uso de profilaxis con antibióticos intravenosos en una ATE primaria, establece que «la duración de la administración de antibióticos profilácticos no debe superar 24 horas del período postoperatorio. Los antibióticos profilácticos se deben interrumpir a las 24 horas de la cirugía. La literatura médica no apoya la continuación de antibióticos hasta que se eliminan todos los drenajes o catéteres y no hay evidencias de tener mayores beneficios cuando se continúan por más de 24 horas.»²

La colonización de los drenajes por microorganismos de la piel sin duda puede ocurrir, pero sólo en 10% de los casos con cultivo positivo de la punta de drenaje se presentó una infección en desarrollo.¹⁰⁸ Michelson y cols. llevaron a cabo un ECA en 100 ATE utilizando dos métodos de cateterización para el control urinario: a corto plazo (< 24 horas) y catéteres permanentes o cateterismo intermitente. Todos los pacientes recibieron la misma profilaxis con cefazolina perioperatoria. Los autores informaron una menor incidencia de retención urinaria en el grupo de catéter permanente (27 versus 52%, $p < 0.01$) y una tasa más baja de distensión vesical (7 versus 45%, $p < 0.01$). Por otra parte, los pacientes que tenían un catéter permanente durante más de 48 horas tuvieron una tasa significativamente más alta de infección de la vejiga (35%) que los pacientes que fueron cateterizados de entrada por salida y/o tenían un catéter permanente menos de 48 horas (6%, $p < 0.01$).⁹⁹

Van den Brand y cols. realizaron un ECA prospectivo para determinar si una sola dosis de cefazolina en artroplastías primarias de cadera y de rodilla en pacientes que tienen un catéter durante 48 horas o se efectúa una cateterización intermitente ocasionan una menor bacteriuria postoperatoria o una IAU. En el protocolo que usaron, los pacientes recibieron 48 horas endovenosas de cefazolina profiláctica durante el período postoperatorio. En los pacientes que tenían instalado un catéter permanente, una vez que se suministró la totalidad de los antibióticos IV, se continuó la profilaxis antibiótica en forma oral (nitrofurantoína) hasta el retiro del catéter. De los 99 pacientes que completaron el estudio, 14 pacientes (cinco hombres, nueve mujeres) desarrollaron bac-

teriuria postoperatoria. El grupo de catéter permanente tuvo una tasa de bacteriuria de 24% (11/46) en comparación con 6% (3/53) en el grupo de la cateterización intermitente ($p = 0.018$).¹⁰⁹

Hallazgos similares fueron reportados por Oishi y cols. quienes revisaron a 95 pacientes consecutivos a los cuales se había colocado un catéter permanente (72 horas) o se efectuó un cateterismo intermitente. Los pacientes tratados con una sonda permanente tuvieron una incidencia significativamente más baja de retención urinaria (7 versus 84%, respectivamente, $p < 0.005$) y de distensión vejiga (7 versus 41%, $p < 0.005$) que los que fueron tratados con el cateterismo de entrada por salida. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, ningún paciente en el grupo de catéter permanente desarrolló infección y en el grupo de cateterización intermitente, un paciente (2%) tenían bacteriuria y otro (2%) tuvo una IAU ($p > 0.1$).¹¹⁰

Koulouvaris y cols. realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles para determinar si una IAU tratada en forma preoperatoria o postoperatoria o si tenían una bacteriuria asintomática aumentan el riesgo de IAP profunda y si los microorganismos son los mismos para la UAI y la IAP. Los autores aparearon a 58 pacientes que tenían heridas infectadas con 58 pacientes que no desarrollaron infecciones de la herida. El apareamiento se hizo tomando en cuenta edad, género, cirujano, articulaciones, año de la cirugía y la duración del seguimiento. Los autores no encontraron asociaciones entre IAU preoperatoria y la infección de la herida (OR 0.34, IC 95% 0.086-1.357, $p = 0.13$) y ninguna asociación entre la IAU postoperatoria e infecciones de la herida (OR 4.22, IC de 95%: 0.46 a 38.9, $p = 0.20$). Sólo un paciente tenía las mismas bacterias (*E. faecalis*) cultivadas en la orina y en la herida.¹¹¹

En una encuesta entre miembros de la *American Society of Breast Surgeons* con respecto al uso de antibióticos perioperatorios para operaciones de mama que requieren drenajes, los casos sin reconstrucción mamaria continuaron la profilaxis antibiótica durante 2-7 días o hasta que todos los drenajes habían sido retirados (38 y 39%, respectivamente), mientras que en los casos con reconstrucción, 33% siguió la profilaxis antibiótica durante 2-7 días o hasta que todos los drenajes se retiraron.¹¹² Un estudio similar elaborado por la *American and Canadian Societies of Plastic Surgeons* acerca del uso de drenajes y profilaxis antibiótica perioperatoria en casos de reconstrucción por cáncer de mama, 72% de los cirujanos plásticos prescribió antibióticos ambulatorios postoperatorios en pacientes con drenajes. En 46% los antibióticos se continuaron hasta que los drenajes fueron retirados.¹¹³

Pregunta 12: ¿Cuál es la evidencia en cuanto a la óptima duración de antibióticos postoperatorios para la disminución de ISQx o IAP?

Consenso: Los antibióticos postoperatorios no deben administrarse durante más de 24 horas después de la cirugía.

Voto de los delegados: De acuerdo, 87%, en desacuerdo, 10%, abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Se han realizado muchos estudios en todas las especialidades quirúrgicas para comparar la duración de la profilaxis antibiótica y la gran mayoría no han demostrado ningún beneficio con el uso de antibióticos por más de 24 horas en casos electivos limpios.^{114,115,116} La profilaxis postoperatoria prolongada debe desalentarse por la posibilidad de producir toxicidad a estos medicamentos, seleccionar microorganismos resistentes y gastos innecesarios.²⁴

Las recomendaciones de la AAOS para el uso de la profilaxis con antibióticos intravenosos en ATE primaria, mencionan en la recomendación 3 que «la duración en la administración de antibióticos profilácticos no debe superar las 24 horas del postoperatorio. Los antibióticos profilácticos se deben interrumpir a las de 24 horas de la cirugía».¹

McDonald y cols. realizaron una revisión sistemática en todas las disciplinas quirúrgicas para determinar la eficacia general de la profilaxis antimicrobiana en cirugía mayor con dosis única versus múltiple. Se incluyeron sólo ECA prospectivos que utilizaron el mismo antimicrobiano en cada brazo de tratamiento. Independientemente de la rigidez de modelos (OR 1.06, IC de 95%: 0.89 a 1.25) o de los efectos aleatorios (OR 1.04, IC de 95%: 0.86 a 1.25), no había ninguna ventaja significativa entre los tratamientos con dosis únicas o múltiples para la prevención de ISQx. Por otra parte, el análisis de subgrupos no mostró diferencias significativas en el tipo de antibiótico utilizado, el lapso de tiempo con múltiples dosis (> 24 horas versus ≤ 24 horas) o el tipo de cirugía (ginecoobstétrica frente a otras especialidades quirúrgicas).¹¹⁷

Mauerhan comparó, en un estudio prospectivo, doble ciego, multicéntrico, la eficacia del tratamiento de un solo día de cefuroxima contra tres de cefazolina, en 1,354 pacientes tratados con arthroplastia y concluyó que no hubo diferencias significativas en la prevalencia de infecciones de la herida entre los dos grupos. En el grupo tratado con ATC primaria, la prevalencia de infección profunda de la herida en los tratados con cefuroxima fue de 0.5% (1/187), comparados con 1.2% (2 /168) de los que recibieron cefazolina. En el grupo tratado con ATR primaria, la tasa de infección profunda de la herida fue de 0.6% (1 /178) con los tratados con cefuroxima, en comparación con 1.4% (3 /207) de los que habían recibido cefazolina.²²

Heydemann y Nelson, hicieron estudios en procedimientos artroplásticos de cadera y rodilla. En un primer estudio compararon un tratamiento de 24 horas con nafcicina o cefazolina contra otro de siete días con los mismos antibióticos y no encontraron diferencias en la prevalencia de infecciones. Posteriormente, en otro estudio, compararon una sola dosis preoperatoria contra un tratamiento de 48 horas y de nuevo tampoco encontraron diferencias en la prevalencia de infecciones. Se realizaron un total de 466 procedimientos durante este estudio que duró cuatro años. No hubo infecciones profundas ni en el grupo de una dosis

ni en el grupo de 48 horas. Sólo se desarrolló una infección profunda (0.8%) en los 127 pacientes del grupo de 24 horas y en dos (1.6%) del grupo de 128 pacientes que recibió tratamiento por siete días. La tasa global fue de 0.6% (3/466). Los autores reconocen que debido a los pequeños tamaños de muestra, el estudio carece de consistencia para poder comparar las categorías de una dosis con las de más de una dosis.¹¹⁸

Stone y cols. realizaron dos estudios prospectivos placebo, de duración variable en cuanto a la profilaxis antibiótica en pacientes sometidos a cirugía electiva gástrica, biliar o de colon y posteriormente en pacientes sometidos a laparotomía de urgencia. Se encontró que en ambos casos no se observaron diferencias significativas en la tasa de ISQx; en un ECA prospectivo de 220 pacientes sometidos a cirugía general electiva, se aleatorizaron para tomar cefamandol perioperatorio más cinco días de placebo o cefamandol postoperatorio, no hubo diferencias significativas en la tasa de infección de la herida (6 y 5% respectivamente). En el segundo ECA prospectivo con pacientes sometidos a laparotomía de emergencia en que se usó cefalotina perioperatoria, no hubo diferencia significativa en la tasa de infección peritoneal entre los que recibieron solamente terapia perioperatoria (8 y 4%, respectivamente) comparados con los que tuvieron de cinco a siete días de terapia postoperatoria adicional (10 y 5%, respectivamente).¹¹⁹

En una revisión retrospectiva de 1,341 ATE, Williams y Gustilo no encontraron diferencias en las tasas de infección profunda entre un tratamiento de tres y un días de antibióticos profilácticos, pero hicieron hincapié en la importancia de la dosis preoperatoria, que fue de 2 g de cefazolina.¹²⁰

Estudios clínicos han utilizado a los períodos pre y postintervención para evaluar el efecto de la duración del antibiótico para profilaxis quirúrgica. Una institución lanzó un programa de vigilancia de infecciones en heridas quirúrgicas para controlar las cirugías ortopédicas y cambió el tratamiento antibiótico profiláctico de cefuroxima intravenosa (una dosis preoperatoria y dos postoperatorias cada ocho horas) a una dosis única preoperatoria con cefazolina intravenosa para todas las cirugías ortopédicas limpias. Los autores de este estudio no encontraron ninguna diferencia significativa en las tasas de infección de heridas superficiales y profundas en 1,367 artroplastías primarias realizadas con una dosis única preoperatoria de cefazolina frente a tres dosis de cefuroxima. La tasa de infección de la herida profunda de las ATC fue de 1.1% (IC de 95%, 0-3.3%) en el grupo de cefuroxima y 1.1% (IC de 95%, 0-2.2%) en el grupo cefazolina ($p = 1.0$). La tasa de infección de la herida profunda en ATR fue de 1.6% (IC de 95%, 0-3.8%) en el grupo de cefuroxima y 10% (IC 95%, 0.3-0.7%) en el grupo de la cefazolina ($p = 0.63$).¹²¹

Pregunta 13: Si no se cuenta con los resultados finales del cultivo, ¿qué antibióticos deben ser administrados a un paciente con una presunta infección?

Consenso: En un paciente con una presunta infección y los resultados del cultivo se encuentran pendientes, la cobertura antibiótica empírica debe depender de la epidemiología microbiológica local. Los resultados del cultivo deberían ayudar a adecuar el tratamiento antibiótico.

Voto de los delegados: De acuerdo, 96%; en desacuerdo, 1%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Deben desarrollarse guías individuales basadas en la epidemiología microbiológica institucional.¹²² En los EUA, la vancomicina es recomendable para la cobertura de Gram positivos debido a que en muchos casos hay una alta tasa de resistencia a la meticilina. La gentamicina o una cefalosporina de tercera o cuarta generación son recomendables para cubrir los Gram negativos. Sin embargo, en las zonas con baja prevalencia de SARM, la vancomicina no debe recomendarse como fármaco de primera elección hasta que se obtengan los resultados del cultivo. Otros antibióticos deben elegirse en su lugar.

Sharma y cols. clasificaron el espectro y la susceptibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas en revisiones de cadera y artroplastía de rodilla con el fin de recomendar antibióticos perioperatorios empíricos apropiados antes de que se reportaran los cultivos definitivos. Ellos identificaron a 147 pacientes con muestras positivas, cultivándose 248 microorganismos en 195 muestras de tejido, 43 de líquido y 10 hisopos. De los 248 microorganismos aislados, el germe más comúnmente encontrado fue *Esafilococcus especies* (53%), seguido de Gram negativos (24%). Ochenta y ocho por ciento de los organismos Gram negativos fueron detectados dentro de las primeras 48 horas de la inoculación y 94% de los organismos Gram positivos dentro de 96 horas. En general, 46% de los gérmenes fueron sensibles a cefalotina, mientras que sólo 35% de SCN fueron sensibles a cefalotina. No se detectó ninguna resistencia a vancomicina por los Gram positivos. Por lo tanto, los autores concluyeron que la profilaxis antibiótica empírica para revisión de cadera y artroplastía de rodilla deben incluir la vancomicina para los organismos Gram positivos y a la gentamicina para las bacterias Gram negativas y si se sospecha de infección, vancomicina y gentamicina se deben continuar después de la operación durante 96 y 48 horas respectivamente, a no ser que los resultados de cultivos o histología sugieran otra cosa.¹²³

Rodilla: En una revisión retrospectiva de 121 pacientes que se sometieron a una ATR de revisión en el Reino Unido por infección, entre los años 1994 y 2008, el organismo más común fue el *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) (49%) y *S. aureus* (13%). La prevalencia de los SCN parece ir en aumento, mientras que la de *S. aureus* y otros organismos es decreciente. La vancomicina y la teicoplanina fueron los antibióticos más eficaces, con tasas globales de sensibilidad, con 100 y 96%, respectivamente. Además, los autores informaron que, basados en su modelo teórico de comparación de sensibilidad de microorganismos contra los antibióticos específicos, la gentamicina combinada con vancomicina o teicoplanina fue el tratamiento empírico más

eficaz. Si bien los autores reconocen los potenciales efectos secundarios graves nefrotóxicos de estos antibióticos, es válido añadirlos al cemento óseo de manera relativamente segura. Los autores también sugieren que este tratamiento empírico potencialmente puede permitir un procedimiento de revisión en un solo tiempo, cuando aparece una infección profunda.¹²⁴

Anteriormente, en 426 casos revisados quirúrgicamente, las infecciones tardías observadas a partir de datos de la SKAR de 1986-2000, el SCN fue el germen más frecuente (105/299; 35.1%) y dos veces más común que el *S. aureus* (55/299, 18,4%). En infecciones hematógenas, el *S. aureus* fue el patógeno dominante (67/99, 67.7%), seguido por *Streptococcus* y bacterias Gram negativas. La resistencia a la meticilina se encontró en 1/84 cepas aisladas de *S. aureus* y 62/100 con SCN. Durante el período de estudio (1986-2000), la resistencia a la meticilina en los SCN aumentó ($p = 0.002$). Asimismo, la resistencia a la gentamicina se encontró en 1/28 cepas de *S. aureus* y en 19/29 de los SCN aislados. Por lo tanto, los autores concluyen que los antibióticos empíricos deben cubrir SCN, ya que la mayoría de las infecciones tempranas fueron causadas por este microorganismo. También plantearon la preocupación de que debido a la alta tasa de resistencia a gentamicina entre los SCN en ATC infectadas, se deben utilizar otros antibióticos en el cemento óseo para revisiones.²³

Los datos de la SKAR se han utilizado previamente para informar sobre la microbiología de las infecciones de 357 pacientes operados con ATR antes de 1986. El *S. aureus* fue el patógeno más frecuente (45.4%), seguido por el SCN (18%).¹²⁵ En estudios posteriores, los *Staphylococcus* continuaron siendo los patógenos más comunes, con una tasa de infecciones por *S. aureus* de 13-51% y de SCN de 15-49%.¹²⁴⁻¹²⁶

Cadera: Rafiq y cols. analizaron retrospectivamente la microbiología de 337 revisiones de cadera en un tiempo por infecciones profundas y encontraron que el SCN era el organismo predominante (67%) y que *Staphylococcus* (3%) es cada vez más frecuente. Los autores también observaron un aumento de la resistencia a los antimicrobianos (24% de resistencia a gentamicina) lo que los llevó a sugerir que otros antibióticos como eritromicina o ácido fusídico deben añadirse al cemento óseo durante estos procedimientos.¹²⁷

En un estudio sobre la microbiología de las bacterias contaminantes en ATC primaria, Al-Maiyah y cols. cultivaron las manos enguantadas ($n = 627$ cultivos) del equipo quirúrgico en 50 casos, con intervalos de 20 minutos y antes de la cementación. Encontraron contaminación en 57 (9% de las muestras) y un total de 106 aislamientos bacterianos. Los más frecuentes fueron el SCN (68.9%), los *Micrococcus* (12.3%) y bacterias difteroides (9.4%). Los *S. aureus* sólo representaron 6.6% de los casos. Curiosamente, sólo la mitad (52%) de los SCN aislados fueron sensibles a cefuroxima, el agente profiláctico institucional de elección. Lo anterior sugiere que pueden prescribirse fármacos alternos.¹²⁸

Phillips y cols. revisaron durante un período de 15 años la microbiología de infecciones profundas después de arthroplastías de cadera y rodilla en un hospital de especialidades ortopédicas en el Reino Unido. En esa institución, los SCN fueron los organismos infectantes más comunes (36%), seguidos por *S. aureus* (25%), *Enterococcus* (9%) y SARM (4%). Entre los organismos infecciosos, 72% eran sensibles a los agentes profilácticos de rutina. No hubo ningún cambio significativo en microbiología sobre ese período de tiempo en esta institución.¹²⁹

Momento de la infección: En un análisis retrospectivo de 146 pacientes que tenían un total de 194 cultivos positivos obtenidos durante procedimientos de revisión en arthroplastías totales de cadera o rodilla, 70% de las infecciones fueron clasificadas como crónicas, 17% postoperatorias agudas y 13% como hematógenas agudas. Los microorganismos Gram positivos provocaron la mayoría de las infecciones (87% o 168/194). Los gérmenes fueron sensibles a cefazolina en 61% de los casos, la gentamicina en 88% y la vancomicina en 96%. Las cepas bacterianas más resistentes a los antibióticos eran de pacientes en los que había fracasado el tratamiento antibiótico previo. Las infecciones postoperatorias agudas tenían un perfil de mayor resistencia, provocada por infecciones crónicas o hematógenas. Las bacterias aisladas a partir de una infección hematógena tenían una alta sensibilidad a la cefazolina y a la gentamicina. Esto dio lugar a las siguientes recomendaciones:

- Hasta que se disponga del resultado de los cultivos finales, las infecciones hematógenas agudas deben ser tratadas con cefazolina y gentamicina.
- En todas las infecciones postoperatorias agudas y crónicas ocasionadas por bacterias Gram positivas y en todos los casos en los que no se identifica a la bacteria causal en una tinción de Gram, deben tratarse con vancomicina.
- Las infecciones con bacterias Gram negativas se deben manejar con cefalosporina de tercera o cuarta generación.
- Las infecciones mixtas ocasionadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas deben ser manejadas con una combinación de vancomicina y cefalosporina de tercera o cuarta generación.
- Toda vez que 93% (180) de los 194 cultivos dio positivo al cuarto día del postoperatorio, los autores recomiendan que, si estos cultivos no son positivos al cuarto día del postoperatorio, debe considerarse la terminación de la terapia antibiótica empírica.⁵⁹

En una revisión retrospectiva de 97 pacientes (106 infecciones en 98 caderas), Tsukayama y cols. observaron que los cocos aeróbicos Gram positivos fueron 109 (74%) de los 147 casos; los bacilos Gram negativos 21 (14%) y los anaerobios 12 (8%). De las especies SCN, 27 (48%) fueron resistentes a oxacilina, mientras que 33 (100%) de las especies de estafilococos coagulasa positivos fueron sensibles a la oxacilina. Los autores observaron que la mayoría de los Gram negativos vinieron del postoperatorio temprano y de

infecciones crónicas, mientras que los gérmenes aislados de infecciones hematógenas agudas eran exclusivamente cocos Gram positivos.¹³⁰

Lavado y desbridamiento (L+D): Se realizó una revisión retrospectiva para describir el espectro microbiológico de la IAP en 112 pacientes tratados con L+D o lavado artroscópico de prótesis articulares infectadas entre 1998 y 2003, con el fin de orientar la elección de los antibióticos empíricos. En general, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron SCN (47%) y SARM (44%), mientras que 8% eran SASM y 7% eran anaerobios. En esta serie, 60% de las cepas aisladas de gérmenes SCN fueron resistentes a meticilina. La mayoría de los Gram negativos fueron resistentes a la cefuroxima y todos fueron sensibles a meropenem. Con base en la alta tasa de infecciones polimicrobianas tempranas, a la resistencia a cefalosporina y a β -lactamasas por microorganismos Gram negativos y a la resistencia a β -lactámicos entre los SCN, los autores recomiendan para el tratamiento inicial la prescripción de glicopeptídos con un carbapenem, modificándolos cuando estén disponibles los resultados de los cultivos y de la sensibilidad antibiotica.¹³¹

Pregunta 14: ¿Cuál es el antibiótico preoperatorio adecuado para un procedimiento de recambio en dos etapas?

Consenso: El antibiótico preoperatorio apropiado para la segunda etapa debe incluir la cobertura del o los organismos anteriores. Los componentes artroplásticos cementados deben insertarse con cemento óseo medicado con antibióticos.

Voto de los delegados: De acuerdo, 66%; en desacuerdo, 31%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Los pacientes sometidos a cirugía de reimplantación en un procedimiento de recambio en dos etapas, están en riesgo de desarrollar infecciones recurrentes.^{132,133} La recurrencia puede ser debida a una erradicación incompleta de las bacterias previamente infectantes durante la permanencia del espaciador con antibiótico o a una nueva infección. Con el fin de abordar adecuadamente los dos escenarios posibles, los antibióticos preoperatorios deben incluir la cobertura para el organismo que ocasionó la infección primaria, así como los microorganismos que más comúnmente infectan.

Cemento óseo impregnado con antibióticos ha demostrado disminuir la falla séptica de las ATE en individuos de alto riesgo y ha sido aprobado por la *US Food and Drug Administration* para su uso durante la reimplantación de componentes protésicos en un recambio de dos etapas. Si bien no hay pruebas que apoyen esta práctica, tiene sentido teórico el añadir los antibióticos eficaces para el tratamiento de la infección.

En una revisión sistemática de 31 estudios que compararon los resultados clínicos obtenidos en ATR con la revisión en uno o dos tiempos y diferentes tipos de espaciadores, los autores observaron que después de la revisión se detectó

que el índice de infección articular profunda fue de 0 a 31% de los casos. De éstos, la infección se consideró recurrente entre 0-18%, mientras que las nuevas tasas de infección variaron de 0 a 31%. La longitud de seguimiento parece no influir en la tasa de infecciones recurrentes, los estudios con < 4 años de seguimiento clínico tuvieron menos infecciones nuevas.¹³⁴

Azzam y cols. revisaron retrospectivamente a 33 pacientes en los que había fracasado una artroplastía de recambio en dos tiempos. Con el tiempo, 18 volvieron a someterse a un segundo procedimiento en dos etapas. De esta cohorte, el organismo aislado era diferente del organismo causante de la infección original en sólo uno de 18 pacientes.¹³²

En un estudio similar, Kalra y cols. revisaron retrospectivamente 11 pacientes que desarrollaron una nueva infección después de haber sido revisados en dos etapas por una ATR infectada, que fueron tratados posteriormente con una revisión en dos tiempos. En su serie, la infección fue polimicrobiana en tres pacientes y sólo dos sufrieron reinfección por el microbio que ocasionó la infección inicial.¹³³

En una revisión de los resultados de 69 pacientes con IAP en ATR, Mont y cols. determinaron que ocho de nueve casos eran reinfecciones a partir del organismo que había causado la infección inicial, aunque en seis de los ocho pacientes la sensibilidad a los antibióticos del microorganismo había cambiado.¹²⁶

Kubista y cols. publicaron resultados de 368 pacientes tratados con revisiones en dos tiempos en ATR infectadas. De esta cohorte, 58 (15,8%) desarrollaron una nueva infección y un agente causal fue identificado en 47/58 (81%) pacientes.¹³⁵

En una revisión retrospectiva de 117 pacientes sometidos a artroplastía de recambio en dos tiempos para IAP de la rodilla, 33 de los 117 pacientes (28%) requirieron una nueva reoperación para tratar la infección. En el momento de la reimplantación, se utilizó cemento óseo cargado con antibiótico (1.2 g de tobramicina y 1g de vancomicina por 40 g de cemento) para la fijación de la prótesis, pero no había ninguna nota acerca de los antibióticos parenterales o perioperatorios utilizados en el segundo tiempo.¹³⁶

Pregunta 15: Para las cirugías de mayor duración, ¿cuándo se debe administrar una dosis adicional de antibiótico durante la operación?

Consenso: Debe administrarse una dosis adicional de antibiótico durante la cirugía después de dos períodos de tiempo medio de acción del agente profiláctico. Se proporcionan las pautas generales para la frecuencia de la administración de antibióticos intraoperatorios. Recomendamos que la redosificación de los antibióticos se puede considerar en los casos de gran pérdida de volumen de sangre (> 2,000 cm³) y la administración de líquidos (> 2,000 cm³). Como estas son variables independientes, la redosificación debe ser considerada tan pronto alguno de estos parámetros ocurra primero.

Voto de los delegados: De acuerdo, 94%; en desacuerdo, 5%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: En los casos de una gran pérdida de volumen sanguíneo y/o la administración de líquidos, hay una notable pérdida del agente profiláctico que puede resultar en niveles por debajo de la CMI. Lo mismo se aplica en cirugías más largas que se extienden más allá de la vida media del agente. Por lo tanto, es necesario administrar un tratamiento antibiótico adicional para restablecer los niveles de antibióticos que superen la CMI. Una dosis adicional de antibiótico ha demostrado que reduce las tasas de ISQx en pacientes cardíacos y debe ser administrada durante la cirugía después de que han pasado dos vidas medias del agente profiláctico.^{74,75}

La recomendación 2 de la AAOS para el uso de la profilaxis con antibióticos intravenosos en ATE primaria establece que «el tiempo y la dosis de la administración de antibióticos deben ser suficientes para optimizar la eficacia de la terapia». Tanto la IDSA como la AAOS mencionan que «se aconseja que las dosis transoperatorias adicionales de antibiótico deben administrarse cuando la duración del procedimiento excede una a dos veces la vida media del antibiótico o cuando hay pérdida significativa de sangre durante el procedimiento». Las directrices generales para la frecuencia de la administración de antibióticos intraoperatoria son los siguientes: cefazolina cada dos a cinco (4) horas, cefuroxima cada tres a cuatro horas, clindamicina cada tres a seis horas, isoxazolilpenicilina cada tres horas y vancomicina cada seis a 12 horas.^{2,137,138}

En un estudio prospectivo, multicéntrico, que explora la relación entre tiempo, duración y redosisificación intraoperatoria de la profilaxis antimicrobiana y el riesgo de ISQx, Steinberg y cols. determinaron que la dosis transoperatoria se asoció con un menor riesgo de infección únicamente cuando el antibiótico preoperatorio fue suministrado dentro del marco de tiempo recomendado. En los 1,062 casos (24%), el procedimiento quirúrgico duró por lo menos cuatro horas. Los casos que recibieron vancomicina o fluoroquinolonas ($n = 372$) fueron excluidos del estudio debido a su mayor vida media y menor necesidad de redosisificación. La redosisificación intraoperatoria se dio en 21% de estas 690 operaciones prolongadas. En el grupo que tenía un procedimiento quirúrgico con duración de más de cuatro horas que recibieron la dosis preoperatoria dentro de una hora; dos de los 112 (1.8%) pacientes que fueron redosificados desarrollaron infección, en comparación con 22 de los 400 (5.5%) que no fueron redosificados (OR 3.08, $p = 0.06$).¹⁰

Scher y cols. aleatorizaron a 801 pacientes sometidos a operaciones limpias a uno de tres tratamientos con los siguientes antibióticos: 1 g de cefazolina antes de la operación, 1 g de cefazolina antes de la operación y otra dosis tres horas después y 1 g de cefotetán preoperatoriamente. Mientras que en las cirugías que duraron menos de tres horas todos los tratamientos mostraron tasas de infección similares, para los que superaron las tres horas, el grupo que sólo recibió una sola dosis preoperatoria de cefazolina, tuvo una mayor tasa de infección de la herida (6.1

versus 1.3%, $p < 0.01$) que los que recibieron una segunda dosis de cefazolina.¹³⁹

Shapiro y cols. realizaron un ECA controlado con placebo para probar la eficacia de cefazolina perioperatoria para prevención de infección después de una histerectomía abdominal o vaginal. Los autores subanalizaron el efecto de la duración de la cirugía en la eficacia de la profilaxis perioperatoria mediante el cálculo de probabilidades de infección con y sin profilaxis y diferentes duraciones de la cirugía. Se encontró que la eficacia de la profilaxis disminuye rápidamente al aumentar la longitud de la cirugía en tres horas. La profilaxis no tuvo ningún efecto medible a los 20 minutos (OR = 1).¹⁴⁰

Polk y cols. analizaron prospectivamente los niveles de antibióticos de tres cefalosporinas (cefazolina, cefaloridina y cefalotina) administrando una dosis única preoperatoria. Encontraron que las concentraciones aceptables de cefazolina se mantuvieron cerca del sitio de la incisión hasta tres horas después de la administración, mientras que la cefalotina no mantuvo niveles consistentes de actividad antimicrobiana eficaz en las heridas.¹⁴¹

Ohge y cols. examinaron prospectivamente las concentraciones en los tejidos pancreáticos de cefazolina en 10 pacientes sometidos a pancreatectomía y determinaron el tiempo óptimo intraoperatorio para repetir la dosis de cefazolina. Con base en sus resultados, los autores recomiendan una segunda dosis de kefzol tres horas después de la primera administración con el fin de mantener niveles adecuados de actividad antibiótica. Asimismo, midieron los niveles tisulares de cefazolina y la CMI para cuatro especies de bacterias, a saber: 360 cepas de SASM, 204 de *K. pneumoniae*, 314 de *E. coli* y 30 cepas de *Streptococcus species*. Las concentraciones de antibiótico en el tejido adiposo y peritoneo tres horas después de la administración de Kefzol eran más bajos de la CMI 80 para *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Streptococcus sp.*¹⁴²

En una revisión retrospectiva de 131 pacientes con cáncer colorrectal primario y operaciones de más de cuatro horas de duración, las tasas de infección de las heridas quirúrgicas fueron 8.5 y 26.5%, respectivamente; para los que repitieron la dosificación intraoperatoria ($n = 47$) y los que lo hicieron ($n = 49$), fueron significativamente diferentes basados en análisis univariado ($p = 0.031$) y multivariado ($p = 0.008$).¹⁴³

Zanetti y cols. compararon retrospectivamente el riesgo de ISQx en 1,548 pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca con duración mayor a 240 minutos y se les suministró una dosis profiláctica preoperatoria de cefazolina. El riesgo general de ISQx fue similar entre los pacientes con (43 [9.4%] de 459) y sin (101 [9.3%] de 1,089) redosisificación transoperatoria (OR 1.01, IC de 95%: 0.7 a 1.47). La redosisificación fue beneficiosa en los procedimientos que duran más de 400 minutos, la infección se produjo en 14 (7.7%) de 182 pacientes con redosisificación y en 32 (16.0%) de 200 pacientes sin ella (OR ajustada 0.44, IC de 95%: 0.23 a 0.86). La redosisificación

intraoperatoria de cefazolina se asoció con una reducción de 16% en el riesgo general de ISQx después de cirugía cardíaca, incluidos los procedimientos que duran más de 240 min.^{74,75}

Pérdida de sangre: Swoboda y cols. intentaron en un estudio prospectivo determinar el efecto de la pérdida de sangre intraoperatoria sobre la concentración profiláctica de cefazolina y gentamicina en suero y en tejidos, en procedimientos quirúrgicos espinales electivos con pérdida abundante de sangre. A los 60 minutos después de la incisión, la pérdida de sangre se correlacionó con las concentraciones de cefazolina ($r = -0.66$, $p = 0.05$) y el aclaramiento de gentamicina en tejidos ($r = 0.82$, $p = 0.01$). Con base en los valores farmacocinéticos medidos, las dosis adicionales de cefazolina deben administrarse cuando la operación tenga más de 3 horas y la pérdida de sangre sea superior a 1,500 ml. Una dosis de gentamicina de más de 1.8 mg/kg debe administrarse antes de 30 minutos de la incisión quirúrgica.¹⁴⁴

Reemplazo volumétrico de la pérdida de sangre: Markantonis y cols. investigaron los efectos de la pérdida de sangre y del volumen de líquido reemplazado sobre las concentraciones de gentamicina en el suero y en tres tipos de tejidos (grasa subcutánea, grasa epiploica y pared del colon), en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. La gentamicina se administró a una dosis estándar de 2 mg/kg y se obtuvieron muestras de sangre y de tejido simultáneamente en momentos específicos a lo largo de cada procedimiento. La concentración media en el momento de la incisión quirúrgica fue de 7.83 (0.82) mg/ml y se redujo a 2.60 (0.28) mg/ml en el momento de cerrar la piel, dando lugar a un umbral límite de eficacia, incluso para los microorganismos Gram negativos sensibles (CMI -1.0). Se encontró una fuerte correlación negativa entre los líquidos administrados por vía intravenosa y las concentraciones de gentamicina en suero y tejidos ($p < 0.04$).¹⁴⁵

Klekamp y cols. estudiaron a pacientes ortopédicos en forma prospectiva, con grandes o pequeñas pérdidas de sangre y recibieron profilaxis con vancomicina, para determinar el efecto de los cambios de volumen intraoperatorios sobre las concentraciones séricas de este antibiótico. Se incluyeron a seis pacientes en el grupo con índice de pérdida sanguínea grande (superior a dos litros) y siete pacientes en el grupo de control (menos de dos litros), con una media estimada de pérdida de sangre para los casos y controles de 4.4 y 1.0 litros. La media del suministro de líquidos intraoperatoria (excluidos los productos de sangre) fue 12.4 y 5.1 litros, respectivamente. Hubo una correlación inversa entre una modesta pérdida de sangre y la vida media transoperatoria de vancomicina en suero. Aunque los controles mantienen concentraciones de vancomicina ligeramente más altas en cada punto de tiempo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a las concentraciones absolutas o a la tasa de disminución. Después de ocho horas, la concentración sérica de vancomicina superó la CMI-90 para *S. aureus* en aproximadamente ocho veces en todos los pacientes, menos en un caso que era mó-

bidamente obeso y tenía pérdida masiva de sangre. Por lo tanto, la pérdida de sangre durante los procedimientos ortopédicos tiene un efecto mínimo sobre la cinética intraoperatoria de la vancomicina. La administración de vancomicina cada ocho a 12 horas parece adecuada para la mayoría de los pacientes.¹⁴⁶

Dos estudios bien controlados de profilaxis quirúrgica con cefazolina mostraron efectos mínimos de la pérdida sanguínea sobre las concentraciones de la droga durante los procedimientos de ATC y fusión de columna vertebral. Meter y cols. examinaron en 118 pacientes el efecto de la pérdida de sangre intraoperatoria y del volumen de líquidos suministrados durante ATC sobre los niveles séricos de cefazolina. A las cuatro horas de la administración, el nivel sérico de cefazolina fue de 45 µg/ml, lo que superó con creces la CMIC para *S. aureus* (0.5 µg/ml), a pesar de haber tenido una pérdida media de sangre intraoperatoria de $1,137 \pm 436$ ml. Esto llevó a los autores a la conclusión de que incluso con pérdidas de sangre de dos litros, no es necesario volver a administrar cefazolina antes de cuatro horas con el fin de mantener la CMI para el organismo infectante más común.¹⁴⁷ Los autores repitieron el estudio en 19 pacientes sometidos a fusión espinal posterior instrumentada y se encontró que no había diferencias significativas entre el aclaramiento de cefazolina preoperatoria y intraoperatoria y que tampoco había correlación entre la pérdida de sangre y los niveles de cefazolina.¹⁴⁸

Pregunta 16: ¿Debería ajustarse al peso la dosis previa de antibióticos?

Consenso: Los antibióticos preoperatorios tienen diferente farmacocinética con base en el peso del paciente y deberían ser ajustados al peso.

Voto de los delegados: De acuerdo, 95%; en desacuerdo, 4%, abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Debido a la imprevisibilidad relativa de la farmacocinética en individuos obesos, las dosis deben estimarse con base en estudios específicos individuales para cada medicamento llevadas a cabo para cada población. Sólo unos pocos antibióticos (aminoglucósidos, vancomicina, daptomicina y linezolid) han sido estudiados en la población obesa.

La recomendación 2 de la AAOS para el uso de la profilaxis con antibióticos intravenosos en ATE primaria, establece que «el tiempo y la dosis de la administración de antibióticos deben optimizarse para la eficacia de la terapia. La cantidad de la dosis debe ser proporcional al peso del paciente; para pacientes con más de 80 kg, la dosis de cefazolina se debe duplicar».²

La dosis recomendada de cefazolina debe basarse en el índice de masa corporal del paciente (IMC), con 1.0 g para las personas que pesen menos de 80 kg y 2.0 g para los que pesan más de 80 kg. La dosis de cefuroxima para adultos es 1.5 g. La dosis recomendada de clindamicina es de 600 a 900 mg.⁶¹ La dosis recomendada de vancomicina, basada en

IMC, es 10-15 mg/kg, hasta un límite de 1 g, en pacientes con función renal normal.¹⁴⁹ Sin embargo, existen datos en la literatura para apoyar el uso de dosis más altas de vancomicina; debe enfatizarse que dosis de más de 4 g/día se ha asociado con un mayor riesgo de nefrotoxicidad. A nivel adecuado se obtiene antes de la cuarta dosis programada y en ciertas ocasiones puede haber la necesidad de acortar el intervalo de dosificación para mantener un nivel terapéutico adecuado (por ejemplo, de cada 12 horas a cada ocho horas).

Para los aminoglucósidos, algunos sugieren que se use el peso corporal actual (PCA) como un factor de corrección para la dosificación,^{150,151} mientras que otros sugieren que la dosificación se haga basada en el peso corporal magro (PCM) con un buen seguimiento en las primeras dosis.¹⁵² Las directrices actuales para la administración de vancomicina se basan en que la dosis de impregnación se calcule con base en el peso corporal total (PCT) y el mantenimiento de las dosis con base en la depuración de creatinina (DCr).^{151,153} Sin embargo, la decisión de cómo basar los cálculos (DCr, PCA, PCM, u otra medida) aún no se ha determinado. Como regla general, los pacientes obesos y obesos mórbidos requieren dosis más altas de cefalosporina para lograr resultados adecuados; sin embargo, hay escasas recomendaciones para dosis absolutas. No obstante, al menos en un estudio se ha demostrado que una dosis de 2 g de cefazolina debe proporcionar niveles adecuados durante al menos cuatro horas, incluso en la obesidad mórbida (IMC \geq 50 kg/m²).¹⁵⁴

Debido a que 30% de tejido adiposo es agua, un enfoque empírico es utilizar la fórmula de Devine para calcular el peso corporal ideal (PCI), al que se añade un factor de corrección de la dosificación por peso (FCDP) de 0.3 veces la diferencia entre el peso corporal real (PCR) y el PCI (PCI + 0.3 x [PCA-PCI]) para llegar al peso que sirva de base para el cálculo de las dosis de antibióticos hidrófilos. No hay estudios que confirmen este enfoque para los β -lactámicos. Los estudios clínicos sugieren una FCDP de 0.4 para los aminoglucósidos y 0.45 para las quinolonas.¹⁵⁵

Otros estudios confirman que la vancomicina debe darse con base en el peso corporal actual, con ajustes de la dosificación basados en las concentraciones séricas,¹⁵⁶ mientras que la dosificación para los aminoglucósidos requiere el cálculo del peso corporal ajustado por un factor de corrección.¹⁵⁷

Forse y cols. llevaron a cabo un ECA prospectivo en pacientes con obesidad mórbida sometidos a gastroplastía y encontraron que los niveles en sangre y tejidos de cefazolina fueron significativamente más bajos en todos los obesos mórbidos que recibieron 1 g de cefazolina en comparación con los niveles en sangre y tejidos encontrados en pacientes con peso normal que recibieron una dosis similar de antibiótico. Por otra parte, los pacientes con obesidad mórbida que sólo recibieron 1 g de cefazolina tenían niveles de antibióticos por debajo de la CMI de 2 ug/ml para cocos Gram positivos y 4 ug/ml para bacilos Gram negativos. Las concentra-

ciones séricas y tisulares fueron adecuadas sólo cuando se administraron 2 g de cefazolina. Además, la administración de 2 g de cefazolina en vez de un solo gramo redujo la tasa de infección de la herida de 16.5 a 5.6% en estos pacientes con obesidad mórbida.¹⁸

Van Kralingen y cols. estudiaron la influencia del peso corporal y la edad sobre los parámetros farmacocinéticos y las concentraciones de cefazolina no unida a través del tiempo en pacientes obesos. Veinte pacientes con obesidad mórbida (OM) (IMC 38-79 kg/m²) fueron estudiados después de la administración de 2 g de cefazolina durante la inducción anestésica. Las muestras de sangre se recogieron hasta cuatro horas después de su aplicación para determinar la concentración total y no unida a plasma de cefazolina. El aclaramiento de cefazolina fue de 4.2 ± 1.0 l/h y mostró una correlación negativa con la edad ($p = 0.003$), pero no con el peso corporal ($p > 0.05$). En todos los pacientes las concentraciones de cefazolina no unida se mantuvieron por encima de 1 mg/L (IMC 90) de MSSA hasta cuatro horas después de la aplicación del medicamento.¹⁵⁸

Ho y cols. intentaron determinar la dosificación óptima de cefazolina como antibiótico profiláctico en cirugía para pacientes con obesidad mórbida. Se les suministró una dosis única de cefazolina a veinticinco pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos, 10 con OM (IMC 40-50 kg/m²) recibieron 2 g en bolo intravenoso vía bolo (IVP); cinco pacientes con OM recibieron 2 g en perfusión durante 30 minutos, cinco pacientes con super obesidad mórbida ([SOM] IMC > 50 kg/m²) recibieron 2 g en perfusión y cinco pacientes con SOM recibieron 3 g en perfusión. La duración de la protección se determinó usando un objetivo farmacodinámico para $FT > MCI$ de 70%, fue de 5.1 horas para MO2-PIV, 4.8 horas para MO2-INF, 5.8 horas para SMO2-INF y 6.8 horas para SMO3-INF. Los autores concluyeron que una dosis única de 2 g de cefazolina parece proporcionar la exposición a antibióticos suficiente para los procedimientos quirúrgicos generales más comunes de < 5 horas de duración, independientemente del IMC.¹⁵⁵

En contraste, Edmiston y cols., con base en las mediciones de las concentraciones totales en suero del antibiótico en pacientes con obesidad mórbida sometidos a bypass gástrico, los autores concluyeron que 2 g de cefazolina pueden no ser suficientes para pacientes con un IMC > 50 kg/m². Los autores asignaron 38 pacientes a uno de tres grupos de IMC: A) IMC = 40-49 kg/m² (n = 17), B) IMC = 50-59 kg/m² (n = 11) y C) IMC \geq 60 kg/m² (n = 10) y midieron las concentraciones séricas y tisulares de cefazolina. Determinaron que los niveles tisulares terapéuticos sólo se lograron en 48.1, 28.6 y 10.2% en los grupos A, B y C, respectivamente. Los autores midieron las concentraciones en el suero de la piel, el tejido adiposo y el epitelio, pero no evaluaron las concentraciones de cefazolina no unida, que puede esperarse migre a través de los tejidos rápidamente.¹⁵⁹

Se proporciona abajo una tabla que enlista la dosificación recomendada por peso:

Antimicrobiano	Peso corporal actual (kg)	Dosis recomendada (mg)	Intervalo de redosisificación transoperatoria (horas)	Indicación
Cefazolina	< 60	1,000	4	Profilaxis primaria perioperatoria
	60-120	2,000	4	
	> 120	3,000	4	
Cefuroxima Vancomicina	Sin ajustes	1,500	4	Profilaxis primaria perioperatoria
	Dosisificación recomendada basada en peso	15 mg/kg (dosis máxima 2,000 mg)	6-12	Profilaxis Perioperatoria para portadores actuales y/o pacientes con SARM y alergia a lactámicos
Clindamicina	Sin ajustes	900	3	Profilaxis perioperatoria para pacientes con alergia a lactámicos
Teicoplanina	Sin ajustes	400	NA	Profilaxis perioperatoria para portadores actuales y/o pacientes con SARM y alergia a lactámicos

Pregunta 17A: ¿Qué tipo de profilaxis antibiótica perioperatoria se recomienda para los portadores actuales de SARM?

Consenso: Para los portadores actuales de SARM, la profilaxis antibiótica perioperatoria recomendada es con vancomicina o teicoplanina.

Votos de los delegados: De acuerdo, 86%; en desacuerdo, 12%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

Pregunta 17B: ¿Deben reevaluarse los pacientes con una historia previa de SARM? ¿Cuál debe ser la opción de antibióticos profilácticos perioperatorios en estos pacientes?

Consenso: Los pacientes con una historia anterior de SARM deben reevaluarse prequirúrgicamente. Si los pacientes son negativos para SARM, recomendamos una profilaxis antibiótica de rutina.

Voto de los delegados: De acuerdo, 76%; en desacuerdo, 23%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La implementación de un programa de prevención para SARM puede reducir significativamente las ISQx por SARM. Sin embargo, es poco probable que una sola intervención específica contra los SARM (por ejemplo, agregar o cambiar a vancomicina) puede prevenir efectivamente una ISQx. Varios estudios documentan datos convincentes sobre la efectividad clínica de la vancomicina en la prevención de infecciones del sitio quirúrgico cuando es alta la prevalencia de SARM.^{69,70,79} Se necesitan más investigaciones para determinar qué componentes son esenciales en un programa para prevención con éxito de infecciones del sitio quirúrgico por SARM.¹⁶⁰ Es incierto si la descontaminación puede alterar el tipo de profilaxis antibiótica, ya que son pocos los estudios que han vuelto a evaluar el estado de SARM inmediatamente antes de la cirugía.

Las recomendación 2 de la AAOS para el uso de la profilaxis con antibióticos intravenosos en ATE primaria, establece que: «se puede utilizar vancomicina en pacientes con colonización conocida de SARM o en instalaciones con brotes

recientes de SARM».¹ Adicionalmente, la *Society for Health-care Epidemiology of America* recomendó recientemente cultivos rutinarios de vigilancia en el momento de ingresar al hospital en los pacientes con alto riesgo de portar SARM.⁵²

Walsh y cols. implementaron un programa integral de contra los SARM en la que se añadió la vancomicina al tratamiento rutinario de profilaxis con cefazolina en los pacientes que dieron positivo de portar nasalmente SARM. Otros componentes del programa incluyeron la descolonización de todo el personal cardiotorácico que dieron positivo de portar SARM en nariz, la aplicación de la pomada de mupirocina nasal durante cinco días en todos los pacientes desde un día antes de la cirugía, la aplicación de mupirocina tópica en los sitios de salida de tubos en el pecho y mediastino después de retirarlos y la revaloración en los pacientes de una posible colonización por SARM en el momento del alta hospitalaria. Este programa dio lugar a una reducción significativa en la tasa de ISQx (2.1 versus 0.8%, p < 0.001), así como una reducción de 93% en las infecciones postoperatorias de la herida por SARM (de 32 infecciones en 2,767 procedimientos durante los tres años en el período previo a la intervención a dos infecciones en 2,496 procedimientos en el período de tres años posterior a la intervención). Estos datos sugieren que puede ser más importante un enfoque incluyente para prevenir ISQx por SARM que una sola intervención.⁷⁹

Pofahl y cols. publicaron el impacto de la introducción de los programas de detección de MRSA y el tratamiento de las infecciones del sitio quirúrgico por SARM. Después de que se instituyó un programa de vigilancia para SARM, la tasa de ISQx por SARM se redujo de 0.23 a 0.09%, con una reducción más pronunciada en los procedimientos de ATE (0.30 a 0%, p = 0.04). Sin embargo, los autores señalan el cambio de antibióticos perioperatorios en pacientes SARM positivos fue a discreción del cirujano.¹⁶¹

Pregunta 18: ¿Qué profilaxis es recomendada en pacientes sometidos a grandes reconstrucciones ortopédicas ya sea por tumores o condiciones no neoplásicas mediante megaprótesis?

Consenso: Hasta que no aparezcan nuevos datos, se recomienda el uso de profilaxis antibiótica rutinaria para los pacientes sometidos a reconstrucciones importantes.

Voto de los delegados: De acuerdo, 93%; en desacuerdo, 6%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: La infección profunda ha sido reportada como una de las complicaciones más comunes después del reemplazo endoprotésico de grandes defectos óseos y oscila en algunas series entre 5 y 35%.¹⁶²⁻¹⁶⁶ Las tasas de reinfección después de cirugía de revisión en infecciones endoprotésicas se han reportado tan altas como en 43%.¹⁶⁵ A pesar de esto, no hay pruebas suficientes para sugerir que se justifique un diferente tratamiento antibiótico perioperatorio. Recientemente, un estudio multicéntrico, ciego, aleatorizado, controlado, utilizando un diseño de dos brazos paralelos (estudio PARTITY) se ha implementado para evaluar a 920 pacientes en Canadá y los EUA que se sometan a la extirpación quirúrgica de un tumor óseo primario y reconstrucción endoprotésica subsecuente. Los pacientes recibirán, ya sea a corto (24 horas) o largo (5 días) plazo, antibióticos postoperatorios. El objetivo de los resultados primarios serán tasas de infecciones postoperatorias profundas en cada brazo. En los resultados secundarios se incluirán el tipo y la frecuencia de los eventos adversos relacionados con los antibióticos, los resultados funcionales de los pacientes y los resultados de la calidad de vida, reintervenciones y mortalidad.¹⁶⁷

Otra área de desarrollo implica el recubrimiento con plata de materiales extraños, tales como válvulas cardíacas, catéteres cardíacos y catéteres urinarios, lo que ha demostrado capacidad de reducir la tasa de infección de los dispositivos médicos, por lo tanto, una extensión lógica de este trabajo fue trasladar este concepto al campo de las endoprótesis.^{168,169} La ciencia básica y la investigación clínica sugieren una disminución en la incidencia de ISQx y de IAP en las endoprótesis recubiertas con plata. Recientemente, los implantes de titanio medicados con yodo también han sido eficaces para prevenir y tratar las infecciones después de grandes cirugías ortopédicas.^{170,171}

En un estudio con conejos, la tasa de infección de las prótesis no recubiertas frente las recubiertas con plata después de la inoculación con *Staphylococcus aureus* fue determinada y se documentaron las concentraciones de plata en sangre, orina y órganos con los posibles efectos secundarios tóxicos. Los autores demostraron convincentemente que las megaprótesis recubiertas con plata mostraron una tasa de infección significativamente más baja (7 versus 47%, $p < 0.05$) en comparación con un grupo de titanio.¹⁷² Además, las mediciones de la proteína C reactiva, leucocitos neutrófilos, la temperatura rectal y peso corporal mostraron una significativa disminución ($p < 0.05$) de los signos de inflamación en el grupo con plata. En un segundo estudio, los autores analizaron los posibles efectos secundarios toxicológicos de estos implantes y se encontró que la concentración de plata en la sangre (mediana de 1,883 partes por mil millones [ppb]) y en los órganos (0798-86,002 ppb) mostraron concentraciones elevadas de plata, sin cambios

patológicos en los parámetros de laboratorio y sin cambios histológicos en los órganos.¹⁷³

En un estudio observacional prospectivo, Hardes y cols. compararon la tasa de infecciones en 51 pacientes con sarcoma (fémur proximal, $n = 22$; tibia proximal, $n = 29$) que se sometieron a la colocación de una megaprótesis recubierta con plata y a 74 pacientes (fémur proximal, $n = 33$; tibia proximal, $n = 41$) en los que se utilizó una megaprótesis recubierta de titanio. Los autores informaron una reducción sustancial en la tasa de infección (17.6%) en el grupo de titanio en comparación con 5.9% en el grupo de la plata ($p = 0.06$). Por otra parte, 38.5% de los pacientes finalmente se tuvieron que amputar cuando se desarrolló una IAP; esto no fue necesario en ningún caso en el grupo de estudio. Sin embargo, los autores señalan que el tiempo requerido para el reemplazo de la tibia proximal fue significativamente menor en el grupo de prótesis recubiertas con plata prótesis ($p = 0.034$) y que el tiempo de prolongado de cirugía se asoció con una mayor tasa de IAP ($p = 0.025$).

El mismo grupo reportó la ausencia de efectos secundarios toxicológicos en las megaprótesis recubiertas con plata en 20 pacientes con metástasis óseas.¹⁷² Los autores reportaron que los niveles de plata en la sangre no superaron el 56.4 PPB que pueden ser considerados no tóxicos. Se excluyó la presencia de cambios significativos en la función hepática y renal basados en valores de laboratorio. En dos pacientes el examen histopatológico del entorno periprotésico no mostraron signos de granulomas por cuerpo extraño o inflamación crónica, a pesar de que las concentraciones de plata relacionados íntimamente con la superficie protésica fueron por arriba de 1,626 PPB.¹⁷³

Tsuchiya y cols. informaron de que los implantes con inclusiones de yodo se utilizaron en 257 pacientes con estado comprometido para prevenir la infección. La infección aguda se desarrolló sólo en tres casos con tumores y un pie diabético. No se detectaron alteraciones de la función de la glándula tiroides. Ninguno de los pacientes experimentó aflojamiento de los implantes. Fue encontrado excelente el crecimiento óseo alrededor de todas las prótesis de cadera y tumorales. Los resultados indican que el titanio con inclusión de yodo tiene una actividad antibacteriana favorable, biocompatibilidad y no citotoxicidad.¹⁷⁴

Gosheger revisó 197 pacientes con megaprótesis y descubrió que las personas con implantes de cromo cobalto tenían más infecciones que los que tienen implante de titanio.¹⁷⁵ Se revisaron 197 pacientes (77 con un sistema con aleación de cobalto cromo y 120 con un sistema con aleación de titanio) que se sometieron a la reconstrucción de las extremidades inferiores con megaprótesis; los autores informaron una tasa de infección de 31.2% en el grupo de cobalto cromo en comparación con 14.2% en el grupo de titanio ($p < 0.01$). Cuando se realizó un análisis secundario apareando igual a los dos subgrupos, el grupo de cromo cobalto seguía asociado con una tasa de infección significativamente mayor, con cinco infecciones en 26 megaprótesis versus una infección en 36 megaprótesis de titanio ($p < 0.05$).¹⁷⁵

Pregunta 19: ¿La profilaxis antibiótica debe ser diferente en los pacientes con reconstrucción con injertos masivos?

Consenso: Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica rutinaria en pacientes con reconstrucciones con injertos masivos.

Voto de los delegados: De acuerdo, 93%; en desacuerdo, 5%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

Justificación: El área periprotésica es inherentemente un sitio de menor resistencia. Además de los componentes protésicos, los aloinjertos masivos son, en esencia, un gran cuerpo extraño, y por lo tanto representan un nido para infecciones profundas después de la cirugía. Además, los aloinjertos masivos son los más utilizados en las artroplastías de revisión cuando hay adicionalmente ausencia de tejidos blandos y compromiso vascular, lo que agrava el riesgo de infección. Por lo tanto, parece razonable querer modificar el protocolo antibiótico perioperatorio para proteger estas reconstrucciones. Desafortunadamente, no existe literatura suficiente para apoyar la modificación de los tratamientos con antibióticos. La mayoría de los estudios sobre el uso de aloinjertos masivos no indican o detallan el tratamiento con los antibióticos utilizados. Incluso si se dispusiera de estos datos, no sería posible comparar adecuadamente las tasas de infección en las diferentes series clínicas con base en sus protocolos antibióticos perioperatorios, debido a la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes. Sin embargo, existen crecientes informes en la literatura que apoyan el uso de aloinjertos impregnado con antibióticos en revisiones como un medio para disminuir las tasas de infección. Además, hay varios informes en la utilización de injertos o sustitutos de injerto impregnados de antibióticos como una forma para llenar los defectos óseos, promover el crecimiento óseo y administrar dosis supra terapéuticas de antibióticos locales en casos de osteomielitis. Si bien no hay literatura actual sobre la aplicación de esta tecnología para usarse en los defectos óseos en las artroplastías de revisión infectadas, puede ser una técnica prometedora.

Witso y cols. utilizaron aloinjertos impregnados con netilmicina para reconstrucción en cirugía de revisión en cadera y rodilla y no encontraron efectos adversos.¹⁷⁶ Buttaro y cols. utilizaron favorablemente injertos de esponjosa con vancomicina para la reconstrucción de ATC infectadas.^{174,177} Michalak y cols. y Khoo y cols. usaron aloinjertos segmentarios impregnados con gentamicina y flucloxacillín.^{178,179} Sin embargo, todos estos grupos utilizan injertos impregnados con antibióticos sólo en el segundo tiempo de una revisión en dos tiempos, después de la resolución de la infección con evidencias clínicas y de laboratorio.

Winkler y cols. realizaron 37 revisiones en un tiempo en ATC no cementadas utilizando aloinjertos esponjosos de hueso impregnados con antibióticos y refieren una tasa de éxito de 92% definida como no recurrencia de la infección en un período medio de 4.4 años (rango 2-8 años). Además, no se observaron efectos adversos en la incorporación del

injerto óseo que fue comparable con la de injertos no impregnados.¹⁸

En una serie similar, Buttaro analizó la incidencia de infección después de la reconstrucción de un tiempo de revisiones asépticas de la cadera usando aloinjertos de hueso impregnado con vancomicina en acetábulo y/o fémur, contrastadas contra una ATC cementada sin antibiótico. En 75 pacientes (80 caderas consecutivas), seguidas durante una media de 36 meses (rango 24-59 meses), ocurrió una infección profunda en un paciente (incidencia de 1.25%) dos años después de la intervención. Se pensó ser de origen hematogeno.¹⁸¹

El aloinjerto de hueso esponjoso puede almacenar y liberar localmente grandes cantidades de vancomicina sin comprometer la incorporación del injerto. Se han publicado algunos resultados favorables después de un recambio de ATC infectada en dos tiempos con esta técnica.^{176,177,182,183,184}

Pregunta 20: ¿Los pacientes con diabetes mal controlada, inmunosupresión o enfermedades autoinmunes requieren diferente profilaxis antibiótica perioperatoria?

Consenso: No. Se recomienda profilaxis antibiótica de rutina en estos pacientes.

Voto de los delegados: De acuerdo, 90%; en desacuerdo, 9%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Varios estudios han demostrado que la diabetes mellitus (DM), especialmente la no controlada, es un factor de riesgo para infección postoperatoria en ATC y ATR.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ En un reciente estudio de cohortes retrospectivo del sistema de salud de Kaiser, no se encontró un aumento significativo en el riesgo de recambio o infección profunda si los pacientes con diabetes ya se habían controlado (HbA1c < 7%) o presentaban una diabetes descontrolada (HbA1c > 7%). En concreto, si se comparan los pacientes sin DM contra pacientes con DM controlada, no hay asociación con riesgo de revisión (OR 1.32, IC de 95%: 0.99 a 1.76). Del mismo modo, comparados con pacientes sin DM, no hubo asociación entre DM descontrolada y riesgo de revisión (OR 1.03, IC 95% 0.68-1.54).¹⁸⁹

La obesidad también se ha asociado con un aumento significativo en la tasa de infección postoperatoria después de ATE.^{190,191,192}

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también se ha asociado con una tasa alarmante de complicaciones postoperatorias, que incluyen a la infección. Parvizi y cols. informaron de seis infecciones profundas en 21 pacientes VIH-positivos sometidos a ATE. Los autores enfatizan que el estado inmune de los pacientes estaba relacionado con el riesgo de IAP profunda, ya en que cinco de los seis pacientes que recientemente habían desarrollado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) el recuento de CD4 fue significativamente menor a $239 \pm 112 \mu\text{l}$ en el último seguimiento de los pacientes que desarrollaron infección, en comparación con $523 \pm 171 \mu\text{l}$ para toda la población de estudio ($p < 0.001$). En este estudio, los autores informaron

el uso de antibióticos profilácticos (cefalosporina) antes de la operación y tres dosis después de la operación y añadieron antibióticos en polvo (vancomicina y tobramicina) en el cemento de dos pacientes que se consideraban con alto riesgo de infección.¹⁹³

Del mismo modo, Ragni y cols. encontraron una muy alta tasa de infección postoperatoria (26.5%), en 34 pacientes hemofílicos con VIH positivo sometidos a ATE; todos tenían recuentos de CD4 menores de 200/ μ l al momento de la cirugía.¹⁹⁴ Haberman y cols. observaron una tasa de infección de 12.7% en una cohorte de 41 pacientes con VIH sometidos a ATE, pero no identificó ninguna diferencia en los resultados en relación con la cuenta de CD4.¹⁹⁵ El protocolo antibiótico perioperatorio fue un tratamiento de cinco días de cefuroxima y en todos los procedimientos se utilizó cemento que contiene antibióticos (Palacos R, Zimmer, Warsaw, IN). En una serie pequeña de seis pacientes infectados por VIH sometidos a ATE, Wang y cols. observaron complicaciones infecciosas o de otro tipo. Los autores utilizaron en todos los casos un cemento impregnado con antibiótico (vancomicina cementada).¹⁹⁶ Unger y cols. evaluaron los resultados de 26 ATR en pacientes hemofílicos VIH positivos y no encontraron casos con infecciones profundas, pero es interesante observar que el recuento medio de CD4 de estos pacientes fue de 463 μ l.¹⁹⁷

La hemofilia históricamente se ha considerado un factor de riesgo para el IAP, no sólo en parte por su relación con el VIH y SIDA, sino también como un factor de riesgo independiente. Un artículo de Silva y cols. revisaron los resultados a largo plazo de la ATR primaria en pacientes con hemofilia y observaron la prevalencia general de IAP. La tasa de infección general fue de 16%, con una tasa de infección para los pacientes VIH-positivos de 17% y para los VIH-negativos de 13% ($p = 0.5$). El protocolo perioperatorio de los autores incluyó de tres a cinco días de antibióticos profilácticos y no se usó cemento con antibiótico.¹⁹⁸ En cambio, Rodríguez-Marchan informó una tasa de infección de sólo 3% en las 35 ATE hechas en pacientes hemofílicos, pero utilizó cemento óseo impregnado con antibiótico y dos días de profilaxis antibiótica perioperatoria.¹⁹⁹

Los pacientes sin bazo presentan un mayor riesgo de infección por bacterias encapsuladas, aunque no hay evidencias que apoyen las vacunaciones y la profilaxis con penicilina en pacientes menores de 16 y con más de 50 años de edad. No hay consenso sobre el adecuado manejo perioperatorio en estos pacientes inmunocomprometidos. Shaarani y cols. reportaron el caso de un paciente sin bazo sometido a una ATR, el enfermo desarrolló una infección por SARM. En este caso se utilizó polimetilmetacrilato estándar para los componentes cementados y el paciente recibió dosis preoperatorias profilácticas intravenosas de cefalosporina de segunda generación.²⁰⁰

Del mismo modo, la enfermedad hepática se ha asociado con una mayor morbilidad después de una ATE. Vierita y cols. realizaron un estudio de casos y controles en 71 pacientes no cirróticos con hepatitis C sometidos a ATE y

se encontraron con que esta cohorte tenía tasas más altas de drenaje de la herida después de la ATC en comparación con controles pareados (15 versus 3.8%, $p = 0.03$).²⁰¹ Orozco y cols. recientemente publicaron un estudio de casos y controles para analizar el efecto de la fibrosis hepática y la trombocitopenia en el diagnóstico de la hepatitis C y sus resultados clínicos. En el análisis de 72 pacientes (77 reemplazos articulares), los autores encontraron que los pacientes con hepatitis C fibrótica tenían tasas más altas de infección profunda (21 versus 0%, $p = 0.047$) y de celulitis (21 versus 0%, $p = 0.047$) y que la trombocitopenia mostró una tendencia a mayores tasas de infección.²⁰²

A la enfermedad renal (que incluye: insuficiencia renal, dependencia de diálisis y trasplantes renales) se le ha atribuido aumentar el riesgo de IAP. McCleery y cols. analizaron el *Scottish Arthroplasty Registry* con el fin de determinar las tasas de IAP en los pacientes con insuficiencia renal, en diálisis y en pacientes trasplantados renales. Ellos encontraron que los pacientes con insuficiencia renal tienen un riesgo significativamente mayor de infección temprana (1.6%, RR 1.52, $p = 0.02$) y tardía (4.47%, RR 22, $p < 0.001$). Los pacientes en diálisis tienen un riesgo significativamente mayor de infección tardía (8.0%, RR 3.99, $p < 0.001$) y revisión temprana (3.7%, RR 4.4, $p < 0.001$). Los pacientes trasplantados renales tenían un riesgo significativamente mayor de infección tardía, a pesar de que el trasplante se hizo antes del reemplazo articular de rodilla (9.1%, RR 4.5, $p = 0.03$) o en cualquier momento posterior (8.0%, RR 4.0, $p = 0.05$).²⁰³ Lieberman y cols. documentaron una tasa de infección profunda de 19% en 16 pacientes sometidos a diálisis renal crónica y resultados más favorables en pacientes con trasplante renal.²⁰⁴ Sakalkale y cols. informaron una tasa de infección profunda de 13% en 12 pacientes en diálisis con insuficiencia renal terminal que se sometieron a ATC. En este estudio, los antibióticos profilácticos perioperatorios fueron administrados durante dos a cinco días.²⁰⁵ Por el contrario, otros autores no han reportado aumento de las tasas de infección en pacientes tratados con hemodiálisis crónica sometidos a ATC.^{205,207}

Los trasplantes de órganos sólidos (TOS) son un factor de riesgo para el IAP debido a la necesidad del uso crónico de medicamentos inmunosupresores. Vergidis y cols. realizaron un estudio de casos y controles de pacientes con TOS que desarrollaron IAP y los compararon con controles no infectados empatados según el tipo de trasplante, tipo de prótesis articular y el orden de los trasplantes de órganos o de la implantación articular. En los 367 pacientes con reemplazo de articulaciones y TOS, hubo 12 casos de IAP, ocho de los cuales fueron trasplantes renales, tres de hígado y uno con trasplante de corazón. Ocho infecciones fueron causadas por microorganismos Gram positivos, dos por micobacterias no tuberculosas; los dos restantes tuvieron cultivos negativos. Hay que destacar que los pacientes recibieron cefazolina perioperatoria o vancomicina en los casos de colonización o infección anterior con SARM.²⁰⁸ Tannenbaum y cols. reportaron los resultados en 35 ATE de

19 pacientes con trasplante renal o hepático y documentaron una infección en cinco enfermos que se habían sometido a un reemplazo articular después del trasplante. No hubo infecciones en los pacientes que habían tenido una ATE antes del trasplante de órganos. En esta serie, los antibióticos profilácticos se administraron durante al menos 48 horas o hasta que cesó el drenaje y cuando se utilizó cemento óseo, no se impregnó con antibióticos.²⁰⁹

Pregunta 21A: ¿Los antibióticos preoperatorios deben ser diferentes en una ATE primaria o de revisión?

Consenso: No. La profilaxis antibiótica perioperatoria debe ser la misma para la artroplastías de revisión o primarias no infectadas.

Voto de los delegados: De acuerdo, 89%; en desacuerdo, 10%; abstenciones, 1%. (Consenso fuerte.)

Pregunta 21B: ¿Los antibióticos preoperatorios deben ser diferentes en caderas y rodillas?

Consenso: La profilaxis antibiótica perioperatoria debe ser la misma para caderas y rodillas.

Voto de los delegados: De acuerdo, 99%; en desacuerdo, 1%; abstenciones, 0%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Los pacientes sometidos a la revisión de una ATE están en mayor riesgo de desarrollar IAP que los pacientes sometidos a artroplastías primarias y los procedimientos de revisión en rodilla corren incluso más alto riesgo.^{210,211,212} Un estudio reciente ha demostrado su eficacia para orientar los programas de prevención de infecciones en pacientes quirúrgicos con alto riesgo que toman en cuenta la epidemiología local en la institución y los antibiogramas.²¹³

Liu y cols. determinaron el impacto de agregar vancomicina a la cefazolina como profilaxis antimicrobiana en 414 pacientes sometidos a ATR de revisión. Lo anterior basado en un notable incremento de la IAP en pacientes sometidos a revisión de PTR, muchos de ellos resistentes a meticilina. Después de la introducción de la vancomicina a la profilaxis antibiótica preoperatoria como rutina, la tasa de infección se redujo de 7.89 a 3.13% ($p = 0.046$). En particular, se observó una reducción significativa de la IAP para los organismos resistentes a meticilina durante este período de tiempo (4.2 a 0.9%, $p = 0.049$).²¹⁴

Pregunta 22: ¿Cuál es el mejor antibiótico profiláctico en pacientes con colonización con gérmenes multirresistentes a antibióticos?

Consenso: No hay datos suficientes para recomendar una expansión de la profilaxis antibiótica en pacientes que se sabe están colonizadas o infectadas recientemente con gérmenes patógenos multirresistentes a antibióticos (MRA).

Voto de los delegados: De acuerdo, 76%; en desacuerdo, 8%; abstenciones, 16%. (Consenso fuerte.)

Justificación: Hay en todo el mundo una creciente alerta acerca de la amenaza planteada por cepas de *K. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a carbapenems.²¹⁵ Esta resistencia la concede la *K. pneumoniae carbapemenasa* (KPC), que es una β -lactamasa que también confiere resistencia a las cefalosporina de amplio espectro, así como también a sus combinaciones inhibidoras β -lactámica/ β -lactamasa disponibles en el mercado.²¹⁶ Como hay pocas opciones de antimicrobianos, la prevención contra *K. pneumoniae carbapemenasa* y *K. pneumoniae* (KPC-PK) se ha convertido en una de las principales prioridades en los estudiosos de las infecciones nosocomiales.²¹⁷

Si bien no hay pruebas sobre el manejo de la profilaxis antimicrobiana quirúrgica en un paciente con infección pasada o colonizado con patógenos Gram negativos resistentes, es lógico suministrar profilaxis contra SARM en cualquier paciente que se sabe está colonizado con este patógeno Gram positivo que además tendrá una incisión en piel: en resumen, puede que no sea necesaria la profilaxis contra un patógeno Gram negativo resistente, en un paciente con historia de una infección pasada o colonizado por un agente patógeno de este tipo, en un procedimiento puramente cutáneo.

En una revisión de la literatura, los microbios productores de KPC son resistentes a muchas moléculas no β -lactámicas. La mayoría de los gérmenes aislados son resistentes a las fluoroquinolonas, aminoglucósidos y cotrimoxazol. Algunas cepas son sensibles a amikacina y gentamicina y la mayoría son susceptibles a la colistina y tigeciclina.^{214,215,218,219}

En un ECA prospectivo, De Smet y cols. revisaron en un estudio cruzado multicéntrico la eliminación de la colonización por microorganismos resistentes a múltiples fármacos; se utilizó una descontaminación orofaríngea y/o del aparato digestivo (DOF/DAD) en forma selectiva. El estudio se llevó a cabo mediante asignación al azar en 5,939 pacientes en una unidad de cuidados intensivos en los Países Bajos. La DOF incluyó cuatro días de cefotaxima por vía intravenosa y la aplicación tópica de tobramicina, colistina y anfotericina B en la orofaringe y en el estómago. La DAD consistió en la aplicación orofaríngea de los mismos antimicrobianos. Utilizando un análisis de regresión logística de efectos aleatorios, el OR para muerte a los 28 días en la DOF y en el grupo de DAD comparados contra el grupo de atención estándar fue de 0.86 (IC 95% 0.74-0.99) y 0.83 (IC de 95%: 0.72 a 0.97), respectivamente.²²⁰

Pérez y cols. utilizaron un modelo en ratones para estudiar el efecto del tratamiento antibiótico sobre la creación y la eliminación de la colonización intestinal de *K. pneumoniae carbapemenasa* y *K. pneumoniae* (KPC-PK). Se administraron tres días de antibióticos (clindamicina, zosyn, tigeciclina, ertapenem, cefepima y ciprofloxacina) antes de administración orogástrica de las KPC -PK. Los autores informaron que cuatro antibióticos tuvieron actividad mínima contra las cepas KPC-KP (MIC > 16 μ g/ml), los que suprimieron totalmente los anaerobios y bacteroides, es decir, la clindamicina y el zosyn (piperacilina y tazobactam) pro-

movieron la colonización de KPC-KP ($p < 0.001$), mientras que los agentes que no suprimieron totalmente a los anaerobios y bacteroides, es decir, la ciprofloxacina y la cefepima, no promovieron la colonización por KPC-KP ($p = 0.35$). De los antibióticos con actividad moderada contra KPC-KP, el ertapenem (MIC 4 $\mu\text{g/ml}$) no promovió la colonización por KPC -PK, mientras que la tigeciclina (MIC 3 $\mu\text{g/ml}$) sí lo hizo ($p < 0.001$), a pesar de no reducir los niveles de anaerobios totales ni bacteroides. La administración orogástrica de gentamicina y polimixina E suprime las KPC-PK a niveles indetectables en la mayoría de los ratones. Los autores postularon que los antibióticos que alteran la microflora intestinal anaeróbica carecen de actividad significativa contra KPC-KP al promover su colonización, mientras que la administración de antibióticos por vía oral no absorbibles pueden ser una estrategia eficaz para suprimir la colonización con este microorganismo.²²¹

Bibliografía

1. Recommendations for the Use of Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty [Accessed 2013]. Available in: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp>.
2. Prokuski L: Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008; 16(5): 283-93.
3. Bratzler DW, Houck PM: Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12): 1706-15.
4. Van Kasteren ME, Mannien J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gysens IC: Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(7): 921-7.
5. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 1992; 326(5): 281-6.
6. Bratzler DW, Houck PM: Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg.* 2005; 189(4): 395-404.
7. Galandiuk S, Polk HC, Jr, Jagelman DG, Fazio VW: Re-emphasis of priorities in surgical antibiotic prophylaxis. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 169(3): 219-222.
8. Hawn MT, Richman JS, Vick CC, et al: Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg.* 2013; 148(7): 649-657.
9. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, et al: The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008; 247(6): 918-926.
10. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, et al: Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009; 250(1): 10-16.
11. Johnson DP: Antibiotic prophylaxis with cefuroxime in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1987; 69(5): 787-789.
12. Friedman RJ, Friedrich LV, White RL, Kays MB, Brundage DM, Graham J: Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1990(260): 17-23.
13. Soriano A, Bori G, Garcia-Ramiro S, et al: Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(7): 1009-1014.
14. A WD, Robertsson O, Stefansdottir A, Gustafson P, Lidgren L: Timing of preoperative antibiotics for knee arthroplasties: Improving the roIAUes in Sweden. *Patient Saf Surg.* 2011; 5: 22.
15. Neu HC: Cephalosporin antibiotics as applied in surgery of bones and joints. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(190): 50-64.
16. Oishi CS, Carrion WV, Hoaglund FT: Use of parenteral prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery. A review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 1993(296): 249-255.
17. Schurman DJ, Hirshman HP, Kajiyama G, Moser K, Burton DS: Cefazolin concentrations in bone and synovial fluid. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60(3): 359-362.
18. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV: Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery.* 1989; 106(4): 750-756; discussion 756-757.
19. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R: Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(6): 1155-1157.
20. Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J: Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981; 1(8224): 795-796.
21. Tyllianakis ME, Karageorgos A, Marangos MN, Saridis AG, Lambiris EE: Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty: comparison between cefuroxime and two specific antistaphylococcal agents. *J Arthroplasty.* 2010; 25(7): 1078-1082.
22. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, et al: Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76(1): 39-45.
23. Stefansdottir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O: Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41(11-12): 831-840.
24. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR: Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(7): 686-701.
25. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 116(15): 1736-1754.
26. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004; 110(14): e340-437.
27. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR: The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part I: Duration. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(1): 397-404.
28. Haydon TP, Presneill JJ, Robertson MS: Antibiotic prophylaxis for cardiac surgery in Australia. *Med J Aust.* 2010; 192(3): 141-143.
29. Mollan RA, Haddock M, Webb CH: Teicoplanin versus cephamandole for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery: (preliminary results). *Eur J Surg Suppl.* 1992(567): 19-21.
30. Lazzarini L, Pellizzetti G, Stecca C, Viola R, de Lalla F: Postoperative infections following total knee replacement: an epidemiological study. *J Chemother.* 2001; 13(2): 182-187.
31. Periti P, PannIAU F, Della Cuna GR, et al: Combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either epirubicin or mitoxantrone: a comparative randomized multicenter study in metastatic breast carcinoma. *Cancer Invest.* 1991; 9(3): 249-255.
32. Periti P, Stringa G, Mini E: Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(2): 113-119.
33. Brogden RN, Peters DH: Teicoplanin: A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeIAUc efficacy. *Drugs.* 1994; 47(5): 823-854.
34. Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37(2): 209-222.
35. Wilson AP: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 21(5): 522-524.
36. Darley ES, MacGowan AP: Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(6): 928-935.

37. Dash CH: Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1975; 1(3 Suppl): 107-118.
38. Petz LD: Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis.* 1978; 137 Suppl: S74-S79.
39. Kelkar PS, Li JT: Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001; 345(11): 804-809.
40. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC: Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2): 204-215.
41. Pichichero ME: Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57(3 Suppl): 13S-18S.
42. Pichichero ME, Casey JR: Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136(3): 340-347.
43. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, et al: Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy.* 1994; 49(2): 108-113.
44. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS: Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med.* 2002; 162(7): 822-826.
45. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD: The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012; 42(5): 612-620.
46. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, et al: Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc.* 2008; 48(4): 530-540.
47. Platt R: Adverse effects of third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1982; 10 Suppl C: 135-140.
48. Goodman EJ, Morgan MJ, Johnson PA, Nichols BA, Denk N, Gold BB: Cephalosporins can be given to penicillin-allergic patients who do not exhibit an anaphylactic response. *J Clin Anesth.* 2001; 13(8): 561-564.
49. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al: Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med.* 2006; 119(4): 354 e311-359.
50. Park MA, Koch CA, Klemawesch P, Joshi A, Li JT: Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 153(3): 268-273.
51. Advisory statement. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. *AAOS* [Accessed 2013]. Available in: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp>
52. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(5): 362-386.
53. Cantoni L, Glauser MP, Bille J: Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34(12): 2348-2353.
54. Patel M, Kumar RA, Stamm AM, Hoesley CJ, Moser SA, Waites KB: USA300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of surgical site infections. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(10): 3431-3433.
55. Manian FA, Griesnauer S: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is replacing traditional health care-associated MRSA strains in surgical-site infections among inpatients. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(3): 434-435.
56. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 1995; 44(RR-12): 1-13.
57. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet.* 1997; 350(9092): 1670-1673.
58. Michel M, Gutmann L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet.* 1997; 349(9069): 1901-1906.
59. Fulkerson E, Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE: Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(6): 1231-1237.
60. UK Health protection agency: Surgical Site Infection surveillance service. Protocol for surveillance of surgical site infection. Available in: http://www.hpa.org.uk/we/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947388966, Accessed 2013.
61. Meehan J, Jamali AA, Nguyen H: Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(10): 2480-2490.
62. Wiesel BB, Esterhai JL: Prophylaxis of musculoskeletal infections. In: JC, JT M, eds. *Musculoskeletal Infections.* New York: Marcel Dekker; 2003: 115-129.
63. Merrer J, Desbouchages L, Serazin V, Razafimamonjy J, Pauthier F, Leneveu M: Comparison of roIAUne prophylaxis with vancomycin or cefazolin for femoral neck fracture surgery: microbiological and clinical outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(12): 1366-1371.
64. Cranny G, Elliott R, Weatherly H, et al: A systematic review and economic model of switching from non-glycopeptide to glycopeptide antibiotic prophylaxis for surgery. *Health Technol Assess.* 2008; 12(1): iii-iv, xi-xii, 1-147.
65. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB: Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(10): 1357-1363.
66. ManGram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20(4): 250-278; quiz 279-280.
67. Tacconelli E, Cataldo MA, Albanese A, et al: Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2008; 69(4): 337-344.
68. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al: Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123(2): 326-332.
69. Garey KW, Lai D, Dao-Tran TK, Gentry LO, Hwang LY, Davis BR: Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(2): 446-451.
70. Spelman D, Harrington G, Russo P, Wesselingh S: Clinical, microbiological, and economic benefit of a change in antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(7): 402-404.
71. Smith EB, Wynne R, Joshi A, Liu H, Good RP: Is it time to include vancomycin for roIAUne perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty patients? *J Arthroplasty.* 2012; 27(8 Suppl): 55-60.
72. Bull AL, Worth LJ, Richards MJ: Impact of vancomycin surgical antibiotic prophylaxis on the development of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* surgical site infections: report from Australian Surveillance Data (VICNIS). *Ann Surg.* 2012; 256(6): 1089-1092.
73. Miller LG, McKinnell JA, Vollmer ME, Spellberg B: Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence among *S. aureus* isolates on surgical site infection risk after coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(4): 342-350.
74. Zanetti G, Giardina R, Platt R: Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(5): 828-831.
75. Zanetti G, Goldie SJ, Platt R: Clinical consequences and cost of limiting use of vancomycin for perioperative prophylaxis: example of coronary artery bypass surgery. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(5): 820-827.
76. Muralidhar B, Anwar SM, Handa AI, Peto TE, Bowler IC: Prevalence of MRSA in emergency and elective patients admitted to a vascular surgical unit: implications for antibiotic prophylaxis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32(4): 402-407.
77. Gemmell CG, Edwards DI, Fraiser AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(4): 589-608.
78. Elliott RA, Weatherly HL, Hawkins NS, et al: An economic model for the prevention of MRSA infections after surgery: non-glycopeptide or glycopeptide antibiotic prophylaxis? *Eur J Health Econ.* 2010; 11(1): 57-66.

79. Walsh EE, Greene L, Kirshner R: Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery. *Arch Intern Med.* 2011; 171(1): 68-73.
80. Dhadwal K, Al-Ruzzeh S, Athanasiou T, et al: Comparison of clinical and economic outcomes of two antibiotic prophylaxis regimens for sternal wound infection in high-risk patients following coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomised double-blind controlled trial. *Heart.* 2007; 93(9): 1126-1133.
81. Patrick S, James C, Ali A, Lawson S, Mary E, Modak A: Vascular surgical antibiotic prophylaxis study (VSAPS). *Vasc Endovascular Surg.* 2010; 44(7): 521-528.
82. Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC: Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(10): 2702-2707.
83. Ritter MA, Barzilauksas CD, Faris PM, Keating EM: Vancomycin prophylaxis and elective total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 1989; 12(10): 1333-1336.
84. Cruess RL, Bickel WS, von Kessler KL: Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clin Orthop Relat Res.* 1975(106): 99-101.
85. Hall AJ: Late infection about a total knee prosthesis. Report of a case secondary to urinary tract infection. *J Bone Joint Surg Br.* 1974; 56(1): 144-147.
86. David TS, Vrhas MS: Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8(1): 66-74.
87. Ritter MA, Fechtmann RW: Urinary tract sequelae: possible influence on joint infections following total joint replacement. *Orthopedics.* 1987; 10(3): 467-469.
88. Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A, Muytjens HL, Slooff TJ: Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63(6): 665-671.
89. Glynn MK, Sheehan JM: The significance of asymptomatic bacteriuria in patients undergoing hip/knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(185): 151-154.
90. Waterhouse N, Beaumont AR, Murray K, Staniforth P, Stone MH: Urinary retention after total hip replacement. A prospective study. *J Bone Joint Surg Br.* 1987; 69(1): 64-66.
91. Walton JK, Robinson RG: An analysis of a male population having total hip replacement with regard to urological assessment and post-operative urinary retention. *Br J Urol.* 1982; 54(5): 519-521.
92. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR: Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(1): 62-68.
93. Irvine R, Johnson BL, Jr, Amstutz HC: The relationship of genitourinary tract procedures and deep sepsis after total hip replacements. *Surg Gynecol Obstet.* 1974; 139(5): 701-706.
94. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB: Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med.* 1974; 291(5): 215-219.
95. Kunin CM, McCormack RC: Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med.* 1966; 274(21): 1155-1161.
96. Jerry GJ, Jr, Rand JA, Ilstrup D: Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988(236): 135-140.
97. Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD: Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2002(404): 226-231.
98. Larson AN, Hanssen AD, Cass JR: Does prior infection alter the outcome of TKA after tibial plateau fracture? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(7): 1793-1799.
99. Michelson JD, Lotke PA, Steinberg ME: Urinary-bladder management after total joint-replacement surgery. *N Engl J Med.* 1988; 319(6): 321-326.
100. Martinez OV, Civetta JM, Anderson K, Roger S, Murtha M, Malinin TI: Bacteriuria in the catheterized surgical intensive care patient. *Crit Care Med.* 1986; 14(3): 188-191.
101. Schaeffer AJ: Catheter-associated bacteriuria. *Urol Clin North Am.* 1986; 13(4): 735-747.
102. Skelly JM, Guyatt GH, Kalbfleisch R, Singer J, Winter L: Management of urinary retention after surgical repair of hip fracture. *CMAJ.* 1992; 146(7): 1185-1189.
103. Donovan TL, Gordon RO, Nagel DA: Urinary infections in total hip arthroplasty. Influences of prophylactic cephalosporins and catheterization. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58(8): 1134-1137.
104. Fitzgerald RH, Jr, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA, 2nd, Coventry MB: Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 59(7): 847-855.
105. Surin VV, Sundholm K, Backman L: Infection after total hip replacement. With special reference to a discharge from the wound. *J Bone Joint Surg Br.* 1983; 65(4): 412-418.
106. Philippe WA, Werneck GL, Santoro-Lopes G: Surgical site infection among women discharged with a drain *in situ* after breast cancer surgery. *World J Surg.* 2007; 31(12): 2293-2299; discussion 2300-2291.
107. Lanier ST, Wang ED, Chen JJ, et al: The effect of acellular dermal matrix use on complication rates in tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2010; 64(5): 674-678.
108. Sorensen AI, Sorensen TS: Bacterial growth on suction drain tips. Prospective study of 489 clean orthopedic operations. *Acta Orthop Scand.* 1991; 62(5): 451-454.
109. van den Brand IC, Castelein RM: Total joint arthroplasty and incidence of postoperative bacteriuria with an indwelling catheter or intermittent catheterization with one-dose antibiotic prophylaxis: a prospective randomized trial. *J Arthroplasty.* 2001; 16(7): 850-855.
110. Oishi CS, Williams VJ, Hanson PB, Schneider JE, Colwell CW, Jr, Walker RH: Perioperative bladder management after primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995; 10(6): 732-736.
111. Koulouvaris P, Sculco P, Finerty E, Sculco T, Sharrock NE: Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(7): 1859-1867.
112. Brahmbhatt RD, Huebner M, Scow JS, et al: National practice patterns in preoperative and postoperative antibiotic prophylaxis in breast procedures requiring drains: survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(10): 3205-3211.
113. Phillips BT, Wang ED, Mirrer J, et al: Current practice among plastic surgeons of antibiotic prophylaxis and closed-suction drains in breast reconstruction: experience, evidence, and implications for postoperative care. *Ann Plast Surg.* 2011; 66(5): 460-465.
114. Turano A: New clinical data on the prophylaxis of infections in abdominal, gynecologic, and urologic surgery. Multicenter Study Group. *Am J Surg.* 1992; 164(4A Suppl): 16S-20S.
115. Niederhauser U, Vogt M, Vogt P, Genoni M, Kunzli A, Turina MI: Cardiac surgery in a high-risk group of patients: is prolonged postoperative antibiotic prophylaxis effective? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114(2): 162-168.
116. Wymenga AB, Hekster YA, Theeuwes A, Muytjens HL, van Horn JR, Slooff TJ: Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 50(2): 215-220.
117. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A: Single versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg.* 1998; 68(6): 388-396.
118. Heydemann JS, Nelson CL: Short-term preventive antibiotics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986(205): 184-187.
119. Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA: Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. *Ann Surg.* 1979; 189(6): 691-699.
120. Williams DN, Gustilo RB: The use of preventive antibiotics in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(190): 83-88.
121. Tang WM, Chiu KY, Ng TP, Yau WP, Ching PT, Seto WH: Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003; 18(6): 714-718.
122. Bengston S, Knutson K, Lidgren L: Treatment of infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1989(245): 173-178.
123. Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R: Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2008; 16(3): 339-342.
124. Nickinson RS, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR: The microbiology of the infected knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2010; 34(4): 505-510.

125. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M: Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;392: 15-23.
126. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS: Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82-A(11): 1552-1557.
127. Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM, Kay PR: The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2006; 30(6): 532-535.
128. Al-Maiyah M, Hill D, Bajwa A, et al: Bacterial contaminants and antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87(9): 1256-1258.
129. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ: The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88(7): 943-948.
130. 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; 78(4): 512-523.
131. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL: Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007; 55(1): 1-7.
132. Azzam K, McHale K, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J: Outcome of a second two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(7): 1706-1714.
133. Kalra KP, Lin KK, Bozic KJ, Ries MD: Repeat 2-stage revision for recurrent infection of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010; 25(6): 880-884.
134. Jansen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamaki J, Puolakka T, Konttinen YT: Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop.* 2009; 80(1): 67-77.
135. Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG: Reinfestation after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012; 36(1): 65-71.
136. Mortazavi SM, O'Neil JT, Zmistrovski B, Parvizi J, Purtill JJ: Repeat 2-stage exchange for infected total hip arthroplasty: a viable option? *J Arthroplasty.* 2012; 27(6): 923-926 e921.
137. Fletcher N, Sofianos D, Berkes MB, Obremsek WT: Prevention of perioperative infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(7): 1605-1618.
138. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al: Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. The Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15(3): 182-188.
139. Scher KS: Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. *Am Surg.* 1997; 63(1): 59-62.
140. Shapiro M, Munoz A, Tager IB, Schoenbaum SC, Polk BF: Risk factors for infection at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. *N Engl J Med.* 1982; 307(27): 1661-1666.
141. Polk HC, Jr, Trachtenberg L, Finn MP: Antibiotic activity in surgical incisions. The basis of prophylaxis in selected operations. *JAMA.* 1980; 244(12): 1353-1354.
142. Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, et al: An additional dose of cefazolin for intraoperative prophylaxis. *Surg Today.* 1999; 29(12): 1233-1236.
143. Morita S, Nishisho I, Nomura T, et al: The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery. *Surg Today.* 2005; 35(9): 732-738.
144. Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, Trentler B, Lipsett PA: Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? *Arch Surg.* 1996; 131(11): 1165-1171; discussion 1171-1162.
145. Markantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D, Smirniotis V, Voros D: Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther.* 2004; 26(2): 271-281.
146. Klekamp JW, DiPersio D, Haas DW: No influence of large volume blood loss on serum vancomycin concentrations during orthopedic procedures. *Acta Orthop Scand.* 1999; 70(1): 47-50.
147. Meter JJ, Polly DW, Jr, Brueckner RP, Tenuta JJ, Asplund L, Hopkinson WJ: Effect of intraoperative blood loss on the serum level of cefazolin in patients managed with total hip arthroplasty. A prospective, controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(8): 1201-1205.
148. Polly DW, Jr, Meter JJ, Brueckner R, Asplund L, van Dam BE: The effect of intraoperative blood loss on serum cefazolin level in patients undergoing instrumented spinal fusion. A prospective, controlled study. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996; 21(20): 2363-2367.
149. Moellering RC (Editor), Eliopoulos GM: The Sanford guide to antimicrobial therapy. 30th ed. Sandford Guides; 2000.
150. Leader WG, Tsubaki T, Chandler MH: Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51(17): 2125-2130.
151. Janson B, Thrusky K: Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25(6): 634-649.
152. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB: A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 39(6): 605-609.
153. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA: Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J.* 2012; 42(1): 23-29.
154. Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF, et al: Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2012; 13(1): 33-37.
155. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K: Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(1): 112-118.
156. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(3): 325-327.
157. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS, Jr: Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(2): 545-548.
158. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, et al: Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(10): 985-992.
159. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery.* 2004; 136(4): 738-747.
160. Liu C: The bundled approach to MRSA surgical site infection prevention: is the whole greater than the sum of its parts? comment on "Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery". *Arch Intern Med.* 2011; 171(1): 73-74.
161. Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rottondo MF: Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(5): 981-986; discussion 986-988.
162. Wirkowicz PZ, Eckardt JJ, Dorey FJ, Eilber FR, Kabo JM: Etiology and results of tumor endoprostheses revision surgery in 64 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1999(358): 64-74.
163. Safran MR, Kody MH, Namba RS, et al: 151 endoprosthetic reconstructions for patients with primary tumors involving bone. *Contemp Orthop.* 1994; 29(1): 15-25.
164. Malawer MM, Chou LB: Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77(8): 1154-1165.
165. Capanna R, Morris HG, Campanacci D, Del Ben M, Campanacci M: Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumors of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br.* 1994; 76(2): 178-186.
166. Mittermayer F, Krepler P, Dominkus M, et al: Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res.* 2001(388): 167-177.
167. Ghert M, Deheshi B, Holt G, et al: Prophylactic antibiotic regimens in tumour surgery (PARITY): protocol for a multicentre randomized controlled study. *BMJ Open.* 2012; 2(6).
168. Jansen B, Rinck M, Wolbring P, Strohmeier A, Jahns T: In vitro evaluation of the antimicrobial efficacy and biocompatibility of a silver-coated central venous catheter. *J Biomater Appl.* 1994; 9(1): 55-70.

169. Karchmer TB, Giannetta ET, Muto CA, Strain BA, Farr BM: A randomized crossover study of silver-coated urinary catheters in hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2000; 160(21): 3294-3298.
170. Tsuchiya H, Shirai T, Nishida H: New implant technology: iodine-coating for infection control. Paper presented at: 26th European Musculoskeletal Oncology Society Meeting, 2013; Gothenburg, Sweden.
171. Tsuchiya H, Shirai T, Nishida H, et al: Innovative antimicrobial coating of titanium implants with iodine. *J Orthop Sci.* 2012; 17(5): 595-604.
172. Hardes J, von Eiff C, Streitbuerger A, et al: Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprostheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol.* 2010; 101(5): 389-395.
173. Gosheger G, Hardes J, Ahrens H, et al: Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model--an analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials.* 2004; 25(24): 5547-5556.
174. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, Barcan L, Piccaluga F: High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop.* 2005; 76(3): 336-340.
175. Gosheger G, Goetze C, Hardes J, Joosten U, Winkelmann W, von Eiff C: The influence of the alloy of megaprostheses on infection rate. *J Arthroplasty.* 2008; 23(6): 916-920.
176. Witso E, Persen L, Benum P, Aamodt A, Husby OS, Bergh K: High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75(3): 339-346.
177. Buttaro MA, Pusso R, Piccaluga F: Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-stage revision results. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87(3): 314-319.
178. Michalak KA, Khoo PP, Yates PJ, Day RE, Wood DJ: Iontophoresed segmental allografts in revision arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88(11): 1430-1437.
179. Khoo PP, Michalak KA, Yates PJ, Megson SM, Day RE, Wood DJ: Iontophoresis of antibiotics into segmental allografts. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88(9): 1149-1157.
180. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F: One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(12): 1580-1584.
181. Buttaro MA, Guala AJ, Comba F, Suarez F, Piccaluga F: Incidence of deep infection in aseptic revision THA using vancomycin-impregnated impacted bone allograft. *Hip Int.* 2010; 20(4): 535-541.
182. Witso E, Persen L, Loseth K, Bergh K: Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand.* 1999; 70(3): 298-304.
183. Buttaro MA, Gonzalez Della Valle AM, Pineiro L, Mocetti E, Morandi AA, Piccaluga F: Incorporation of vancomycin-supplemented bone incorporation of vancomycin-supplemented bone allografts: radiographical, histopathological and immunohistochemical study in pigs. *Acta Orthop Scand.* 2003; 74(5): 505-513.
184. Witso E, Persen L, Loseth K, Benum P, Bergh K: Cancellous bone as an antibiotic carrier. *Acta Orthop Scand.* 2000; 71(1): 80-84.
185. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al: Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(5): 1247-1254.
186. Yang K, Yeo SJ, Lee BP, Lo NN: Total knee arthroplasty in diabetic patients: a study of 109 consecutive cases. *J Arthroplasty.* 2001; 16(1): 102-106.
187. Meding JB, Reddleman K, Keating ME, et al: Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res.* 2003(416): 208-216.
188. Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Sorensen HT: Risk of revision of a total hip replacement in patients with diabetes mellitus: a population-based follow up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92(7): 929-934.
189. Adams AL, Paxton EW, Wang JQ, et al: Surgical outcomes of total knee replacement according to diabetes status and glycemic control, 2001 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(6): 481-487.
190. Haverkamp D, Klinkenbijl MN, Somford MP, Albers GH, van der Vis HM: Obesity in total hip arthroplasty--does it really matter? A meta-analysis. *Acta Orthop.* 2011; 82(4): 417-422.
191. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML: Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2005; 20(7 Suppl 3): 46-50.
192. Dowsey MM, Choong PF: Early outcomes and complications following joint arthroplasty in obese patients: a review of the published reports. *ANZ J Surg.* 2008; 78(6): 439-444.
193. Parviz J, Sullivan TA, Pagnano MW, Trousdale RT, Bolander ME: Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients: an alarming rate of early failure. *J Arthroplasty.* 2003; 18(3): 259-264.
194. Ragni MV, Crossett LS, Herndon JH: Postoperative infection following orthopaedic surgery in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs with CD4 counts < or = 200/mm³. *J Arthroplasty.* 1995; 10(6): 716-721.
195. Habermann B, Eberhardt C, Kurth AA: Total joint replacement in HIV positive patients. *J Infect.* 2008; 57(1): 41-46.
196. Wang TI, Chen CF, Chen WM, et al: Joint replacement in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Chin Med Assoc.* 2012; 75(11): 595-599.
197. Unger AS, Kessler CM, Lewis RJ: Total knee arthroplasty in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *J Arthroplasty.* 1995; 10(4): 448-452.
198. Silva M, Luck JV, Jr: Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(1): 85-91.
199. Rodriguez-Merchan EC: Total knee replacement in haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89(2): 186-188.
200. Shaarani SR, Collins D, O'Byrne JM: The need for guidelines in asplenic patients undergoing total joint arthroplasty: a case report. *Case Rep Orthop.* 2012; 2012: 147042.
201. Pour AE, Matar WY, Jafari SM, Purtill JJ, Austin MS, Parviz J: Total joint arthroplasty in patients with hepatitis C. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(15): 1448-1454.
202. Orozco F, Post ZD, Baxi O, Miller A, Ong A: Fibrosis in hepatitis C patients predicts complications after elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(1): 7-10. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.023. Epub 2013, May 4.
203. McCleery MA, Leach WJ, Norwood T: Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92(11): 1535-1539.
204. Lieberman JR, Fuchs MD, Haas SB, et al: Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure. *J Arthroplasty.* 1995; 10(2): 191-195.
205. Sakalkale DP, Hozack WJ, Rothman RH: Total hip arthroplasty in patients on long-term renal dialysis. *J Arthroplasty.* 1999; 14(5): 571-575.
206. Li WC, Shih CH, Ueng SW, Shih HN, Lee MS, Hsieh PH: Uncemented total hip arthroplasty in chronic hemodialysis patients. *Acta Orthop.* 2010; 81(2): 178-182.
207. Nagoya S, Nagao M, Takada J, Kuwabara H, Kaya M, Yamashita T: Efficacy of cementless total hip arthroplasty in patients on long-term hemodialysis. *J Arthroplasty.* 2005; 20(1): 66-71.
208. Vergidis P, Lesnick TG, Kremers WK, Razonable RR: Prosthetic joint infection in solid organ transplant recipients: a retrospective case-control study. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14(4): 380-386.
209. Tannenbaum DA, Matthews LS, Grady-Benson JC: Infection around joint replacements in patients who have a renal or liver transplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79(1): 36-43.
210. Mortazavi SM, Molligan J, Austin MS, Purtill JJ, Hozack WJ, Parviz J: Failure following revision total knee arthroplasty: infection is the major cause. *Int Orthop.* 2011; 35(8): 1157-1164.
211. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB: Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(182): 117-126.
212. Sierra RJ, Cooney WP, Pagnano MW, Trousdale RT, Rand JA: Reoperations after 3200 revision TKAs: rates, etiology, and lessons learned. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(425): 200-206.
213. Liu C, Kakis A, Nichols A, Ries MD, Vail TP, Bozic KJ: Targeted use of vancomycin as perioperative prophylaxis reduces periprosthetic joint infection in revision TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2013. Epub before print.

214. Cuzon G, Naas T, Demachy MC, Nordmann P: Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolate from Greece. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(2): 796-797.
215. Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9(4): 228-236.
216. Queenan AM, Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(3): 440-458, table of contents.
217. Schwaber MJ, Carmeli Y: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: a potential threat. *JAMA*. 2008; 300(24): 2911-2913.
218. Bratu S, Landman D, Haag R, et al: Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005; 165(12): 1430-1435.
219. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y: Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(4): 1413-1418.
220. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009; 360(1): 20-31.
221. Pérez F, Pultz MJ, Endimiani A, Bonomo RA, Donskey CJ: Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(6): 2585-2589.