

# Profilaxis antibiótica peroperatoria en cirugía reglada ósea y articular

Dirk Stengel<sup>a,b,c</sup>, Kai Bauwens<sup>a,b,c</sup>, Julia Seifert<sup>b,c</sup> y Axel Ekkernkamp<sup>b,c</sup>

## Resumen

### Objetivos

Prevención, mediante la administración profiláctica de antibióticos, de la infección profunda de las heridas quirúrgicas y de las infecciones relacionadas con los implantes utilizados en fracturas cerradas de los huesos largos y artroplastias de cadera y rodilla.

### Axioma

La eficacia tanto de la profilaxis con una única dosis endovenosa de antibiótico como la profilaxis corta en 24 h, ha sido ampliamente demostrada con meta-análisis (nivel Ia de evidencia) y con estudios clínicos con grupos placebo-control aleatorizados que no habían sido considerados en las estimaciones agregadas (nivel Ia de evidencia). Los estudios sobre la administración oral de antibiótico, los cementos óseos impregnados con antibiótico y la profilaxis de la cirugía ortopédica del miembro superior, son minoritarios o inconsistentes.

### Indicaciones

Está demostrado que es necesaria la administración de antibióticos peroperatoriamente en cirugía electiva o de urgencia como se indica en este estudio.

## Aplicaciones

Administración de agentes antimicrobianos previa a la incisión quirúrgica. Sin administración de antibiótico tras el día de la cirugía. Administración bien de varias dosis de cefalosporina de primera generación de acción corta (cefazolina), o bien de cefalosporina de tercera generación de acción prolongada (ceftriaxona). Evitar los glucopéptidos para la profilaxis (teicoplanina).

## Recomendaciones

Documentarse sobre los efectos adversos farmacológicos (alergia, diarrea, sobre todo colitis causada por *Clostridium difficile*).

## Palabras clave

Profilaxis antibiótica. Osteosíntesis. Fracturas cerradas. Artroplastia.

Operat Orthop Traumatol 2003;15:101-12  
Orthop Traumatol 2003;12:198-204

<sup>a</sup>Grupo de trabajo Methodik y epidemiología clínica; <sup>b</sup>Clínica de cirugía reparadora de accidentes, Unfallkrankenhaus, Berlin; <sup>c</sup>Departamento de Cirugía reparadora de accidentes, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald.

*Es una paradoja que con la simple aplicación de los principios de Lister se hayan abolido las infecciones virulentas posoperatorias, y sean más frecuentes las infecciones por patógenos de virulencia media, como el Staphylococcus.*

Sir John Charnley<sup>4</sup>

## Notas preliminares

Las infecciones de las heridas, las infecciones óseas y las articulares tras la cirugía del aparato musculoesquelético causan serias complicaciones a pacientes, cirujanos y a la sociedad<sup>7,11,13,17,34,35</sup>.

En los países escandinavos se ha recogido, de forma ejemplar, la incidencia de infección tras la cirugía de revisión de cadera. Permitiendo así conocer de forma exacta la epidemiología. La incidencia global de infección profunda (heridas, tejido blando e implantes) tras la cirugía electiva está alrededor del 1% (fig. 1)<sup>8,19,20,39</sup>. En un estudio realizado por una empresa externa en el condado de Westphalia-Lippe, la incidencia de infección tras la cirugía articular protésica y las fracturas proximales de fémur fue del 2,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,8-2,8%). La incidencia tras la osteosíntesis interna de fracturas fue del 1,0% (IC del 95%: 0,7-1,3%)<sup>41</sup>.

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de infección de las fracturas cerradas y abiertas, así como de la reducción abierta y osteosíntesis interna de los huesos largos, de las articulaciones del hombro, del codo, de la mano y del tobillo. En estudios aleatorizados, la incidencia de infección tras la fijación intramedular de las fracturas cerradas de tibia llega al 1,3% (IC del 95%: 0,3-7,1%). Con meta-análisis, no se han observado diferencias entre los clavos fresados y no fresados (riesgo relativo [RR]: 0,98%, IC del 95%: 0,21-4,76%, riesgo diferencial

[RD]: -0,4%; IC del 95%: -3-2%)<sup>1</sup>. Como es de esperar, la incidencia de infección en traumatismos abiertos es mayor (7,3%, IC del 95%: 5,4-9,7%)<sup>2</sup>.

El estudio realizado entre 1943 y 1979 sobre 23.538 pacientes describe una incidencia acumulativa entre el 0,2% (IC del 95%: 0,0-0,5%) y el 17,7% (IC del 95%: 0,0-35,8%)<sup>22</sup>. La varianza media fue del 1,7% (IC del 95%: 1,6-1,9%).

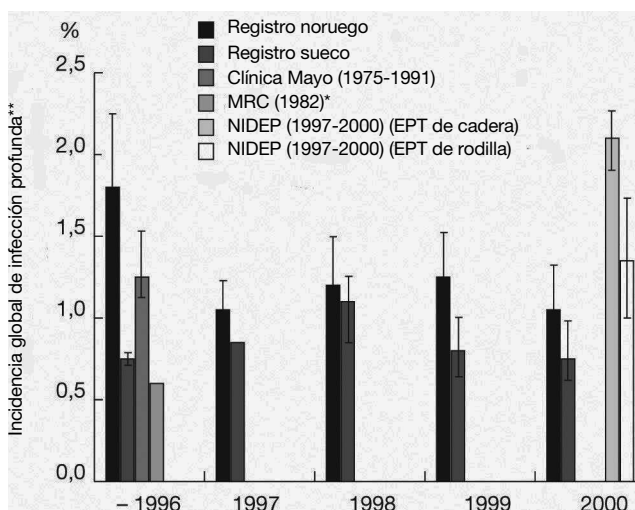
## Pautas establecidas para la prevención de las infecciones

El germen responsable de la mayoría de las infecciones de las heridas, de las infecciones óseas y de las infecciones articulares es el *Staphylococcus aureus* (incluyendo las cepas resistentes a la meticilina y las resistentes a la oxacilina [MARSA]). El siguiente en frecuencia es el *Staphylococcus coagulase-negative* (en concreto, el *Staphylococcus epidermidis*). Ambos representan entre el 40 y el 50% de los gérmenes patógenos<sup>3,9,10,18,22,23,27,42,44</sup>. En Europa central, entre 1975 y 1995, se produjo un aumento rápido de las resistencias a la oxacilina y al ciprofloxacino (fig. 2)<sup>25</sup>.

La eficacia del flujo laminar para la prevención de la infección quirúrgica está descrita en estudios controlados y meta-análisis. En un estudio aleatorizado del Medical Research Council (MRC) con 8.055 pacientes operados en quirófanos de flujo laminar, se detectó de forma significativa una menor incidencia de infección de las heridas (RR:

**Figura 1**

Epidemiología de las infecciones protésicas. Cálculos según varios autores<sup>8,19,20,23,28</sup>. \*Grupo: pacientes que reciben profilaxis antibiótica, quirófano convencional frente a quirófano con flujo laminar. \*\*IC del 95%. EPT: endoprótesis total.



0,38; IC del 95%: 0,25-0,59%). El estudio de Lidwell et al<sup>28</sup> continúa siendo uno de los más citados entre las investigaciones clásicas<sup>12</sup>, a pesar de algunas controversias relacionadas con el método. Cabe destacar que la reducción del RR esconde un riesgo diferencial de sólo 0,9% (IC del 95%: 0,4-1,4%).

Mantener la normotermia intraoperatoria como medida de prevención de la infección sólo es útil en cirugía colorectal (RR: 0,31; IC del 95%: 0,15-0,65%)<sup>26</sup>. En cirugía de grandes articulaciones sólo actúa como guía para reducir la pérdida sanguínea intraoperatoria y la necesidad de transfusión peroperatoria<sup>47</sup>.

La efectividad de la profilaxis antibiótica, al contrario que la efectividad del tratamiento antibiótico, para cirugía electiva de artroplastias articulares y para fracturas cerradas de cadera está ampliamente documentada con estudios aleatorizados de largas series y meta-análisis. No obstante, existen pocos estudios sobre la administración peroperatoria de antibióticos en cirugía y fijación interna de articulaciones del miembro inferior<sup>15,32</sup>. Definimos como profilaxis antibiótica peroperatoria la administración de cualquier agente químico antimicrobiano iniciada antes de la incisión cutánea.

La incidencia de infección es mayor cuanto mayor es el intervalo de tiempo entre la incisión cutánea y la administración de la primera dosis de antibiótico<sup>6</sup>:

- Preoperatorio: 0,6% (IC del 95%: 0,2-0,9%; RR: 1,00 [nivel base de referencia]).
- < 3 h: 1,4% (IC del 95%: 0,1-2,8%; RR: 2,42 (IC del 95%: 0,54-10,82%)).
- > 3 h: 3,3% (IC del 95%: 1,7-4,9%; RR: 5,60 (IC del 95%: 2,23-14,04%)).

El análisis estadístico se ha realizado con datos publicados. Si no se especifica lo contrario, los cálculos realizados me-

dian un modelo de efectos fijos se relacionan con el estado final de la infección profunda de la herida, según la clasificación de Centres for Disease Control. Los datos son sobre infecciones de partes blandas (fascia, músculos) e infecciones alrededor de los implantes durante el primer año<sup>31</sup>.

### Profilaxis antibiótica peroperatoria en cirugía electiva de artroplastias de cadera y rodilla

En 1999, el análisis del Health Technology Assessment (HTA) del National Health Service (NHS) Center for Reviews and Dissemination identificó, a través de una búsqueda sistemática, 25 estudios aleatorizados<sup>16</sup>. Pero no se incluyó un extenso estudio francés aleatorizado sobre 2.000 pacientes, publicado en 1981<sup>21</sup>. No obstante, los resultados de un modelo fijo de efectos y el 95% de los IC del análisis del grupo son muy parecidos a los del estudio francés no incluido.

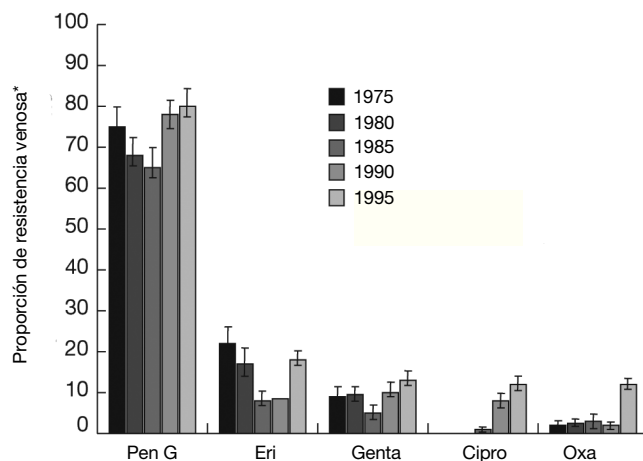
Este último estudio es importante, puesto que utiliza dos criterios más para valorar la eficacia de la profilaxis perioperatoria en disminuir la incidencia de complicaciones sépticas:

- La clasificación de los centros según tengan o no flujo laminar. El efecto preventivo sólo se observó en el grupo con flujo laminar:
  - Sistema de flujo laminar: RR, 1,55 (IC del 95%: 0,69-3,50%); RD, -0,5% (IC del 95%: -1,3-0,4%);  $p = 0,29$ .
  - Sistema convencional: RR, 0,13 (IC del 95%: 0,08-0,21%); RD, 4,5% (IC del 95%: 3,1-5,9%);  $p < 0,0001$ .
- La profilaxis peroperatoria reduce significativamente la incidencia de infecciones nosocomiales del tracto urinario: RR, 0,59 (IC del 95%: 0,44-0,79%); RD, 3,9% (IC del 95%: 1,7-6,2%);  $p = 0,0006$ .

En otros dos estudios aleatorizados no citados, uno publicado en 1976 (dicloxacilina frente a ampicilina,  $n = 100$ )

**Figura 2**

Modelo de resistencia del *Staphylococcus aureus* en Europa occidental. Cálculos según autor<sup>25</sup>. Pen G: penicilina G; Eri: eritromicina; Genta: gentamicina; Cipro: ciprofloxacino; Oxa: oxacilina. \*IC del 95%.



y el otro publicado en 1979 (cefaloridina frente a flucloxacilina,  $n = 297$ ), no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento<sup>38,45</sup>. Existe un estudio aleatorizado sobre el uso de cemento impregnado con cefuroxima publicado en el 2002<sup>5</sup>. Se ha publicado un estudio cohorte sobre la erradicación del *Staphylococcus aureus* utilizando mupirocina nasal pomada<sup>14</sup>. Los resultados no son muy determinantes desde el punto de vista biológico: la incidencia global de infección de la herida disminuyó (porcentaje probable [PP]: 0,49 [IC del 95%: 0,26-0,91%]; RD: 1,4% [IC del 95%: 0,2-2,5%]), la incidencia acumulativa de las infecciones asociadas a *Staphylococcus aureus*, no obstante, no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento (PP: 0,60 [IC del 95%: 0,24-1,49%]; RD: 0,44% [IC del 95%: -0,4-1,3%]).

Por otro lado, el estudio aleatorizado, a doble ciego, placebo-control MARS, de 3.864 pacientes ("Grupo de estudio Mupirocina y riesgo de *Staphylococcus aureus*") publicado en 2002 demostró una reducción de las infecciones nosocomiales en 891 pacientes colonizados tratados mediante la aplicación de mupirocina nasal pomada ( $n = 891$ ; PP: 0,49% [IC del 95%: 0,25-0,92%]; RD: 3,8% [IC del 95%: 0,6-7,0%]), pero no en todo el grupo<sup>36</sup>.

La tabla 1 muestra los resultados más relevantes del artículo del NHS-HTA de 1999 y los cálculos añadidos. Se limita a los antibióticos más frecuentemente utilizados en la profilaxis peroperatoria, es decir, las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación<sup>46</sup>.

El estudio del HTA no halló diferencias entre:

- La profilaxis con cefalosporinas de primera y segunda generación y teicoplanina, cefonicid, cefamandol, cefotaxima, cefradino, la cloxacilina o ticarcilino/ácido clavulánico y
- La profilaxis durante 24 h y la de mayor duración.

La eficacia del cemento óseo impregnado de antibiótico sólo se aleatorizó en 3 estudios, utilizando métodos que no permiten comparaciones, siendo los resultados inconsistentes (tabla 1). No se ha demostrado en estudios clínicos la validez de la profilaxis con antibiótico oral.

### **Profilaxis antibiótica peroperatoria en cirugía de fracturas de fémur proximal y fracturas cerradas de huesos largos del miembro inferior**

Los resultados de la revisión de Cochrane publicados en el año 2000 son prácticamente iguales a los del estudio del HTA, en relación con el reemplazamiento articular total<sup>15</sup>. Se incluyeron 22 estudios aleatorizados, de los cuales trece sólo hacían referencia a las fracturas proximales de fémur. Se descartó un estudio placebo-control publicado en 1994 sobre la profilaxis antibiótica peroperatoria en

la reducción abierta y osteosíntesis interna de las fracturas de maléolo lateral<sup>32</sup>.

Utilizando los mismos modelos de efectos fijos, la revisión de Cochrane, observó una reducción del riesgo significativa para:

- Profilaxis monodosis con cefazolina, meticilina, cefuroxima o ceftriaxona en comparación con el placebo o la no profilaxis.
- Administración múltiple peroperatoria de cefotiam, cloxacilina, cefuroxima, cefalotina, nafcilina, cefazolina, dicloxacilina o cefamandol en comparación con el placebo o la no profilaxis (tabla 2).

También se observó una significativa reducción del riesgo en infecciones secundarias en comparación con el placebo:

- Infecciones nosocomiales del tracto urinario: RR, 0,63 (IC del 95%: 0,53-0,76%); RD, 5,5% (IC del 95%: 3,2-7,8%);  $p < 0,0001$ .
- Neumonía nosocomial: RR, 0,46 (IC del 95%: 0,33-0,65%); RD, 3,5% (IC del 95%: 1,9-4,9%);  $p < 0,0001$ .

Los pacientes que recibieron fármacos efectivos, en dosis múltiples, presentaron mayor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, como era de esperar (RR: 1,83 [IC del 95%: 0,96-3,50%]; RD: 1,3% [IC del 95%: -1,5-3,9%]). En relación con las alergias cutáneas, no se encontraron diferencias entre el fármaco real y el placebo.

No se hallaron diferencias entre:

- Profilaxis peroperatoria únicamente el día de la intervención frente a terapia antibiótica durante una semana.
- Monodosis con una cefalosporina de acción prolongada (ceftriaxona, cefotaxima) en comparación con múltiples dosis con agentes de acción corta.
- Antibióticos orales o parenterales específicos.

A excepción de la cefalosporina de acción corta, cefazolina, la profilaxis con dosis múltiples es más eficaz que con un única dosis (tabla 2).

### **Resumen de las observaciones**

Podemos establecer las siguientes ventajas e inconvenientes de la profilaxis antibiótica peroperatoria para la cirugía ósea limpia y la cirugía articular.

#### **Ventajas**

- Coste-efectividad. Las cefalosporinas de primera y segunda generación son asequibles como medicamentos genéricos.
- La reducción relativa del riesgo de infección profunda tras la cirugía electiva de recambio articular es del 75%. La diferencia del riesgo absoluto entre los agentes activos y el placebo se calcula en un 3%.

**Tabla 1**

Estudios aleatorizados y estimación global del efecto (modelo de efecto fijo) de la profilaxis antibiótica para el recambio total articular (punto de partida: infecciones profundas según la clasificación del Centres for Disease Control. IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que necesitan ser tratados (el número de pacientes que deben ser tratados por el tratamiento experimental más que por el control para evitar un episodio); RD: riesgo diferencial; RR: riesgo relativo. Datos recalculados a partir de varios autores<sup>5,16,21</sup>

Experimental	Control	Número de RTC	n <sub>Exp</sub>	n <sub>Kontr</sub>	RR (IC del 95%)	RD (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Antibióticos i.v.	Placebo o no profilaxis	5	1,301	1,281	0,24 (0,14-0,34)	3,3% (2,1-4,6%)	30 (22-48)
Cefazolina 5d	Placebo	1	1,070	1,067	0,28 (0,16-0,51)	2,3% (1,1-3,6%)	43 (28-91)
Cefuroxima 3d	Cefazolina 9d	1	669	685	0,88 (0,41-1,88)	0,3% (-1,3-1,8%)	400
Cefuroxima dosis única	Cefuroxima 3d	1	1,327	1,324	1,83 (0,68-4,93)	-0,4% (-1,1-0,3%)	-266
Cefuroxima 2d	Cefuroxima 5d	1	98	98	Sin infecciones en ningún grupo		
Cefazolina 4d	Cefotaxima 5d	1	57	59	3,10 (0,13-74,65)	-1,8% (-9,3-4,5%)	-57
Cemento con cefuroxima	Cefuroxima i.v.	1	204	201	2,06 (1,62-2,62)	-4,8% (-10,2-0,4%)	-21
Cemento con cefuroxima	Cemento normal	1	178	162	0,08 (0,02-0,30)	3,1% (0,3-7,0%)	32 (14-298)
Palacos-gentamicina	Otros agentes $\beta$ -lactámicos	1	821	812	0,23 (0,14-0,37)	1,2% (0,2-2,4%)	81 (42-372)

**Tabla 2**

Estudios aleatorizados y estimación global del efecto (modelo de efecto fijo) de la profilaxis antibiótica para el tratamiento quirúrgico de las fracturas (punto de partida: infecciones profundas según la clasificación del Centres for Disease Control. IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que necesitan ser tratados (el número de pacientes que deben ser tratados por el tratamiento experimental más que por el control para evitar un evento); RD: riesgo diferencial; RR: riesgo relativo. Datos recalculados a partir de varios autores<sup>15,32</sup>

Experimental	Control	Número de RTC	n <sub>Exp</sub>	n <sub>Kontr</sub>	RR (IC del 95%)	RD (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Múltiples dosis	Placebo o no profilaxis	11	961	935	0,29 (0,17-0,50)	3,0% (1,6-4,6%)	33 (22-63)
Dosis única	Placebo o no profilaxis	7	1,745	1,755	0,40 (0,26-0,67)	1,8% (0,8-2,7%)	57 (37-120)
Múltiples dosis (acción corta)	Dosis única (acción corta)	2	456	465	0,11 (0,03-0,39)	1,7% (0,4-3,4%)	58 (29-283)
Múltiples dosis	Dosis única (acción prolongada)	4	1,151	596	1,81 (0,69-4,78)	-0,6% (-1,5-0,6%)	-183
Oral (cefadroxil)	i.v. (cefuroxima)	1	242	210	0,29 (0,02-4,63)	-0,5% (-2,7-1,1)	-210
24 h	Más de 1 semana	2	124	100	1,21 (0,21-6,92)	-0,4% (-5,1-4,8%)	-239
Antibióticos i.v.	Placebo o no profilaxis	2 <sup>a</sup>	177	125	0,22 (0,07-0,67)	3,4% (0,0-8,5%)	-29 (12,31,244)

<sup>a</sup>Datos globales de profilaxis peroperatoria para osteosíntesis de fractura de tobillo.

• La reducción relativa del riesgo de infección profunda tras la cirugía de las fracturas del miembro inferior es del 60% para la profilaxis con dosis única y del 70% para la profilaxis con dosis múltiples. La diferencia del riesgo ab-

soluta entre los agentes activos y el placebo se calcula en un 2 y 3%, respectivamente.

• La reducción relativa del riesgo de infecciones nosocomiales del tracto urinario tras la cirugía de recambio ar-

ticular es del 40%. La diferencia del riesgo absoluto entre los agentes activos y el placebo se calcula en un 4%.

### Inconvenientes

- Existe un potencial alérgico de los derivados lactámicos utilizados en la profilaxis antibiótica. El riesgo en alergias demostradas a la penicilina es del 8,1% (IC del 95%: 6,1-10,2%), mientras que en pacientes con historia de sospecha de alergia el riesgo es del 1,9% (IC del 95%: 1,7-2,1%)<sup>29,37</sup>.

- Los antibióticos pueden provocar la aparición de una selección y proliferación de cepas bacterianas resistentes (enterocolitis causada por el *Clostridium difficile*).

La terapia antibiótica con cefalosporinas se considera un factor pronóstico independiente de:

- Colitis por *C. difficile*: RR, 1,36 (IC del 95%: 1,02-1,82%)<sup>30</sup>.

- Bacteriemia por *E. faecalis*: RR, 1,81 (IC del 95%: 1,45-2,62%)<sup>33</sup>.

### Indicaciones

- Por su probada eficacia, se recomienda la profilaxis peroperatoria tanto en la cirugía de recambio articular como en la cirugía de la fijación de fracturas del miembro inferior. Este grado de recomendación está relacionado con el nivel de evidencia (meta-análisis de alta calidad de estudios control).

- Las cefalosporinas de primera y segunda generación son preferibles a los antibióticos de amplio espectro. Los datos actuales no justifican el uso de glucopéptidos potentes, como la teicoplanina para la profilaxis peroperatoria.

- La profilaxis antibiótica debería iniciarse antes de la incisión cutánea<sup>40</sup>.

- En un estudio control aleatorizado, no se observaron diferencias en la incidencia de infección entre la profilaxis monodosis y el tratamiento antibiótico mantenido varios días (nivel de evidencia Ib).

- En el tratamiento quirúrgico de las fracturas, las cefalosporinas de acción prolongada (ceftriaxona) se prefieren para la monodosis, mientras que las de acción corta (cefazolina) deberían utilizarse para el tratamiento de 24 h.

### Otras recomendaciones

- Los datos actuales no permiten llevar a cabo una recomendación en relación con el uso rutinario de cemento impregnado con antibiótico.

- Existe poca información en relación con la profilaxis antibiótica para la cirugía del miembro superior, raquis, y pelvis<sup>24</sup>.

- La administración de antibióticos orales profilácticos dependerá de los estudios clínicos.

- Los efectos adversos relacionados con la profilaxis antibiótica deben comunicarse a los registros internacionales (Medwatch, Food and Drug Administration [FDA], <http://www.fda.gov/medwatch>).

### Bibliografía

1. Bhandari M, Guyatt GH, Tong D, Alili A, Shaugnessy SG. Reamed versus nonreamed intramedullary nailing of lower extremity long bone fractures: a systematic overview and meta-analysis. *J Orthop Trauma* 2000;14:2-9.
2. Carsenti-Etessé H, Doyon F, Desplaces N, Gagey O, Tancrede C, Pradier C, Dunais B, Dellamonica P. Epidemiology of bacterial infection during management of open leg fractures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:315-23.
3. Centers for Disease Control. Semiannual report. Aggregated data from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System, December 2000. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/SURVEILL/NNIS.HTM> (último Zugriff: Januar 2003).
4. Charnley J, Eftekhari N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. *Br J Surg* 1969;56:641-9.
5. Chiu FY, Chen CM, Lin CFJ, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:759-62.
6. 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: 281-6.
7. Cramer J, Ekkernkamp A, Ostermann PAW. Die infizierte Endoprothese am Beispiel der Hüftendoprothese. *Z Ärztl Fortbild Qual Sich* 2001;95:195-201.
8. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80: 1306-13.
9. DANMAP 2000. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. <http://www.vetinst.dk> (último Zugriff: Januar 2003).
10. Espersen F, Frimodt-Møller N, Rosdahl VT, Skinhøj P, Bentzon MW. Changing pattern of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*: study of cases of bacteremia in Denmark, 1959-1988. *Rev Infect Dis* 1991;13:347-58.
11. Gaine WJ, Ramamohan NA, Hussein NA, Hullin MG, McCreath SW. Wound infection in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:561-5.
12. Garfield E. The 101 most cited papers from the British Medical Journal highlight the important role of epidemiology in medicine. *Essays Inform Sci* 1997;10:40-9.
13. Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1576-88.
14. Gernaat-van der Sluis AJ, Hoogenboom-Verdegaal AM, Edixhoven PJ, Spies-van Rooijen NH. Prophylactic mupirocin could reduce orthopedic wound infections. 1,044 patients treated with mupirocin compared with 1,260 historical controls. *Acta Orthop Scand* 1998;69:412-4.
15. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures [Cochrane Review]. *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2002.
16. Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999;3:1-57.
17. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:910-22.



18. Hauer T, Lacour M, Gastmeier P, Schulgen G, Schumacher M, Rüden H, Daschner F. Nosokomial Infektionen in Deutschland (NIDEP). *Med Klin* 1996;91:681-6.
19. Havelin LI, Furnes O, Espehaug B. Nasjonalt Register for Leddproteser. Årsrapport Juni 2001. <http://www.haukeland.no/nrl> (letzter Zugriff: Januar 2003).
20. Herberths P, Malchau H. Årsrapport 2001. Nationalregistret för Höftledsplastiker i Sverige. <http://www.jru.orthop.gu.se> (letzter Zugriff: Januar 2003).
21. Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. *Lancet* 1981;338:795-7.
22. Imhoff M, Cullmann W, Tassler H. Auswirkungen der systemischen Antibiotikatherapie auf Keimspektrum und Resistenzentwicklung bei chronischer Osteomyelitis. *Unfallchirurg* 1988;91:197-204.
23. Kampf G, Gastmeier P, Wischnewski N, Schlingmann J, Schumacher M, Daschner F, Rüden H. Nosokomial Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention. NIDEP-Studie, Teil 1. Zur Prävalenz in der Chirurgie. *Chirurg* 1996;6:637-42.
24. Kettler R, Wittwer W. Einsatzmöglichkeiten des Basiscephalo-sporins Cefuroxim in der Knochenchirurgie. *Infection* 1993;21:Suppl 1:S21-7.
25. Kresken M, Hafner D, Witte W, Reinert RR. Resistenzentwicklung bei Staphylokokken und anderen grampositiven Erregern gegenüber Chemotherapeutika im mitteleuropäischen Raum. *Chemother J* 1999;8:8:136-45.
26. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
27. Lenz W, Blümel N, Bierbaum G, Herding-Sotzeck B, Shah PM. Resistenzentwicklung bei *S. aureus* und Typenwechsel bei MRSA-Stämmen. *Chemother J* 2001;10:174-80.
28. Lidwell OM, Lowbury EJJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *BMJ* 1982;285:10-4.
29. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of b-lactam allergies. *Arch Fam Med* 2000;9:722-6.
30. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, et al. Clostridium difficile colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995;123:835-40.
31. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.
32. Paiement GD, Renaud E, Dagenais G, Gosselin RA. Double-blind randomized prospective study of the efficacy of antibiotic prophylaxis for open reduction and internal fixation of closed ankle fractures. *J Orthop Trauma* 1994;8:64-6.
33. Pallares R, Pujol M, Peña C, Ariza J, Martin R, Gudiol F. Cephalosporins as risk factor for nosocomial Enterococcus faecalis bacteremia. *Arch Intern Med* 1993;153:1581-6.
34. Palmer SJ, Parker MJ, Hollingworth W. The cost and implications of reoperation after surgery for fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:864-6.
35. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement. *Clin Orthop* 2001;392:15-23.
36. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, Twombly J, French PP, Herwaldt LA, The Mupirocin And The Risk of Staphylococcus Aureus Study Team. Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871-7.
37. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137:574-9.
38. Pollard JP, Hughes SP, Scott JE, Evans MJ, Benson MK. Antibiotic prophylaxis in total hip replacement. *Br Med J* 1979;1:707-9.
39. The Royal College of Surgeons of England. National Total Hip Replacement Outcome Study. Final report to the Department of Health, January 2000 (Revised June 2001). <http://www.rcseng.ac.uk> (letzter Zugriff: Januar 2003).
40. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline, July 2000. <http://www.sign.ac.uk> (letzter Zugriff: Januar 2003).
41. Smektala R, Wenning M, Ekkernkamp A. Schenkelhalsfraktur: Analyse der Ergebnisse externer Qualitätssicherung. Ein Bericht über 22,556 Patienten. *Chirurg* 1999;70:1330-9.
42. Steinbrecher E, Sohr D, Hansen S, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. Surveillance postoperativer Wundinfektionen. Referenzdaten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Chirurg* 2002;73:76-82.
43. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-88.
44. Stock I, Machka K, Wiedemann B. Resistenzsituation aerober und fakultativ anaerober klinischer Bakterienisolate. *Chemother J* 2001;10:1-22.
45. Visuri T, Antila P, Laurent LE. A comparison of dicloxacillin and ampicillin in the antibiotic prophylaxis of total hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1976;65:58-61.
46. Vogel F, Naber KG, Wacha H, Shah P, Sörgel F, Kayser FH, Maschmeyer G, Lode H. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 1999;8:3-49.
47. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF, Kabon B, Marker E, Grubl A, Czegan R, Greher M, Goll V, Gottsauner-Wolf F, Kurz A, Sessler DI. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000;91:978-84.

## Correspondencia

Dr. Dirk Stengel  
Arbeitsgruppe Methodik und Klinische Epidemiologie  
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
Unfallkrankenhaus Berlin  
Warener Straße 7  
D-12683 Berlin  
Tel: (+49/30) 5681-0; Fax: -3003  
Correo electrónico: dirk.stengel@ukb.de