



Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



ORIGINAL

Influencia del manguito de isquemia en la profilaxis antibiótica en prótesis total de rodilla



Laura Prats^{a,c,*}, Joan Valls^{b,d}, Joaquim Ros^{c,d}, Alfredo Jover^{c,d,e}, Ferran Pérez-Villar^a y José Juan Fernández-Martínez^{a,c}

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, España

^b Unidad de Estadística del Institut de Recerca Biomédica de Lleida, Lleida, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Lleida, Lleida, España

^d Institut de Recerca Biomédica de Lleida, Lleida, España

^e Unidad Funcional para el Control de la Infección Nosocomial, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, España

Recibido el 22 de julio de 2014; aceptado el 21 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 28 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Profilaxis antibiótica;
Manguito
de isquemia;
Prótesis total
de rodilla

Resumen

Objetivo: Existe evidencia científica grado IV de la importancia que el antibiótico administrado preoperatoriamente tiene en la prevención de la infección protésica.

Hay controversia en si la isquemia aplicada en la cirugía de estos pacientes puede afectar a la concentración mínima inhibitoria del antibiótico en los tejidos periprotésicos.

Para estudiar este fenómeno hemos diseñado un estudio basado en la determinación de la concentración de antibiótico en el tejido sinovial.

Material y método: Estudio clínico prospectivo observacional de 32 pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla. Se administró 2 g de cefonicid como profilaxis y se utilizó el manguito de isquemia en todos los pacientes, cuantificándose la concentración antibiótica mediante la cromatografía líquida de alta resolución en muestras de tejido sinovial del inicio y del final de la intervención.

Resultados: La concentración media de antibiótico fue de 23,16 µg/g (IC del 95%, 19,19-27,13) en las muestras del inicio de la intervención y de 15,45 µg/g (IC del 95%, 13,20-17,69) en las muestras del final, mostrándose superiores a la concentración mínima inhibitoria del cefonicid, establecida en 8 µg/g, siendo estos resultados estadísticamente significativos para ambas concentraciones ($p < 0,00001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pratsgisbert@hotmail.com (L. Prats).

KEYWORDS

Antibiotic
prophylaxis;
Tourniquet;
Total knee prosthesis

Discusión: La concentración de antibiótico a lo largo de una intervención estándar de prótesis total de rodilla realizada con isquemia preventiva varía a lo largo de la intervención sufriendo un descenso paulatino.

Aun así, la concentración determinada al final de la intervención no fue inferior a la concentración mínima inhibitoria del antibiótico estudiado.

Como conclusión, la utilización del manguito de isquemia no aumenta el riesgo de infección. © 2014 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Influence of the ischaemic tourniquet in antibiotic prophylaxis in total knee replacement

Abstract

Objective: There is level IV evidence that the preoperative administration of antibiotics helps in the prevention of prosthetic infection.

There is controversy on whether the ischemia applied during surgery may affect the minimum inhibitory concentration of the antibiotic in the peri-prosthetic tissues.

The aim of this study is to review this phenomenon through the determination of antibiotic concentration in the synovial tissue.

Material and method: A prospective observational clinical study was conducted on 32 patients undergoing total knee replacement. Cefonicid 2 g was administered as prophylaxis, with a tourniquet used for all patients. The antibiotic concentration was quantified by high performance liquid chromatography in samples of synovial tissue collected at the beginning and at the end of the intervention.

Results: The mean concentration of antibiotic was 23.16 µg/g (95% CI 19.19 to 27.13) in the samples at the beginning of the intervention and 15.45 µg/g (95% CI 13.20 to 17.69) in the final samples, being higher than the minimum inhibitory concentration of cefonicid, set at 8 µg/g. These results were statistically significant for both concentrations ($P < .00001$).

Discussion: The antibiotic concentration throughout the standard total knee prosthesis surgery performed with tourniquet gradually decreases throughout the intervention.

The concentration determined at the end of the intervention was higher than the minimum inhibitory concentration required for the antibiotic studied.

In conclusion, the use of a tourniquet does not increase the risk of infection.

© 2014 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La técnica quirúrgica en la colocación de una prótesis total de rodilla (PTR) ha experimentado un gran avance y alto perfeccionamiento, pero no está exenta de complicaciones. La infección, junto al aflojamiento aséptico, es la complicación principal, ya que sus consecuencias conllevan una repercusión importante tanto a nivel del enfermo, a nivel hospitalario, social y económico¹⁻³. La causa más frecuente de contaminación se produce durante el acto quirúrgico. La existencia de infección depende de las condiciones del paciente y del medio, y de la presencia del implante, que permite la infección por inóculos bacterianos menores y por microorganismos poco virulentos. La profilaxis antibiótica pretende mantener altas concentraciones de antibiótico durante toda la intervención para evitar la multiplicación de los gérmenes que contaminan el campo quirúrgico^{4,5}. Particularmente, en cirugía ortopédica y traumatología, está establecido que la administración de una dosis de antibiótico activo frente a la mayor parte de la flora contaminante unos 30 min antes de la intervención, disminuye de forma significativa el riesgo de infección de la herida quirúrgica⁶⁻⁹.

En la práctica clínica, muchas de las intervenciones que incumben extremidades, utilizan el manguito de isquemia o torniquete neumático para evitar el sangrado durante el tiempo operatorio. Con este sistema se consigue un campo quirúrgico exangüe, con lo que se evita la pérdida sanguínea y se facilita la labor del cirujano, aunque también ha generado dudas sobre su efecto negativo respecto a la llegada del antibiótico profiláctico.

El objetivo de este estudio es evaluar si la concentración de antibiótico profiláctico se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) durante toda la intervención de PTR cuando se utiliza el manguito de isquemia.

Material y método

Diseño del estudio

Estudio clínico observacional de 32 pacientes intervenidos en el Hospital Arnau de Vilanova de Lleida de PTR primaria,

por causa artrósica. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el estudio fue evaluado positivamente por el Comité Ético Hospitalario. Los casos fueron recogidos consecutivamente y siempre que no cumplieran algún criterio de exclusión: pacientes alérgicos a la penicilina, pacientes con cirugías previas sobre la rodilla a intervenir y pacientes tratados con otra pauta de antibiótico en los 7 días previos a la cirugía.

Se administró una dosis única de 2 g de cefonicid EFG® por vía intravenosa en la sala de recepción de quirófano. Se aplicó el manguito de isquemia para extremidad inferior en la raíz del miembro a intervenir, colocando un acolchado blando entre la piel y el manguito para prevenir lesiones cutáneas y fijando el manguito con tiras de velcro y venda de gasa. Siempre se realizó el vaciamiento venoso por declive, con elevación de la extremidad durante el tiempo de preparación del campo quirúrgico, momento en el que hinchamos el torniquete, que está conectado a la toma de aire del quirófano y justo antes de iniciar la intervención. La presión del manguito aplicada en todos los casos osciló entre 350-400 mmHg. Se anotó el tiempo de exposición del antibiótico, el tiempo de inicio de la isquemia y de la intervención.

Iniciada la intervención, se recogió una primera muestra de tejido sinovial en el momento de abrir la cápsula articular de la rodilla (M1). Una vez implantada la prótesis y justo antes de cerrar la cápsula articular, se recogió la segunda muestra de tejido sinovial (M2) y se retiró la isquemia al finalizar la intervención. Se anotaron los tiempos de la recogida de cada muestra, así como el tiempo de finalización de la intervención y retirada de la isquemia.

Las muestras se recogieron y manipularon en condiciones de asepsia y fueron pesadas antes de guardarlas congeladas a -80° hasta el momento de su manipulación.

Concentración mínima inhibitoria

Referente a la CMI asociada al cefonicid, en unos estudios^{10,11} se determinó la CMI para el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en 6,3 µg/ml, mientras que en otro trabajo¹² se concluyó que para inhibir el 90% del crecimiento del *S. aureus* era necesario 8 µg/ml de cefonicid.

En este estudio se estableció como referencia el valor de la CMI del cefonicid en 8 µg/ml.

Determinación de la concentración de antibiótico en el tejido sinovial

Para determinar la concentración de antibiótico en las muestras de tejido sinovial se utilizó el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), siguiendo diferentes referencias de la literatura¹³⁻¹⁶. Se utilizó como fase móvil una solución acuosa de acetato amónico (0,385%) y metanol (10%). La separación cromatográfica se realizó en una columna Ultrasphere IP 4,6 mm × 250 mm de 5 µm de tamaño de partícula (Beckmann Coulter®). Con el fin de determinar las condiciones óptimas de detección del cefonicid, se utilizó antibiótico puro, resultando los siguientes parámetros: longitud de onda 265 nm, tiempo de cromatografía de 35 min, flujo de 1,3 ml/min, tiempo de retención del pico entre el minuto 22-28 y el volumen de inyección de las muestras de 10 µl.

En segundo lugar, se utilizaron muestras de tejido sinovial de rodilla obtenidas antes de la administración de antibiótico, a las que se les añadió diferentes dosis de cefonicid conocidas en el momento de procesarlas, denominadas muestras de tejido sinovial estándar, con el objetivo doble de validar la técnica de HPLC para la determinación de cefonicid en tejido sinovial (efectuando las correspondientes pruebas de linealidad, precisión del sistema, reproducibilidad, resistencia y estabilidad de la solución analítica) y también estimar una ecuación de referencia para relacionar las áreas de los picos obtenidos en el cromatograma con las dosis de antibiótico conocidas.

En tercer lugar, se procedió a interpolar las concentraciones de antibiótico en el tejido sinovial de las muestras M1 y M2 de los pacientes a partir de las áreas obtenidas en el cromatograma, utilizando para ello la ecuación estimada. Cada muestra se inyectaba en el HPLC por duplicado, la primera inyección, para obtener el área que corresponde al antibiótico estudiado y la segunda inyección, previa administración de una dosis de cefonicid extra, para comprobar que el pico detectado en la primera inyección correspondía al antibiótico estudiado, al objetivar el aumento de su área (fig. 1 A y B).

Métodos estadísticos

Para la descripción general de la muestra se calcularon los estadísticos descriptivos habituales, utilizando para ello la media $\pm$ desviación típica y el rango, para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas, en porcentajes, para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para estudiar las diferencias del índice de masa corporal (IMC) según sexo y la prueba t de Student y la prueba no paramétrica de Wilcoxon para evaluar si los niveles medios de concentración de antibiótico en tejido sinovial fueron superiores la CMI (8 µg/g) en M1 y en M2. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 18, estableciendo la significación estadística en el 5% ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Respecto a la cohorte estudiada, de los 32 pacientes incluidos, 9 fueron hombres (28%) y 23 mujeres (72%), con una edad media $\pm$ desviación estándar de $71,5 \pm 6,65$ años (rango de 54 a 84). La media de peso de los pacientes fue de $80,43 \pm 11,38$ kg (rango 65 a 125,5), con un IMC medio de $32,55 \pm 4,49$ kg/m² (rango de 23,59 a 45,36). Dos pacientes presentaban normopeso (6%), 6 pacientes sobrepeso (19%), 18 pacientes obesidad leve (56%), 4 obesidad moderada (13%) y 2 pacientes obesidad mórbida (6%). El IMC medio para hombre y mujeres fue 28,55 y 34,11 respectivamente, alcanzando esta diferencia la significación estadística ($p = 0,001$). Veintidós casos correspondieron al lado derecho (69%) y 10 al lado izquierdo (31%). Según el modelo de prótesis implantado, 26 fueron prótesis totales de rodilla press-fit híbridas (81%), 3 prótesis totales estabilizadas posteriores (9,5%) y 3 prótesis rotacional Endo-model (9,5%). La media de los días de ingreso fue $8,1 \pm 2,89$ días (rango de 4 a 19). Siete pacientes siguieron control por el servicio de Hospitalización a Domicilio (22%). La media de tiempo de seguimiento fue de $34,84 \pm 21,75$ meses (rango de 4 a 72). En ningún

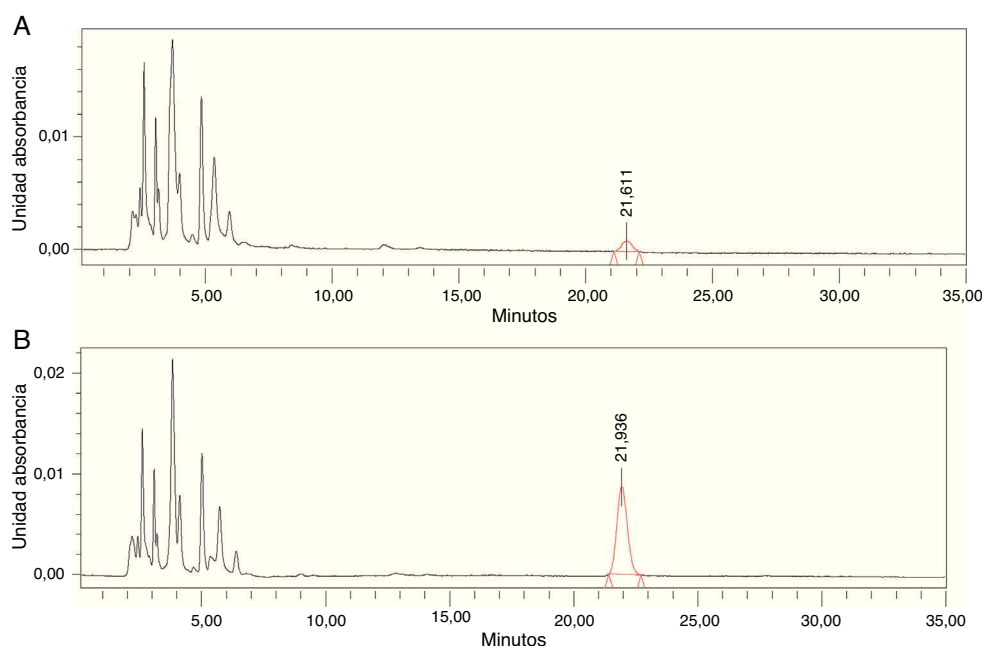


Figura 1 Cromatograma de la muestra de M2 del paciente 16 (A) y cromatograma de la misma muestra a la que se añadió 5 µg de antibiótico (B).

paciente se diagnosticó infección de la prótesis, aguda ni crónica, durante el tiempo de seguimiento en consulta ni en la revisión posterior de las historias clínicas. La media del tiempo de exposición del antibiótico fue de $47,88 \pm 20,84$ min (rango de 13 a 113), el tiempo medio de intervención fue de $93,69 \pm 17,65$ min (rango de 54 a 151) y el tiempo medio de isquemia fue de $96,34 \pm 15,84$ min (rango de 65 a 124). La media de tiempo desde la administración del antibiótico hasta la recogida de la muestra M1 fue de $56,41 \pm 20,41$ min (rango de 22 a 119) y para M2 de $121,5 \pm 23,61$ min (rango de 83 a 192).

Respecto a la validación del método de HPLC para la determinación de cefonicid, los resultados obtenidos indicaron una alta linealidad (coeficiente de determinación $R^2=0,99$), una alta precisión del sistema (coeficiente de variación de las réplicas respecto a la media de 2.76%) y una reproducibilidad aceptable, con unos niveles de dispersión oscilando desde el 4, el 23 y el 34% para concentraciones de antibiótico de 6, 20 y 40 µg/g, respectivamente. La resistencia del método analítico intradía e interdiaria presentó un coeficiente de variación inferior al 4 y al 2%, respectivamente, y la estabilidad de la solución analítica tuvo asociado un coeficiente de variación del 7,46, el 5 y el 3,24% para concentraciones de 10, 16 y 20 µg/g, respectivamente.

El patrón de referencia obtenido con las muestras de tejido sinovial estándar nos permitió extrapolar las áreas obtenidas de las muestras de los pacientes en concentración de antibiótico.

Referente a los resultados de nuestro estudio, en la figura 2 se representan las concentraciones de antibiótico detectadas en las muestras M1 y M2 en el tejido sinovial de los pacientes intervenidos, observándose una clara tendencia de concentraciones más altas en las muestras de M1 frente a las de M2 y un predominio de las concentraciones, en ambos casos, por encima de la CMI. La

tabla 1 muestra los estadísticos descriptivos de la concentración de antibiótico en los momentos analizados. Las concentraciones medias fueron de $23,16 \mu\text{g/g}$ (IC del 95%, 19,19-27,13) y de $15,45 \mu\text{g/g}$ (IC del 95%, 13,20-17,69) en M1 y M2, respectivamente, mostrándose superiores a la CMI de cefonicid, establecida en $8 \mu\text{g/g}$, alcanzando ampliamente estos resultados la significación estadística ($p < 0,00001$ para ambas concentraciones). Además, los niveles de antibiótico observados en M1 son significativamente superiores a los observados en M2 ($p = 0,00002$).

En relación con los niveles de antibiótico en las muestras de M1 y M2 y las diferentes variables clínicas y experimentales estudiadas, no se hallaron asociaciones estadísticamente significativa para las variables tiempo de aplicación de la isquemia, tiempo de exposición del antibiótico, tiempo de recogida de la muestra M1, tiempo de recogida de la muestra M2, tiempo de duración de la intervención, edad, peso de los pacientes, días de ingreso y tiempo de seguimiento en consultas externas. Tampoco se constataron diferencias significativas al analizar los diferentes niveles de antibiótico según el IMC categorizado (normopeso, sobrepeso, obesidad leve, obesidad moderada y obesidad mórbida).

Discusión

La implicación clínica directa más relevante de este estudio, eminentemente observacional, es la validación de la profilaxis antibiótica administrada antes de la cirugía y la demostración que los niveles de antibiótico se mantienen durante toda la intervención por encima de la CMI cuando se aplica el manguito de isquemia.

Respecto a otros artículos publicados sobre la detección de cefonicid en tejidos, el más parecido a nuestro estudio en dosis, vía de administración y método de detección

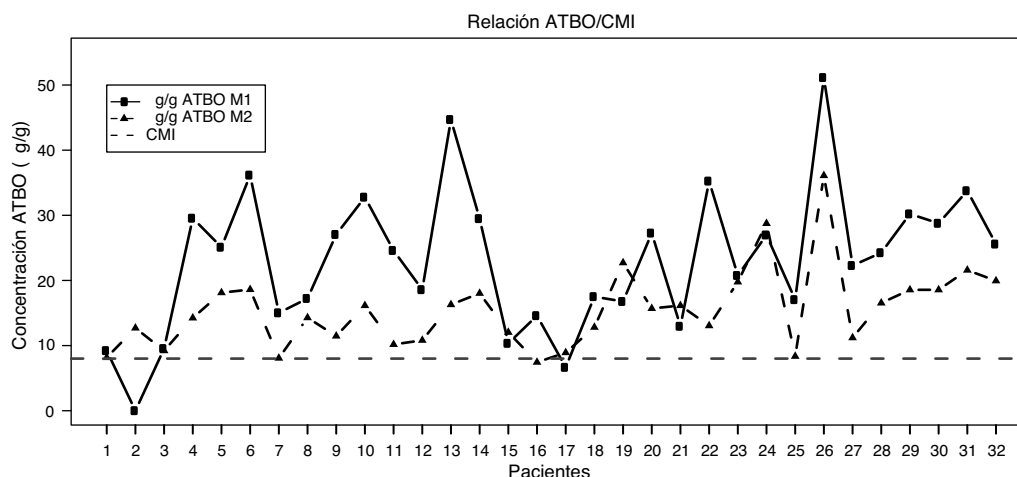


Figura 2 Representación gráfica de los valores individuales de antibiótico de los momentos M1 y M2 respecto a la CMI.

de antibiótico es el estudio de Nightingale et al.¹³ pero difiere en el tejido estudiado (hueso de la cabeza femoral en pacientes intervenidos de prótesis total de cadera), constatándose que las concentraciones medias de cefonid detectadas (18,7 $\mu\text{g/g}$) son similares a las detectadas en nuestro estudio. También revisamos diferentes investigaciones médicas que han estudiado el efecto de la aplicación del torniquete sobre la acción antibiótica profiláctica, observándose cierta controversia en los resultados publicados. En ningún caso encontramos la profilaxis antibiótica con cefonid, pero nos ayuda a examinar en que se fundamentan al extraer las conclusiones. En 3 estudios¹⁷⁻¹⁹ determinan el efecto de la isquemia sobre la profilaxis antibiótica a partir de la presencia de infección postoperatoria, encontrando en 2 estudios^{17,19}, más incidencia de infección en el grupo con isquemia, si bien en ninguno de estos estudios se determina la concentración de antibiótico en el tejido. Otros trabajos comparan pacientes intervenidos de PTR con prótesis de cadera²⁰⁻²², relacionando la concentración de antibiótico en los tejidos en función del tiempo desde la administración del antibiótico, obteniendo conclusiones respecto a su concentración con tiempos alrededor de los 90 min desde su administración, creemos que este tiempo no corresponde exactamente a la última etapa de la intervención, que según nuestro juicio es la forma más objetiva para determinar si la isquemia interfiere en la posibilidad de reducir la concentración de antibiótico que sobre todo será más evidente al final de la intervención.

Respecto a la concentración de antibiótico necesaria para prevenir la infección durante la intervención, se encuentran diferentes criterios en la literatura, estableciéndose una concentración de antibiótico requerida igual o superior a la CMI^{7,23,24}, el doble²², o bien hasta 4 veces la CMI²⁵. En este sentido, nosotros también defendemos que la concentración de antibiótico necesaria para evitar la infección es la que iguala o supera la CMI, ya que si aplicamos la premisa de requerir el doble de la CMI en tejido sinovial, en nuestro estudio, obtendríamos 8 casos de muestras de M1 con concentración insuficiente de antibiótico y 16 casos en M2, siendo el riesgo muy elevado como para no encontrar ningún caso de infección.

Destacamos el caso del paciente 2, donde no se detectó antibiótico en la muestra de M1 y 13 mg/g en la muestra M2. Este paciente además coincide con un tiempo de exposición del antibiótico de 13 min. El hecho de que en la muestra de M1 no se detectara antibiótico puede ser explicado bien por un tiempo de exposición muy bajo o bien por un error del cromatógrafo. En la mayoría de los pacientes estudiados, se ha detectado una disminución de los niveles de antibiótico al final de la intervención (M2) respecto al inicio; consideramos que es debido al cese del aporte sanguíneo al aplicar la isquemia y la consecuente metabolización del antibiótico. De todos modos, la concentración detectada al final de la intervención es superior a la CMI, con lo que consideramos que se alcanza un nivel de protección frente a la infección clínicamente adecuado.

Tabla 1 Estadísticos descriptivos para los valores antibióticos de M1 y M2: tamaño muestra (N), mínimo y máximo (Mín, Máx), media y desviación estándar (SD). Intervalos de confianza (IC) al 95%. Resultados de la prueba paramétrica t de Student: estadístico t, grados de libertad (gl) y p valor, y para la prueba no paramétrica de Wilcoxon: estadístico V y p valor. Pruebas estadísticas unilaterales para evaluar las diferencias de los valores medios respecto de la CIM de 8 $\mu\text{g/g}$

	N	Rango					T-test			Test Wilcoxon	
		Mín	Máx	Media	DE	IC del 95%	H0:media $\leq$ 8			V	p valor
							t	gl	p valor		
M1	32	0	51,14	23,16	11,00	19,19-27,13	7,79	31	< 0,00001	518	< 0,00001
M2	32	7,44	36,09	15,45	6,22	13,20-17,69	6,77	31	< 0,00001	524	< 0,00001

Como limitaciones del estudio cabe señalar que, aunque el tamaño de la muestra estudiada es claramente suficiente para evaluar la hipótesis principal, para el análisis estratificado según diferentes variables clínicas y experimentales, la potencia estadística es pobre.

Si bien es cierto que los resultados obtenidos no son extrapolables a un marco clínico general, también lo es que nuestra práctica clínica es la habitual en la implantación de una PTR. De esta forma, los resultados obtenidos aportan una visión general para este tipo de intervenciones y pueden ser una referencia para otro tipo de intervenciones donde se utilice el manguito de isquemia. En cualquier caso, los resultados de este estudio demuestran que la isquemia no compromete los niveles del antibiótico profiláctico.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia IV.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos están conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores se responsabilizan de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes protegiendo su identidad tanto en la redacción del artículo como en las imágenes mostradas.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido ayuda económica de ningún estamento público ni privado para realizar el trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares. *Rev Esp Quimioter.* 2003;16:467-78.
2. Segreti J. Prosthetic Joint Infections. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2000;2:200-7.
3. Fernández JJ, Forcada P, Prats L, Dealbert A, Mas J, Garriga M. Profilaxis y tratamiento de las artroplastias infectadas. *Rev Ortop Traumatol.* 2004;48 Supl. 1:41-4.
4. Strachan Kerankova I. Antibioticoterapia profiláctica perioperatoria. *Acta Med.* 1998;8:105-9.
5. Mensa J, Martínez JA. Bases de la profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. *Med Clin (Barc).* 1997;109 Supl. 1:25-30.
6. Prokuski L. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;7:305-15.
7. Deacon JS, Wertheimer SJ, Washington JA. Antibiotic prophylaxis and tourniquet application in podiatric surgery. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35:344-9.
8. Bannister GC, Auchincloss JM, Johnson DP, Newman JH. The timing of tourniquet application in relation to prophylactic antibiotic administration. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;70:322-4.
9. Azanza JR, Caballero E, Sádaba B, García-Quetglas E. Profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica y traumatología. *Rev Ortop Traumatol.* 2000;4:484-93.
10. Actor P, Uri JV, Zajac I, Guarini JR, Phillips L, Pitkin DH, et al. SK&F 75073, new parenteral broad-spectrum cephalosporin with high and prolonged serum levels. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13:784-90.
11. Actor P. In vitro experience with cefonicid. *Rev Infect Dis.* 1984;6:783-90.
12. Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. Evaluation of the cefonicid disk test criteria, including disk quality control guidelines. *J Clin Microbiol.* 1983;17:232-9.
13. Nightingale CH, Quintiliani R, Dudley MN, Gough P, Hickingbottom M, Jordan NS, et al. Tissue penetration and half-life of cefonicid. *Rev Infect Dis.* 1984;6:821-8.
14. Fourtillan JB, Leroy A, Lefebvre MA, Humbert G, Fillastre JP, Reumont G, et al. Cross-over study of the pharmacokinetics of cefonicid administered intravenously or intramuscularly to healthy adult humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1985;10:225-30.
15. Fillastre JP, Fourtillan JB, Leroy A, Ramis N, Lefebvre MA, Reumont G, et al. Pharmacokinetics of cefonicid in uraemic patients. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18:203-11.
16. Brendel E, Zschunke M, Meineke I. High-performance liquid chromatographic determination of cefonicid in human plasma and urine. *J Chromatogr A.* 1985;339:359-65.
17. Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:250-3.
18. Wakankar HM, Nicholl JE, Koka R, D'Arcy JC. The tourniquet in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:30-3.
19. Tooru N, Hidekazu T, Junji Y, Shin'ya M, Shoichi N, Shin'ichi Y. Effect of tourniquet on risk of early infection after total knee arthroplasty. *Japanese Journal of Rheumatism and Joint Surgery.* 2002;21(3/4):241-4.
20. Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:3486-94.
21. Williams DN, Gustilo RB, Beverly R, Kind AC. Bone and serum concentrations of five cephalosporin drugs. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;179:254-65.
22. Cunha BA, Gossling HR, Pasternak HS, Nightingale CH, Quintiliani R. Penetration of cephalosporins into bone. *Infection.* 1984;12:80-4.
23. Bergamini TM, Polk HC. The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. *J Antimicrob Chemother.* 1989;23:301-13.
24. Barriere SL, Hatheway GJ, Gambertoglio JG, Lin ET, Conte JE. Pharmacokinetics of cefonicid, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21:935-8.
25. Quintiliani R, Nightingale C. Principles of antibiotic usage. *Clin Orthop.* 1984;190:50-64.