

Profilaxis antimicrobiana en cirugía ortopédica:

Cefazolina VS Cefadroxilo I.V.

Antimicrobial prophylaxis in orthopedic surgery: Cefazolina VS Cefadroxilo IV

Pérez Alcibíades¹; Velásquez Guillermo²; Cheng Carmen³; Paiva Rafael⁴; Grieko Francisco⁵; González Yibirín María⁶

¹Hospital Dr. José Gregorio Hernández (Los Magallanes de Catia), Caracas Venezuela; ²⁻³Clínica Popular El Espinal, Porlamar, Estado Nueva Esparta, Venezuela; ⁴Clínica Vista Alegre, Caracas, Venezuela; ⁵Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela; ⁶Laboratorios Leti, Guarenas, Estado Miranda, Venezuela.

Recibido: 06/02/0011

Aceptado: 16/09/2011

Resumen

Antecedentes: Toda intervención quirúrgica está expuesta a infectarse. La necesidad de profilaxis antimicrobiana en cirugía ortopédica para casos quirúrgicos agudos o electivos de cirugías limpias ha sido establecida como procedimiento de rutina. En Cirugía Ortopédica y Traumatología cuando se requiere el uso de implantes metálicos con el fin de realizar osteosíntesis o sustitución de las superficies articulares, aumenta el riesgo de infección, por tratarse de materiales extraños que son introducidos en el organismo. En estos casos la antibióticoterapia preventiva es de primordial importancia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de profilaxis antimicrobiana, multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, comparativo de grupos paralelos, con el fin de evaluar la eficacia de Cefadroxilo I.V. Vs. Cefazolina I.V. como antibióticos profilácticos mediante la determinación del número de pacientes infectados en cirugía de fracturas cerradas en las cuales se colocó material de síntesis.

Resultados: Se completaron 58 pacientes, 34 en el grupo de cefadroxilo y 24 en el grupo de cefazolina, al inicio los grupos fueron similares en cuanto a edad, sexo, tipo de fractura, tiempo de intervención, tiempo entre la fractura y la intervención.

Más pacientes en el grupo de cefadroxilo tenían el tiempo máximo autorizado entre la fractura y la intervención (p: 0,07).

Se presentó en el grupo de cefadroxilo una infección de la herida operatoria y un caso de eritema leve que cedió con tratamiento oral con cefadroxilo, sin diferencias entre los grupos.

Hubo tres casos de eventos adversos, reacción anafiláctica a las 48 horas en el grupo de cefazolina que ameritó finalización de protocolo y hematoma en miembro inferior derecho y, en el grupo de cefadroxilo, una elevación discreta de enzimas hepáticas.

Conclusiones: La respuesta terapéutica de profilaxis antimicrobiana no mostró diferencia entre los grupos. El cefadroxilo es tan eficaz como la cefazolina para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con fracturas que ameritan colocación de material de síntesis.

Palabras clave: Cefadroxilo, cefazolina, profilaxis antimicrobiana en cirugía.

Summary

Background: Any operation is exposed to infection. The need for antimicrobial prophylaxis in orthopedic surgery for acute or elective surgical cases of clean surgery is established as a routine procedure. Orthopedic Surgery when required the use of metallic implants in order to perform internal fixation or replacement of the articular surfaces, increases the risk of infection because they are foreign materials are introduced into the body. In these cases, preventive antibiotic therapy is very important.

Materials and methods: We performed a study of antimicrobial prophylaxis multicenter, randomized, prospective, dou-

ble-blind, parallel group comparison in order to evaluate the effectiveness of Cefadroxil IV vs. Cefazolin I.V. as prophylactic antibiotics by determining the number of infected patients after fracture surgery in which synthetic material was placed.

Results: Fifty eighth patients were completed, 34 in the cefadroxil group and 24 in the cefazolin group, at the beginning the groups were similar in age, sex, fracture type, operative time, time between fracture and surgery.

More patients in the cefadroxil group had the maximum allowable time between the fracture and surgery. (P: 0.07).

In the cefadroxil group we found a wound infection and one case of mild erythema which resolved with oral treatment with cefadroxil, without differences between groups.

There were three cases of adverse events, anaphylactic reaction to cefazolin at 48 h in the group that required finalization of protocol and hematoma in right leg and in the cefadroxil group, a moderate increase in liver enzymes.

Conclusions: The therapeutic response of antimicrobial prophylaxis showed no difference between groups. Cefadroxil is as effective as cefazolin for antimicrobial prophylaxis in patients with fractures that warrant placement of synthetic material.

Keywords: Cefadroxil, cefazolin, antimicrobial prophylaxis in surgery.

Marco Teórico: La necesidad de profilaxis antibiótica en cirugía ortopédica para casos quirúrgicos agudos o electivas de cirugías limpias ha sido establecida como procedimiento de rutina, con el fin de evitar las catastróficas complicaciones derivadas de la infección peri o post operatoria^{1,2}.

Toda intervención quirúrgica está expuesta a contraer infecciones, los microorganismos pueden invadir el foco de fractura desde la vía hematogena, respiratoria alta, infección del tracto urinario o por inoculación directa de la herida. Existen factores locales, a nivel de la incisión, que influyen en el proceso infeccioso. Desplaces en 1998 observó que, cuando se sutura una piel de cobayo, el inóculo necesario, staphylococcus aureus, para provocar una infección es de 10^2 , mientras que cuando no existe sutura el inóculo necesario es de 10^6 ³. Otros factores que influyen en la contaminación por bacterias son: el momento en el cual se administra el antibiótico, el tipo de intervención y la duración de ésta.

En Cirugía Ortopédica y Traumatología se requieren el uso de implantes metálicos con el fin de realizar osteosíntesis o sustitución de las superficies articulares, lo cual aumenta el riesgo de infección, por tratarse de materiales extraños que son introducidos en el organismo. En estos casos la antibióticoterapia preventiva es de primordial importancia.

En un estudio realizado en 1.992 por Classen y colaboradores⁴, donde se evaluó la relación entre infección post operatoria y tiempo de administración de la profilaxis, se encontró de 1.708 pacientes que recibieron antibióticos preoperatoriamente, 0,6% desarrollaron infección. De 282 que lo recibieron peri-operatoriamente 1.4% RR 2.4 (IC 95% 0.9-7.9). De 488 pacientes que lo recibieron post-operatoriamente 3.3% RR 5.8 (IC 95%; 2.6 - 12.3). Concluyendo que la administración del antibiótico 2 horas antes del proceso quirúrgico, reduce riesgo de infección. En este estudio el 11% de estos procedimientos fueron traumatológicos⁴.

El antibiótico debe estar presente en el tejido antes de producirse la contaminación y debe encontrarse en el sitio operatorio de 2 – 3 veces la CMI 90 para las principales bacterias responsables de la infección. Cuando se implanta material

extraño, es probable que las concentraciones efectivas necesarias sean superiores.

En las fracturas cerradas en las cuales es necesario aplicar algún proceso de síntesis, la incidencia de infección ósea oscila entre 1 – 7%^{5,6,7}.

En los países industrializados se han hecho avances en el control de la infección con la realización de evaluaciones tempranas con: temperatura corporal, contaje y fórmula blanca, VSG, los cuales son parámetros clínicos útiles para un diagnóstico temprano.

La selección del antibiótico a usar como profiláctico depende del tipo de bacteria presente, de la sensibilidad de la misma al antibiótico, de la dosis requerida, de la vía de administración y de la efectividad de la droga.

Las cefalosporinas de 1^{ra} generación, así como otros antibióticos contra el staphylococcus han sido las drogas utilizadas con más frecuencia en profilaxis quirúrgica. En estos casos, la profilaxis tendrá como finalidad atacar la flora cutánea gram positiva.

Las cefalosporinas de 1^{ra} generación son consideradas hoy como los medicamentos de elección en la profilaxis quirúrgica en el área de cirugía ortopédica; especialmente la cefazolina, la cual se encuentra incluida en la mayoría de los esquemas de profilaxis quirúrgica en cirugía ortopédica en Venezuela y en el mundo.

El cefadroxilo es una cefalosporina de primera generación con un espectro de actividad antibacteriana y tiempo de vida media similar a la cefazolina.

El hecho de contar en Venezuela con un cefadroxilo para administración parenteral (I.V., I.M.) nos permite su uso como profiláctico en cirugía ortopédica.

En vista de esto realizamos este estudio a fin de demostrar que ambos productos son por lo menos similares para prevenir los procesos infecciosos por contaminación de la herida operatoria en pacientes con cirugía ortopédica.

En un estudio realizado en pacientes con fractura de femoral sub o intratrocantería con administración de dosis 1 g dos horas antes de la intervención, se encontraron concentraciones de cefadroxilo al comienzo de la cirugía en la zona operatoria superiores a 4 ml/ m, o sea, superiores a la CIM-90 para cepas de S. aureus y epidermidis en el 87% de los pacientes y al final de la intervención los niveles de CIM-90 se encontraron en un 93% de los pacientes¹⁰. Con el uso intravenoso podemos de manera más cómoda utilizar el cefadroxilo como antibiótico profiláctico en este tipo de cirugía.

El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad del cefadroxilo I.V. Vs. la cefazolina tradicionalmente utilizada como antibiótico profiláctico en este tipo de intervención en pacientes con fracturas cerradas en las cuales se hace necesario la aplicación de un proceso de síntesis.

La dosis usual de cefazolina es de 1g antes de la operación seguido de 1g cada 8 horas durante 24 horas.

Este ritmo de administración corresponde a intervalos 4 veces la vida media del fármaco.

Como la vida media del cefadroxilo es de 1.9 h⁹ consideramos que se puede colocar al mismo ritmo de la cefazolina 1 g, 30 minutos antes del acto operatorio y luego una dosis de 1 g cada 8 horas^{12,13}.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, de profilaxis, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, comparativo de grupos paralelos, con el fin de evaluar la eficacia de Cefadroxilo I.V. Vs. Cefazolina I.V. como antibióticos profilácticos mediante la determinación del número de pacientes infectados en cirugía ortopédica con material de síntesis.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y 80 años, con indicación de inserción de un dispositivo metálico para fijación ósea después de fractura cerrada, y que pudiese ser intervenido en un plazo igual o menor a 8 días.

No se aceptaron pacientes con: alergia sospechada o conocida a las penicilinas o cefalosporinas, pacientes que hubiesen recibido terapia inmunosupresora o antibiótico en las 2 semanas previas a la intervención, fracturas abiertas, pacientes con historia de infección reciente, pacientes con necesidad de otra intervención simultánea aparte de la síntesis ósea, necesidad de realizar síntesis en dos zonas diferentes, IMC mayor de 30, diabéticos descompensados, fracturas patológicas, pacientes con alergia al Yodo, embarazadas o lactantes, mujeres en edad fértil sin prueba de embarazo negativa, enfermedad Hepática u ósea.

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión y que firmaron el Consentimiento Escrito Informado, se le suministró el medicamento I.V. 30 minutos antes de la incisión y antes de la colocación del torniquete.

El área operatoria fue lavada con solución jabonosa de yodopovinil pirrolidona y luego secada para colocar yodopovinil pirrolidona en solución.

Luego se continuó con una dosis I.V. de Cefadroxilo o Cefazolina cada 8 horas por 24 horas.

Para este estudio se definió como infección:

1. Infección definitiva: drenaje de material purulento por la herida.
2. Infección probable:
 - 2.1. Signos focales de inflamación; cultivos positivos recurrentes por el mismo organismo.
 - 2.2. Elevación de la cuenta leucocitaria $> 10.000 \times \text{mm}^3$ en ausencia de otra causa explicativa.
 - 2.3. Temperatura corporal igual o mayor a 38.5°C

3. Infección urinaria: cultivos positivos > 100.000 colonias

4. Neumonía: Infiltrado a los Rx de tórax.

Variables de efectividad:

1. Presencia o no de infección.
2. El estado local de síntomas: dolor, calor, rubor, edema, secreción y adenopatías mediante la siguiente escala:
Ausente = 0 Leve = 1 moderado = 2 severo = 3
A los tiempos 0 – 48 horas; 8 – 28 días.
3. Control de temperatura: A los tiempos: 0 horas, 48 horas, 8 días, 28 días.
4. Hematología completa, VSG: A los tiempos: 0 horas, 48 h, 8 días, 28 días.
5. Rx control: 28 días para evaluar algún posible signo de osteomielitis.

Ante cualquier signo respiratorio o estado febril se practicó Rx de tórax postero-anterior.

Variables de inocuidad:

- Registro interrogado de efectos adversos.
- Control: hematología completa, química sanguínea y orinas al inicio y al final del tratamiento.
- Se registró el tiempo operatorio, las complicaciones operatorias y tipo de anestesia.

Análisis estadístico:

La variable porcentaje de pacientes infectados fue analizada mediante prueba de Chi cuadrado, las variables antropométricas, leucocitosis y temperatura corporal fueron evaluados mediante T de Student, las variables de score de síntomas mediante test no paramétrico de Wilcoxon (intragrupos) y Mann Whitney (entre grupos).

Resultados

Se analizaron un total de 58 pacientes, 34 en el grupo de cefadroxilo y 24 en el grupo de cefazolina, considerándose una muestra suficiente, con la limitante de que muchos pacientes no se ingresaron al estudio por la dificultad de cumplir con el criterio de intervención posible en un lapso menor o igual a 8 días de la ocurrencia de la fractura, hallazgo que encontramos frecuente en los centros de atención pública. Otra limitante para la inclusión de pacientes a destacar, fue el uso de más de un antimicrobiano como agente profiláctico por parte de algunos médicos a pesar de no constituirse como recomendación en los protocolos de este tipo de lesiones.

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, tipo de intervención (cuenta o no cuenta), tiempo antes de la intervención, duración de la intervención y tipo de fractura. Más pacientes en el grupo de cefadroxilo tenían el tiempo máximo autorizado (8 días) entre la fractura y la intervención ($p: 0,07$). Las fracturas más frecuentes fueron de tibia, peroné y metacarpianos.

Tabla N° 1: Descripción de los pacientes			
	Cefadroxilo	Cefazolina	
N° 58	34	24	P
Edad años	33.56±12.86	29.46±11.15	0.2
Sexo M/F	27/7	22/2	0.36
Diagnóstico Principal			
Fractura de Tibia/Peroné	5/3	2/2	
Húmero	2	0	
Rótula	1	1	
Metacarpianos	7	8	
Clavícula	3	2	
Cubito	1	1	
Tobillo	8	5	
Metatarsiano	1	1	
Radio	3	2	
Diagnóstico Secundario			
	HTA, Acondroplasia	Tumor óseo fémur derecho	
	Trastornos craneoencefálico	Traumatismo de rodilla, hombro derecho	
Antecedentes			
	HTA	No	
	Prolapso rectal		
Intervención			
Cruenta	16	17	
Cerradas	18	7	
Días antes de la intervención			
	4.36 ±2.54	3.48±2	0.26
Pacientes con 8 días			
	4	0	0.07
Duración de la intervención (h)			
	1.32 ± 2.84	1.12±0.4	0.38
Drogas postoperatoria			
Ketoprofeno	82 %	75 %	

Tabla N° 2: Evolución de las variables evaluadas				
Tiempo	0	24 h	8 d	28/30 d
Temperatura				
Cefadroxilo	37.14 +/- 0.45	37.27 +/- 0.41	37.25 +/- 0.52	37.125 +/- 0.30
Cefazolina	37.14 +/- 0.578	37.27 +/- 0.45	37.09 +/- 0.38	37.14 +/- 0.32
P	0.18	0.49	0.97	1.00
Glóbulos Blancos				
Cefadroxilo	9460.88 +/- 2561.69	9316.67 +/- 3605.36	8055.49 +/- 3213.87	7201.88 +/- 1968.38
Cefazolina	9268.421+/-1886.88	8281.579+/-2862.09	8421.053 +/- 2843.17	8294.737+/-2807.72
P	0.91	0.80	0.90	0.24
Dolor				
Cefadroxilo		1.735 +/- 0.85	0.848 +/- 0.78	0.531 +/- 0.61
Cefazolina		1.526 +/- 0.728	0.632 +/- 0.583	0.316 +/- 0.647
P		0.28	0.18	0.32
Calor				
Cefadroxilo		0.618 +/- 0.69	0.636 +/- 0.77	0.188 +/- 0.46
Cefazolina		0.526 +/- 0.662	0.211 +/- 0.388	0.105 +/- 0.288
P		0.28	0.30	0.74
Rubor				
Cefadroxilo		0.697 +/- 0.83	0.576 +/- 0.65	0.188 +/- 0.46
Cefazolina		0.421 +/- 0.658	0.263 +/- 0.422	0.053 +/- 0.209
P		0.30	0.30	0.78
Edema				
Cefadroxilo		1.176 +/- 0.75	0.667 +/- 0.68	0.344 +/- 0.47
Cefazolina		0.895 +/- 0.767	0.579 +/- 0.662	0.316 +/- 0.487
P		0.62	0.80	0.74
Secreción				
Cefadroxilo		0.294 +/- 0.52	0.212 +/- 0.48	0.031 +/- 0.17
Cefazolina		0.105 +/- 0.288	0.053 +/- 0.209	0.053 +/- 0.209
P		0.57	0.70	0.97
Adenopatías				
Cefadroxilo		0.088 +/- 0.28	0.061 +/- 0.24	0.031 +/- 0.17
Cefazolina		0.00 +/- 0.00	0.053 +/- 0.209	0.00 +/- 0.00
P		0.86	0.91	0.97
Totales				
Cefadroxilo		4.608734 +/- 3.91803	3 +/- 3.6	1.3 +/- 2.3
Cefazolina		3.474 +/- 2.322	1.789 +/- 1.792	0.842 +/- 1.167
P		0.49	0.27	0.62

La evolución de las variables fue similar en ambos grupos

Un solo paciente en el grupo de cefadroxilo presentó un proceso infeccioso en el área operatoria que ameritó limpieza y se retiró del protocolo como fracaso.

Un segundo paciente desarrolló eritema que cedió con la continuación del tratamiento con cefadroxilo vía oral.

Se presentaron tres efectos adversos: un hematoma en el miembro inferior y reacción anafiláctica que ameritó la suspensión del medicamento en el grupo de cefazolina y una elevación leve de las enzimas hepáticas que cedió espontáneamente en el grupo de cefadroxilo.

Discusión

La selección del antibiótico a usar como profiláctico depende del tipo de bacteria presente, de la sensibilidad de la misma al antibiótico, de la dosis requerida, de la vía de administración y de la efectividad de la droga.

En profilaxis quirúrgica limpia, lo importante es la sensibilidad y los niveles del antibiótico para los gérmenes más frecuentes en piel, ya que es el sitio por donde se contamina el resto de los tejidos⁷. Es esta condición y no la cinética en el hueso lo que determina la selección de los antibióticos profilácticos.

Sin embargo, tenemos estudios que demuestran que después de una dosis oral de cefadroxilo de 500 mg, los picos en

la Cmax ocurren al mismo tiempo de 3 horas en suero 12,92 mcg/ml, en cápsula 6,5 mcg/g y hueso mandibular 2,67 mcg/g. Lo que indica que la concentración en hueso es aproximadamente el 20% de la obtenida en plasma⁸.

En la revisión del Conchrame publicada en el año 2003, después de evaluar 8.307 pacientes con fracturas de caderas o de huesos largos que ameritaron síntesis, incluidos en 22 estudios clínicos, encontraron que la administración de una dosis única de antibiótico reduce significativamente la infección profunda RR 0.4 IC95% (0.24- 0.67) así como las infecciones superficiales, las infecciones urinarias y respiratorias⁹.

Las cefalosporinas de primera generación, así como las penicilinas antiestafilococo han sido las drogas utilizadas con más frecuencia.

En un informe de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas se recomienda para cirugía limpia con material de fijación permanente, la profilaxis con cefazolina, y en nuestro país es el antibiótico más utilizado en profilaxis quirúrgica a la dosis de 1 gramo media hora antes del inicio de la intervención, para luego administrar 1 gramo cada 8 horas (Experiencia personal de los especialistas investigadores)⁷.

El estudio de Nungu del año 1995¹⁰, demuestra que una dosis de 1 g de cefadroxilo previo a la intervención y 1 g 12 horas después de la intervención, en 559 pacientes con cirugía post-fractura trocantérica fue similar a una dosis de cefuroxima de 0.75 g al tiempo de anestesia y dos dosis adicionales en un intervalo de cada 8 horas durante 24 h., para realizar una adecuada prevención antimicrobiana.

Un paciente del grupo de Cefadroxilo presentó infección superficial 2 semanas después de la cirugía sin infecciones profundas.

En el grupo de cefuroxima 6 pacientes se infectaron, de los cuales uno presentó una infección profunda.

Estos resultados indican por un lado que la cefazolina es actualmente la droga usada y recomendada para prevención antimicrobiana en cirugía ortopédica y que el cefadroxilo oral ha demostrado buena efectividad como profiláctico en este tipo de cirugía.

¿Cuándo, a que dosis y por cuánto tiempo?

El antibiótico debe estar presente en el tejido antes de producirse la contaminación y debe encontrarse en el sitio operatorio de 2 – 3 veces la CIM 90 para las principales bacterias responsables de la infección. Cuando se implanta material extraño, es probable que las concentraciones efectivas necesarias sean superiores.

En el estudio de Nungu, realizado en pacientes con fractura femoral sub o intratrocanterea con administración de dosis de cefadroxilo 1 gramo vía oral, dos (2) horas antes de la intervención y 1 gramo doce (12) horas después de la primera dosis, se encontraron concentraciones de cefadroxilo al comienzo de la cirugía en la zona operatoria superiores a 4 mL o sea superiores a la CIM-90 para cepas de *S. aureus* y epidermidis en el 87% de los pacientes y al final de la inter-

vencción los niveles de CIM-90 por encima de la CIM -90 se encontraron en un 93% de los pacientes¹⁰. Con el uso intravenoso podemos de manera más cómoda utilizar el cefadroxilo como antibiótico profiláctico en este tipo de cirugía.

Según las recomendaciones para el uso profiláctico de antibióticos preoperatorios de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, indican que es admisible el usar los betalactámicos en profilaxis quirúrgica dentro de un intervalo de dosis aproximado del doble de la vida media⁷.

El tiempo de residencia media del cefadroxilo es de 3.823+/-0.48 mg/mL, lo que indica que puede suministrarse cada 8 horas¹¹.

El cefadroxilo de manera similar a la cefazolina es una cefalosporina de primera generación, con un espectro de actividad antimicrobiana similar con vidas medias similares, el único problema es que la presentación comercial en forma parenteral solamente existe en Venezuela.

En este reporte se presentan los resultados finales del total de 58 pacientes estudiados donde se observó un caso de infección leve en el grupo tratado con cefadroxilo, en un paciente intervenido 8 días después de la fractura, cuando ya probablemente los gérmenes que causaron la infección eran más hospitalarios que a los cuales se dirige la antibioticoterapia de prevención y un caso en el mismo grupo de eritema leve que cedió con tratamiento vía oral; con una incidencia similar a la reportada en la literatura para prevención quirúrgica y sin diferencia estadística entre los grupos.

Bibliografía

1. Anderson SD; Court-Brown CM. The incidence, results of treatment, and causes of tibial osteomyelitis after reamed intramedullary nailing. Program and abstracts of the 18th Annual Meeting of the Orthopaedic Trauma Association. 2002; Abstract 44.
2. Antibiotic prophylaxis surgery. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2000. pp.1-7.
3. Desplaces N. Antibioprophylaxie en chirurgie osseuse. 1998; Tiresias; 41-54.
4. Classen D; C Evans; Scott R.; Pestotnik S. L.; et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical – wound infection. The New England Journal of Medicine. 1992; Jan 30; 326 (5):281-6.
5. Mini E., Grassi F., Cherubino P., Nobili S., Periti P. Preliminary results of a survey of the use of antimicrobial agents as Prophylaxis in orthopedic surgery. J Chemother. 2001. 1(1):73-9.
6. Babcock HM, Carroll C., Matava M., L'Ecuyer P., Fraser V. Surgical site infections after arthroscopy: Outbreak Investigation and case control study. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 2003;19(2):172-181.
7. Cisneros J.M., Mensa J., Rodríguez J. Trilla A., Cainzos M. Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (G.E.I.H.) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2002; 20(7):335-40.
8. Akimoto Y., Komiya M., Kaneko K, Fujii A. Cefadroxil concentrations in human serum, gingiva and mandibular bone following a single oral administration. Oral Maxillofac Surg. 1994. 52(4):397-400.
9. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. The Cochrane Library, Issue 3; Oxford: Software Ltd. All rights reserved. 2003.
10. Nungu K.S, Olerud C., Rehnberg L., et al. Prophylaxis with oral cefadroxil versus intravenous cefuroxime in trochanteric fracture surgery. A clinical multicentre study. Arch. Orthop. Trauma Surg. 1995. 114:303-307.
11. Dellamonica P., Garraffo R., Etesse-Carsenti H., Bernard E., Mondain V. Pharmacokinetic and bacteriological study of cefadroxil salicylate and josamycin-salicylate drug regimens. Int. J. Clin. Pharm. Res. 1993; 13 (1) 11 - 20.
12. Garrigues T.M.; Martin U.; Peris-Ribera J.E. and Prescott, L.F. Dose-dependent Cefadroxilo absorption and elimination in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991, (41):179-183.
13. Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins a review. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1990. 26 Suppl E: 13-20.