

Antibióticos Profilácticos en Cirugía Ortopédica

Doctores: GERMAN CARRILLO ARANGO y MAURICIO MORALES GONZALEZ, Centro Médico de Los Andes

RESUMEN

Una de las mayores complicaciones que puede enfrentar un Ortopedista es la infección, siendo esta una causa de morbilidad importante en la especialidad.

Con el incremento del trauma, de los procedimientos para cirugías reconstructivas y de columna, los riesgos de infección quirúrgica han aumentado. Es por esto que el cirujano ortopedista actual, debe estar familiarizado con el uso adecuado de los antibióticos.

Este artículo pretende hacer una revisión sobre la situación actual de la antibioticoterapia profiláctica en ortopedia, sus indicaciones, beneficios y controversias.

GENERALIDADES

La utilización de antibióticos como profilaxis para prevenir la infección, ha estado sujeta a gran controversia. Ellis en la década de los cuarenta fue el primer ortopedista en emplear la penicilina con la idea de prevenir la infección⁶. En su artículo clásico sobre el uso de esta droga en cirugía ortopédica, manifiesta que una de las grandes ventajas de la penicilina es la prevención de la infección en cirugía reparadora de lesiones tendinosas. Finland en 1960 concluyó que debido a los efectos colaterales, a la ineffectividad y al temor del surgimiento de una flora microbiana resistente, la utilización de los antibióticos profilácticos era innecesaria³⁰. Sin embargo a partir de 1960, Burke³⁰ con sus estudios experimentales en animales, demostró que la profilaxis sí era efectiva cuando se administraba en forma adecuada. En su experimento en curfies administró penicilina sistémica antes y después de haber inoculado los animales con cepas de *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina. Encontró que la reacción inflamatoria causada por la bacteria disminuía si el

antibiótico era administrado inmediatamente antes de la inoculación, situación que no se presentaba cuando se administraba horas antes o después de la inoculación. Guglielmo y colaboradores revisaron la literatura hasta 1983 encontrando más de ciento cincuenta trabajos válidos en profilaxis antibiótica, en ellos se comparaba la profilaxis realizada con antibióticos versus placebos, concluyeron que más del ochenta por ciento demostraban un significativo beneficio de la profilaxis.

Para ser válidos estos trabajos deberían cumplir con los requisitos exigidos por Chodak y Plaut: 1-Administración de antibióticos antes y después de la cirugía. 2-Definición clara del concepto "infección de la herida". 3-Uso del antibiótico adecuado para los gérmenes esperados. 4-Exclusión de heridas previamente contaminadas. 5-Estudio prospectivo, controlado y al azar.

Con estos conceptos en mente, la profilaxis hoy en día se entiende como la administración ordenada

de antibióticos para prevenir la infección en procedimientos quirúrgicos que conllevan el riesgo de contaminación bacteriana¹.

OBJETIVOS

El OBJETIVO es prevenir la infección proveniente de gérmenes ENDOGENOS y EXOGENOS^{1, 14, 22, 30}. Los gérmenes endógenos se encuentran en el paciente, colonizan sitios distantes a la herida, como son la piel, tracto respiratorio, gastrointestinal y génitourinario. Los gérmenes exógenos provienen del medio ambiente, del personal quirúrgico, y del instrumental. Para lograr estos objetivos el cirujano debe poseer un claro conocimiento del medio ambiente quirúrgico, reconocer aquellos pacientes con alto riesgo de infección y estar enterado tanto de la flora hospitalaria local como del manejo adecuado de antibióticos.

MEDIO AMBIENTE QUIRURGICO

Las infecciones de las heridas quirúrgicas provienen en su mayoría de la contaminación de la misma en el medio ambiente quirúrgico. De acuerdo a algunos estudios el 30% de la contaminación proviene de la caída directa de gérmenes dentro de la herida y el 70% de formas indirectas de contaminación como son el contacto con las manos del cirujano, instrumental y otras fuentes²⁵.

Está demostrado, que las personas son la mayor fuente de contaminación. Los estudios de Bethune mostraron que el promedio de colonias en una sala quirúrgica es de 13 cuando ésta se encuentra vacía; con la presencia de cinco personas en ella, el número de colonias aumenta aproximadamente a 500²⁵.

FUENTES DE INFECCION

Piel: La flora bacteriana normal de la piel es capaz de contaminar e infectar las heridas quirúrgicas. Se ha demostrado que estas bacterias se encuentran principalmente en los folículos pilosos y en las glándulas sebáceas¹⁴. Por otra parte es bien conocido el hecho de que los organismos se dispersan de la piel continuamente. Se ha estimado que durante el simple hecho de desvestirse se esparcen cerca de medio millón de células en el medio ambiente y un 5%-10% de estas células contienen bacterias viables. Este porcentaje aumenta si la personal sufre de alguna enfermedad de la piel. Los gérmenes más frecuentemente encontrados en cultivos de salas son el staphylococcus aureus y el staphylococcus epidermis^{4, 7, 8, 20} Fitzgerald y colaboradores reportaron que el staphylococcus epidermis fue el germen que con mayor frecuencia se cultivó en 658 reemplazos de cadera^{7, 8}.

Durante muchos años se ha establecido que los hombres tienen más capacidad de contaminación que las mujeres y probablemente esto sea debido al hecho de que las prendas de material de algodón permiten la dispersión de mayor cantidad de gérmenes.

Algunos de los métodos de control para prevenir al máximo estas posibles fuentes de infección son el lavado de las manos, el empleo del vestido quirúrgico adecuado, una técnica quirúrgica depurada²¹ que incluye el uso de tubos de succión cuando sea indicado, control de la circulación del personal en salas, y un recambio periódico del aire circulante en la sala.

Un estudio de Patiño y colaboradores²⁰ realizado en el Centro Médico de los Andes sobre el lavado de manos, demostró las ventajas del lavado de manos sin cepillos sobre el método tradicional ya que encontraron un mayor crecimiento de bacterias en las manos de cirujanos que emplearon el cepillo. Sugieren que el empleo del cepillo exacerba la flora endógena, existiendo además la posibilidad de contaminación por el cepillo reesterilizado.

Con relación al vestido quirúrgico, gorros y tapabocas se ha comprobado que su correcto uso evita la contaminación de la herida por bacterias exógenas^{14, 2, 4}.

No hay en la literatura suficiente número de estudios que demuestren, la ventaja o no de usar doble guante para evitar la contaminación de la herida quirúrgica con gérmenes provenientes de las manos del cirujano. McCue¹³ no encontró una disminución significativa en la contaminación bacteriana con el uso del doble guante, pero reporta la alta incidencia de contaminación de los guantes externos en el momento de terminar de vestir al paciente.

Tratando de disminuir la contaminación bacteriana en la sala de cirugía el Profesor John Charnley ideó un sistema de aire laminar vertical^{4, 5} con el objeto de hacer un recambio permanente del aire circulante en salas. Modificaciones a este sistema se han llevado a cabo especialmente en lo que hace relación a la dirección del flujo. En varios centros se ha reportado la disminución en el porcentaje de infección en reemplazos articulares del 2% al 1% con el empleo de estos sistemas^{4, 17, 23}.

El estudio más reciente sobre este tema, se llevó a cabo en 8.000 pacientes operados de reemplazos totales de cadera y rodilla. Encontró que el uso del aire laminar en salas de cirugía disminuye significativamente el índice de infección¹¹.

Bacteremia: otra fuente de infección del procedimiento quirúrgico puede ser la bacteremia producida por procedimientos tales como extracciones, profilaxis y cirugía dentaria; manipulaciones en la vía respiratoria alta, gastrointestinal, urológica y ginecológica¹⁴. También pueden encontrarse bacteremias espontáneas no asociadas con una enfermedad de base o con una manipulación. Este concepto anteriormente mencionado tiene implicaciones profilácticas para los pacientes con prótesis articulares que van a ser sometidos a algún tipo de manipulación contaminante.

Otras fuentes de infección: Un grupo de pacientes que también tenemos que tener en cuenta son aquellos que presentan infecciones en focos distantes a la herida quirúrgica. Estos focos por lo general están localizados en la piel, vías respiratorias y tracto genitourinarios. Se ha reportado que la incidencia de infección en estos pacientes es tres veces mayor, por lo cual se insiste en la necesidad de erradicar todos los posibles focos de infección antes de una cirugía electiva.

PACIENTES DE ALTO RIESGO

Se ha demostrado que ciertas condiciones generales o locales del paciente, inciden en el riesgo de adquirir una infección quirúrgica debiendo ser tenidas en cuenta por el ortopedista.

Las condiciones generales más frecuentes son la desnutrición, paciente inmunosuprimido, la hipoxia crónica, diabetes, edades extremas, obesidad y alcoholismo. Desde el punto de vista local, la insuficiencia vascular, el linfedema crónico y la condición de la piel. Nelson sugiere que todo paciente con algún indicio de desnutrición que vaya a ser sometido a una cirugía debe ser valorado nutricionalmente. Exámenes simples como la dosificación de albúmina sérica, transferrina, recuento linfocitario, medición del repliegue del tríceps, medida de la circunferencia del brazo pueden ayudar a calcular el factor de riesgo y el estado de desnutrición que se acompaña por lo general de un estado inmunológico deficiente¹⁷.

CLASIFICACION DE LAS CIRUGIAS

Como no es posible determinar el grado de contaminación bacteriológica de cada herida, se ha desarrollado un sistema para clasificar los procedimientos quirúrgicos de acuerdo con la probabilidad de adquirir la infección^{1, 12, 29, 30}.

Cirugía limpia: se consideran aquellos procedimientos electivos, donde no hay contacto directo con las cavidades orofaríngeas, respiratorias, gastrointestinales o genitourinarios. No hay signos inflamatorios locales y la técnica quirúrgica es depurada. Las condiciones del paciente y del medio

ambiente son óptimas. Constituyen el 75% de todas las cirugías. Se ha encontrado una incidencia de infección de menos del 5%.

Cirugía limpia contaminada: incluyen cirugías practicadas en los sistemas orofaríngeos, gastrointestinal, genitourinario y respiratorio. También se incluyen en esta categoría procedimientos limpios en pacientes inmunosuprimidos y cirugías en donde ha habido alto grado de contaminación intraoperatoria, por una deficiente técnica quirúrgica. Constituyen aproximadamente el 15% de todas las cirugías y la probabilidad de infección es del 10%.

Cirugías contaminadas y sucias: en la actualidad estos dos grupos se clasifican en la misma categoría. Incluyen cirugías a través de heridas traumáticas e infección activa. Las fracturas abiertas se incluyen en esta categoría. El riesgo de infección varía del 20-40%.

INDICACIONES Y TIPO DE ANTIBIOTICOS

La profilaxis antibiótica no debe ser utilizada como una rutina en todos los procedimientos quirúrgicos, debemos tener en cuenta el tipo de cirugía, identificar el paciente en riesgo, y conocer las propiedades farmacológicas de los antibióticos. En los procedimientos quirúrgicos limpios normalmente no se emplea ningún tipo de profilaxis. En aquellas cirugías donde la infección conduce a una catástrofe como es el caso de los reemplazos articulares, en fracturas cerradas que necesiten osteosíntesis, y en cirugías limpias en pacientes de alto riesgo recomendamos su empleo. El uso de antibióticos en fracturas abiertas hoy en día se considera terapéutico y no profiláctico por su condición contaminante.

Aunque la lista de gérmenes patógenos capaces de producir infección en las heridas es muy extensa, la mayoría de ellas están limitadas a un número reducido de gérmenes, con una limitada resistencia antibacteriana; por esto es importante insistir de nuevo en la necesidad de que en los hospitales se mantenga un control sobre la flora contaminante para detectar variaciones y cambios en la sensibilidad. El antibiótico debe ser elegido teniendo en cuenta la flora contaminante que se espera, los niveles de concentración del mismo en el plasma, su vida media farmacológica, toxicidad, efectos colaterales y costo^{1, 12, 22, 29, 30}.

No hay duda alguna en la necesidad de tener concentraciones adecuadas del antibiótico en el momento de iniciar el procedimiento quirúrgico^{7, 16, 22, 29}. Varios estudios demuestran que el momento decisivo para que el antibiótico sea efectivo es cuando se presenta la invasión bacteriana, si en ese momento las concentraciones son óptimas se evitará la infección, si se administra horas antes o después se perderá su eficacia.

Su empleo no se debe prolongar por más de 24 horas ya que se ha concluido que el utilizarlos durante mayor tiempo no disminuye el porcentaje de infección y si puede aumentar el riesgo de efectos adversos como son la creación de la flora resistente y su toxicidad^{1, 14, 22, 29, 30}.

Penilicinas: las penicilinas naturales y semi-sintéticas ocupan un lugar importante en el tratamiento de la artritis séptica y la osteomielitis⁶, han sido utilizadas con alguna frecuencia como agentes profilácticos en cirugía ortopédica. Sin embargo por la frecuencia de reacciones alérgicas 5-10% en la población adulta, por la necesidad de administrarlas con mayor frecuencia, su vida media corta, y menor penetración en el tejido óseo se ha limitado su uso profiláctico³. La oxacilina, naficilina y meticilina son profilácticos efectivos en cirugía limpia, tienen teóricamente la ventaja de exponer al paciente y al hospital, a un espectro antimicrobiano menor que las cefalosporinas³⁰.

Cefalosporinas: estos agentes beta-lactámicos tienen su mayor uso en la profilaxis. Han demostrado proporcionar los mejores niveles de concentración en el hueso, tejido sinovial y muscular. Su baja toxicidad y menor incidencia de efectos colaterales los hace atractivos.

Las cefalosporinas de primera generación como son la Cefalotina y el Cefazolin son efectivos contra un número importante de bacterias como los *Stafylococcus* coagulasa positivos y negativos, frecuentemente encontrados en la flora de la piel, y los gérmenes provenientes de la flora gastrointestinal y urinaria. El Cefazolin ha demostrado que alcanza una mayor concentración en hueso y tejido sinovial además de poseer una vida media prolongada. Las cefalosporinas de segunda generación como son el Cefamandol y el Cefoxitin tienen en general el mismo espectro que las anteriores pero tienen mayor actividad contra el *Hemophilus Influenza* y el *Bacterioides Fragilis*, su costo es mayor. Las de tercera generación como el Cefotaxime se utilizan por lo general contra *Pseudomonas* y bacterias gram negativas entéricas. En la actualidad las de primera generación son las drogas de elección para realizar la profilaxis en cirugía ortopédica^{8, 9, 18, 19, 28}.

Aminoglicósidos: estos agentes inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas, siguen siendo la droga de elección en el manejo de infecciones por organismos gram negativos. Factores como toxicidad y permanencia efectiva a nivel tisular no han sido estudiados adecuadamente, por otra parte su amplio espectro hace que su uso como profilácticos sea limitado^{27, 30}.

Otros antibióticos: drogas como la Eritromicina, Vancomicina, Tetraciclina, Clindamicina, etc., se utilizan con menos frecuencia como agentes profilácticos en cirugía ortopédica por ser menos efectivos que los beta-lactámicos y aminoglicósidos. Se recomienda su uso en ocasiones muy especiales¹⁰.

Antibióticos en cemento: Buchholz en 1970 reportó por primera vez el empleo de antibiótico mezclado con el metilmetacrilato. En su estudio obtuvo un 70% de buenos resultados en reemplazos de cadera infectados a quienes les practicó cambio de la artroplastia utilizando el cemento con gentamicina. La infección profunda en casos primario bajó de 1.2% a 0.9% con el empleo de este cemento².

Su uso rutinario en un principio se cuestionó no sólo por razones legales, sino por falta de estudios serios que demostraran que el antibiótico se salía del cemento en cantidades terapéuticas adecuadas durante largos períodos de tiempo. También se cuestionó las posibles alteraciones mecánicas del cemento al agregarse el antibiótico^{15, 29}.

No obstante, su uso es atractivo por la teoría de mantener antibiótico en altas concentraciones en el sitio de la cirugía durante el procedimiento quirúrgico y posterior a él²⁶.

Aunque hay varios estudios sobre el uso del cemento, pocos son controlados y prospectivos. Wannske en 1976 reportó un estudio sobre 476 reemplazos de cadera; en la mitad de ellos no utilizó ningún tipo de profilaxis antibiótica y en los otros cemento impregnado con gentamicina. El porcentaje de infección fue de 5.9% para el primer grupo y 1% para el segundo. No obstante este interesante estudio no responde el interrogante sobre si los antibióticos sistémicos son superiores a los utilizados en el cemento¹⁷.

En 1980 Josefsson realizó un estudio prospectivo, controlado, al azar pero no doble ciego sobre el efecto profiláctico del empleo de la gentamicina impregnada al cemento versus el empleo de antibióticos sistémicos. Se estudiaron 1663 pacientes con reemplazo total de cadera, encontrando tres infecciones en el grupo con gentamicina y trece en el de antibióticos sistémicos, hallazgo estadísticamente significativo. El único punto para aclarar en este estudio es que en el diagnóstico de infección profunda no se incluyó un cultivo positivo como criterio absoluto. Los criterios fueron dolor, velocidad de sedimentación elevada 35 mms, y reabsorción ósea progresiva¹⁷.

En la actualidad algunos cirujanos emplean esta técnica en pacientes inmunosuprimidos, en

revisiones de reemplazos totales, y en pacientes con focos infecciosos que puedan producir bacteremias crónicas. En conclusión, todavía no se dispone de un estudio control universalmente aceptado en el que se recomiende esta técnica como método ideal para la prevención de la infección en reemplazos articulares.

Antibióticos Tópicos: el uso de irrigaciones que contienen antibióticos en las heridas quirúrgicas es una práctica corriente. Su objetivo es el de "colocar el agente antibacteriano donde los gérmenes están presentes"^{29, 30} Riska comparó la efectividad de una solución de neomicina y bacitracina, colocados en la herida quirúrgica, con la aplicación sistémica de penicilina en 362 reemplazos de cadera, encontrando mejores resultados con la irrigación local. Sin embargo, no hay unanimidad sobre el beneficio de su empleo, ni estudios científicos adecuados que comparen la eficacia de la profilaxis sistémica versus el empleo tópico. Nelson menciona que la manera más adecuada de producir concentraciones antibióticas óptimas es por vía parenteral. No obstante, el uso tópico podría estar indicado en cierto tipo de infecciones donde sea necesario emplear antibióticos muy tóxicos por vía parenteral¹⁷.

Los protocolos de manejo de antibióticos profilácticos varían según el tipo de flora predominante en el hospital y las preferencias del equipo médico tratante que debe incluir un especialista en enfermedades infecciosas.

En nuestro hospital, las Cefalosporinas de primera generación son los agentes profilácticos de mayor uso. Cuando la profilaxis está indicada recomendamos el empleo de Cefazolin en las dosis de 2gms. I.V. una hora antes de iniciar el procedimiento quirúrgico, seguido de 1 gm I.V. cada 6 horas durante 24 horas. En aquellas cirugías prolongadas o en las que se ha requerido gran disección de tejidos se recomienda el empleo de 1 gm. I.V. adicional durante el procedimiento.

CONCLUSIONES

Cuando se cumplen los requisitos para el empleo de antibióticos profilácticos, sus beneficios son inobjektivos. Su uso no substituye otras medidas profilácticas como son una técnica quirúrgica adecuada, correcto manejo del medio ambiente quirúrgico y buena preparación del paciente. Su inadecuada utilización además de ser inefectiva puede conducir a la formación de floras bacterianas resistentes.

SUMMARY

One of the mayor complications that faces an Orthopaedic Surgeon is wound infection, wich leads very often to great morbidity in the management of the patient.

Nowdays with the increment of trauma and reconstructive surgery, the incidence of infection has increased significantly. The Orthopaedic surgeon should be aware of this complication and have a thorough knowledge of antibiotic prophylaxis and other preventive methods against infection.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGQUIST, E. J., MURPHEY, S.A.: Prophylactic Antibiotics for Surgery. Medical Clinics of North America. Vol 71, Nº 3:357, May 1987.
2. BUCHHOLZ, H.W., ELSON, R.A., HEINERT, K.: Antibiotic-loaded Acrylic Cement: Current Concepts. Clin. Orthop. 190:96, 1984.
3. CUNHA, B.A.: The Use of Penicillins in Orthopaedic Surgery. Clin. Orthop. 190:36, 1984.
4. CHARNLEY, J.: Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. Clin. Orthop. 87:167, 1972.
5. CHARNLEY, J.: Operación con aire estéril: Teoría. Capítulo 13., Artroplastia de baja fricción en la cadera. Editorial Salvat, 1981.
6. ELLIS, V. H.: Penicillin: Its Practical Application in Orthopaedic Surgery and Fractures. Clin. Orthop. 190: 3, 1984.
7. FITZGERALD, R.H.: Antimicrobial therapy for the musculoskeletal system. In: AAOS Instructional Course Lectures, vol. 31. St. Louis, C.V. Mosby, 1982.
8. FITZGERALD, R.H. Jr., and THOMPSON, R.L.: Cephalosporin antibiotics in the prevention and treatment of musculoskeletal sepsis. J. Bone Joint Surg. 65A(8): 1201, 1983.
9. GATELL, J.M., GARCIA, S., LOZANO, L., SORIANO, E., RAMON, E., SAN MIGUEL, J.: Preoperative Cefamandole Prophylaxis against Infections. J. Bone Joint Surg. 69A(8): 1189, 1987.
10. HAYASHI, K.: Other Antibiotics. Clin. Orthop. 190: 109, 1984.
11. LIDWELL, O.M., LOWBURY, E.J., WHYTE, W., BLOWERS, R., STANLEY, S.J. and LOWE, D.: Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: A randomized study. Br. Med. J. 285:10, 1982.

12. MADER, J.T., CIERNY III, G.: The Principles of the Use of Preventive Antibiotics. Clin. Orthop. 190: 75, 1984.
13. McCUE, S.F., BERG, E.W., and Saunders, E.A.: Efficacy of double gloving as a barrier to microbial con-tamination during total joint arthroplasty. J. Bone Joint Surg. 63A: 811, 1981.
14. MONSON, T.P., and NELSON, C.L.: Microbiology for Orthopaedic Surgeons: Selected Aspects. Clin. Orthop. 190: 14. 1984.
15. MURRAY, W.R.: Use of Antibiotic-containing Bone Cement. Clin. Orthop. 190: 89, 1984.
16. NELSON, C.L., BERGFELD, J.A., SCHWARTZ, J., and KOLCZUN, M.: Antibiotics in human hematoma and wound fluid. Clin. Orthop. 147: 167, 1980.
17. NELSON, C.L.: Prevention of Sepsis. Clin. Orthop. 222:66, 1987.
18. NELSON, C.L., GREEN, T.G., PORTER, R.A., and WARREN, R.D.: One days versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopaedic surgery. Clin. Orthop. 176:258, 1983.
19. NEU, H.C.: Cephalosporin Antibiotics as Applied in Surgery of Bones and Joints. Clin Orthop. 190:50, 1984.
20. PATIÑO, J.F., et als.: El Lavado Quirúrgico de las Manos. Cirugía. Vol II, Nº 2, pág. 94. Agosto 1987.
21. PATZAKIS, M. J.: Editorial Comment. Clin. Orthop. 190:2, 1984.
22. QUINTILIANI, R., NIGHTINGALE, Ch.: Principles of Antibiotic Usage. Clin. Orthop. 190:31, 1984.
23. RITTER, M.A., EITZEN, H.E., and FRENCH, M.L.: Comparison of horizontal and vertical unidirectional (Laminar) air-flow systems in orthopaedic surgery. Clin. Orthop. 129:205, 1977.
24. RITTER, M.A., EITZEN, H.E., HART, J.B., and FRENCH, M.L.: The surgeon's garb. Clin. Orthop. 153:204, 1980.
25. RITTER, M.A.: Surgical Wound Environment. Clin. Orthop. 190:11, 1984.
26. WAHLIG, H., DINGELDEIN, E., BERGMANN, R., and REUSS, K.: The release of gentamycin from polymethyl methacrylate beads: And experimental and pharmacokinetic study. J. Bone Joint Surg. 60 B:270, 1978.
27. WHELTON, A.:The Aminogluco-sides. Clin. Orthop. 190:66, 1984.
28. WILKINS, J., FAREAU, G.E.: The Mechanisms of Action for Beta-Lactam Antibiotics and Inhibitors of Bacterial Protein Synthesis. Clin. Orthop. 190:23, 1984.
29. WILLIAMS, D.N., GUSTILO, R. B.: The Use of Preventive Antibiotics in Orthopaedic Surgery. Clin. Orthop. 190:83, 1984.
30. KAISER, A.B.: Antimicrobial Profilaxis in Surgery. N Engl J Med 1986; 315:1129-38.