

Suplemento de oxígeno peri-operatorio e infección del sitio operatorio: meta-análisis de ensayos clínicos controlados

Perioperative oxygen supplement and surgical wound infection: a meta-analysis of randomized controlled trials

Juliana Mejía Londoño¹
Francisco Javier Montoya Ochoa¹
Alejandra Gutiérrez Rúa¹
Cristian Macías Rueda¹
Jaime López Granada¹
Jorge Hernando Donado Gómez²

Resumen

Objetivo: revisar sistemáticamente la evidencia acerca de la eficacia del suplemento de dosis altas de oxígeno perioperatorio y el riesgo de infección del sitio operatorio.

Fuentes de datos: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, contacto con investigadores, libros.

¹ Estudiantes Facultad de Medicina. Universidad San Martín. Sabaneta. Antioquia

² Médico internista magíster epidemiología clínica.

Correspondencia: Jorge Hernando Donado Gómez. jdonado65@hotmail.com

Fecha de recibido: Noviembre 20 de 2007

Fecha de aprobación: Enero 28 de 2008

Selección estudios: ensayos clínicos aleatorios o cuasialeatorios que evaluaran suplemento con oxígeno a dosis altas $FIO_2 \geq 80\%$ durante el transoperatorio y al menos dos horas postoperatorias con dosis estándares de oxígeno $FIO_2 \leq 35\%$ y evaluaran la infección del sitio operatorio superficial al menos a los 15 días postoperatorio.

Extracción datos: los autores extrajeron los datos en forma independiente y evaluaron la calidad de los estudios con la escala de Jadad.

Síntesis datos: Se incluyeron cuatro estudios con 989 participantes. La infección del sitio operatorio con la administración de FIO_2 alta tuvo un OR 0,79 IC 95% (0,34, 1,84) valor $p = 0,58$ y con evidencia de heterogeneidad $X^2 11,77$ gl 3, $p = 0,008$, $I^2 74,5\%$. Sobre la mortalidad el OR 0,17 IC 95% (0,03, 0,98) Valor $p = 0,05$ y sin evidencia de heterogeneidad $X^2 0,01$ gl 1, $p = 0,94$, $I^2 0\%$. La duración de la hospitalización tuvo una WMD 0,75 IC 95% (0,05, 1,45) Valor $p = 0,03$ y sin evidencia de heterogeneidad $X^2 2,74$ gl 2, $p = 0,25$, $I^2 26,9\%$.

Conclusiones: los resultados no apoyan el uso de FIO_2 altas en el manejo de pacientes electivos con cirugía abdominal para reducir la infección del sitio operatorio y sugiere que puede disminuir la mortalidad global.

Palabras clave: oxígeno- administración y dosificación, cuidados preoperatorios, riesgo, infección de herida quirúrgica-prevención y control, oxígeno- administración y dosificación- efectos adversos.

Abstract

Objective: To systematically assess the evidence about high perioperative oxygen doses efficacy and the surgical wound infection risk.

Data Sources: The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, investigators contacts, books.

Selection Criteria: Randomized Controlled Trials which assess the oxygen high doses $FIO_2 \geq 80\%$ supplement during the transoperatorio and at least two hours postoperatorio with standard oxygen doses $FIO_2 \leq 35\%$ and evaluate the superficial surgical site infection at least fifteen days after surgery.

Data Collection and Analysis: The authors extracted the data in an independent way and evaluated the trials quality with the Jadad scale.

Main Results: Four trial involving 989 participants were included in this review. The administration of high FIO_2 demonstrated no statistically significant reduction in the

surgical site infection development. OR 0,79 IC 95% (0,34, 1,84) p value = 0,58 and with heterogeneity evidence X^2 11,77 gl 3, p value = 0,008, I^2 74,5%. On mortality OR 0,17 IC 95% (0,03, 0,98) p value = 0,05 and without heterogeneity evidence X^2 0,01 gl 1, p value = 0,94, I^2 0%. Hospital length of stay had a WMD 0,75 IC 95% (0,05, 1,45)) p value = 0,03 and without heterogeneity evidenced X^2 2,74 gl 2, p = 0,25, I^2 26,9%.

Conclusions: Results don't support the use of high FIO_2 in the management of electives patients whit abdominal surgery to reduce the surgical site infection and suggest it can reduce the global mortality.

Key words: Oxygen - administration and dosage, Perioperative Care, Risk, Surgical Wound Infection-prevention and control, Oxygen-administration and dosage-adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La infección del sitio operatorio (ISO) es una complicación frecuente y seria de la cirugía, que lleva a un aumento en la duración de la hospitalización y los costos^{1,2}. Existen varios factores que influyen en el riesgo de desarrollar ISO, tales como el sitio y la complejidad de la cirugía, la condición subyacente del paciente, el uso o no de antibióticos profilácticos, la temperatura del paciente durante la cirugía, la presencia o ausencia de hipovolemia, el grado en el cual el dolor es controlado en el postoperatorio y la tensión tisular de oxígeno^{1,3}.

La defensa principal de los pacientes contra los patógenos en el postquirúrgico es la destrucción oxidativa por los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y esta depende de la presión parcial de oxígeno tisular⁴⁻⁷. En ensayos clínicos controlados con un número relativamente pequeño de pacientes se ha intentado demostrar si el aumento en la fracción inspirada de oxígeno durante el transoperatorio y postoperatorio

inmediato disminuye el riesgo de ISO y los resultados han sido discordantes⁸⁻¹⁰.

Por lo anterior, nuestro objetivo es revisar sistemáticamente la evidencia acerca de la eficacia del suplemento de dosis altas de oxígeno perioperatorio y el riesgo de infección del sitio operatorio, para responder el interrogante si: ¿En pacientes sometidos a una intervención quirúrgica electiva de colon y recto, la administración de suplemento de oxígeno alto (FIO_2 80%), comparado con dosis usuales ($FIO_2 \leq 35\%$) disminuye la incidencia de infección del sitio quirúrgico?

METODOLOGÍA

Búsqueda de la literatura

Se identificaron estudios clínicos controlados aleatorios utilizando estrategias previamente descritas^{11,12}.

Se realizó búsqueda electrónica en Cochrane Central Register of Controlled Trials (1970 a 2006), MEDLINE (1950 a

2006), EMBASE (1980 a 2006), LILACS, CINAHL (1982–2006), empleando para la búsqueda los siguientes términos MeSH (Medical Subject Heading) y palabras en el texto: “Oxygen”, “Oxygen Inhalation Therapy”, “Surgical Wound Infection”, “Randomized Controlled Trial [Publication Type]” “Surgical Site Infection”.

Las referencias de todos los estudios incluidos fueron inspeccionadas para más estudios, al igual que artículos de revisión sobre el tema y libros de texto. Se contactó a expertos en el tema tanto anestesiólogos como cirujanos. No se hizo restricción por año de publicación, idioma o estado de la publicación. Finalmente, buscamos en cuatro registros de estudios clínicos (www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.actr.org.au, www.imin.ac.jp/ctr) para identificar estudios en ejecución.

Criterios de selección de artículos

Tipo de participantes: pacientes adultos quienes vayan a ser intervenidos quirúrgicamente en forma electiva de cirugía de colon y recto.

Tipo de intervención: suplemento con oxígeno a dosis altas $\text{FIO}_2 \geq 80\%$ durante el transoperatorio y al menos dos horas postoperatorias.

Tipo de comparación: dosis estándares de oxígeno $\text{FIO}_2 \leq 35\%$.

Tipo de desenlaces: que evalúen la infección del sitio operatorio superficial al menos a los 15 días postoperatorio; duración de hospitalización después

de cirugía, reintervención quirúrgica, admisión a unidad de cuidados intensivos, tiempo después de la cirugía hasta la primera ingesta oral de alimentos sólidos, tiempo después de la cirugía hasta la remoción de la sutura y mortalidad.

Tipos de estudio: ensayos clínicos controlados aleatorios (Randomized Controlled Trial) o estudios cuasi experimentales.

Dos grupos de revisores independientemente evaluaron los resúmenes para elegibilidad. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Evaluación de la validez

Tres autores independientemente evaluaron la calidad metodológica (validez interna) de los estudios, empleando la escala de Jadad. Esta escala evalúa la calidad de la distribución aleatoria, el enmascaramiento de la intervención y pérdidas del seguimiento, asignando un puntaje de 0 a 5, los estudios de baja calidad tienen puntajes ≤ 2 y los estudios de alta calidad tienen puntajes ≥ 3 ¹³.

Extracción de datos

Dos personas independientemente buscaron y seleccionaron todas las referencias posiblemente elegibles y evaluaron si cumplían con todos los criterios de inclusión definidos. Los datos fueron extraídos por un revisor y revisados por un segundo revisor. Las discrepancias que no fueron resueltas por consenso, se resolvieron con tercer revisor.

Síntesis cuantitativa de datos

Para cada estudio calculamos el odds ratio y luego los combinamos con el odds ratio global con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (14) si existía heterogeneidad en los estudios (X^2 heterogeneidad valor $p < 0,1$) o el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel ¹⁵ si no existía heterogeneidad (X^2 heterogeneidad valor $p > 0,1$).

La heterogeneidad en los resultados de los estudios fue inicialmente valorada por inspección gráfica de las presentaciones; por el cálculo de la prueba de heterogeneidad de Ji cuadrado (prueba Q Cochran)¹⁶ y el índice de inconsistencia (I^2), el cual representa el porcentaje de la variación total a través de los estudios que es

debido a heterogeneidad más que al azar, se considera un valor $< 25\%$ como bajo, y $> 75\%$ muy alto¹⁷.

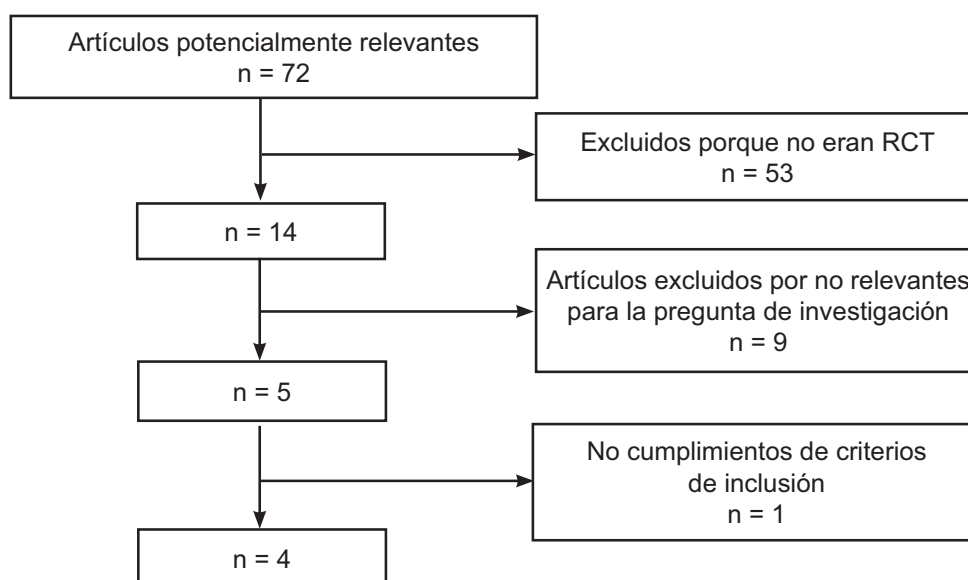
La conducción de esta revisión sistemática de la literatura fue orientada según los criterios de la declaración QUOROM¹⁸.

Entramos todos los datos en duplicado y se usó el paquete estadístico Cochrane Review Manager (Rev Man 4.2.2) para todos los análisis estadísticos¹⁹.

Fuentes de financiación

La Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria San Martín –sede Sabaneta– que es una institución de educación superior, ofreció al grupo investigador todo el apoyo logístico y económico para llevar a cabo esta revisión sistemática.

Figura 1. Resumen de los resultados de la búsqueda



RESULTADOS

En la figura 1 (pág. anterior) se muestran los resultados del proceso de selección de los artículos. Inicialmente se identificaron 72, pero sólo cuatro que cumplieran con los criterios de inclusión^{8-10, 20}.

Las características principales de los estudios se muestran en la tabla 1, los

estudios son ensayos clínicos doble enmascarados y con puntajes de la escala de Jadad de cuatro y cinco. El estudio de Belda *et al* no hace un verdadero análisis por intención de tratamiento, ya que excluye nueve pacientes de los resultados, dos del grupo de la intervención y siete del grupo control por diversas causas.

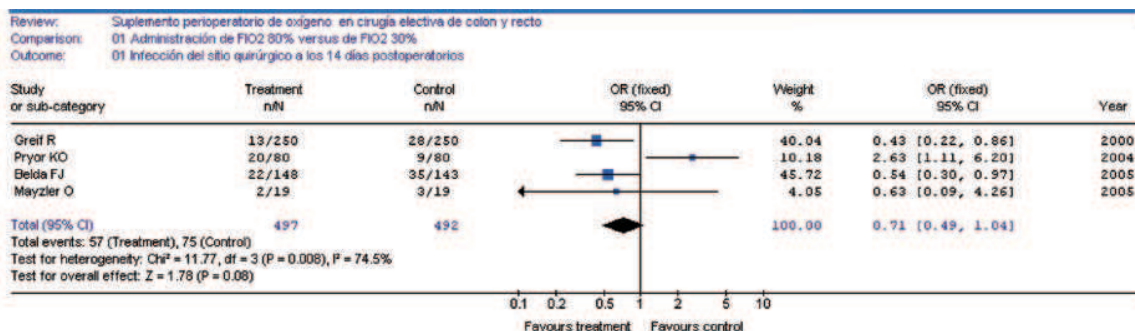
Tabla 1 Características de los ensayos clínicos incluidos en este meta-análisis

Estudio	Generación de la secuencia aleatoria	Enmascaramiento de la secuencia aleatoria	Pérdidas de seguimiento	Análisis por intención de tratamiento	Enmascaramiento en la evaluación del desenlace	Puntaje JADAD
Greiff et al. 2000	Computador	Sobres sellados enumerados secuencialmente	3/500 (0,6%)	Si	Si	5
Prior et al. 2004	Tabla	Sobres enumerados secuencialmente	0/160 (0,0%)	Si	Si	5
Mayzler et al. 2004	Lotería	Sobres sellados	0/38 (0,0%)	Si	Si	5
Belda et al. 2005	Computador	Sobres opacos enumerados secuencialmente	9/300 (3%)	No	Si	4

Meta-análisis sobre la infección del sitio operatorio

Los cuatro estudios comparan las incidencias de ISO a las dos semanas postoperatorias, con un total de 989 pacientes, el estimado global del

odds ratio por el modelo de efectos aleatorios muestra una protección no estadísticamente significativa con un OR 0,79 IC 95% (0,34, 1,84) Valor p = 0,58 y con evidencia de heterogeneidad X^2 11,77 gl 3, p = 0,008, I^2 74,5%.



Meta-análisis sobre la admisión a cuidados intensivos

Tres estudios comparan las incidencias de admisión a la unidad de cuidados intensivos, con un total de 951 pacientes, el estimado global del odds ratio por el modelo de efectos fijos muestra una protección estadísticamente no significativa con un OR 0.73 IC 95% (0.39, 1.37) Valor p = 0.33 y sin evidencia de heterogeneidad X² 2.45 gl 2, p = 0.29, I² 18.3%.

Meta-análisis sobre la mortalidad

Dos estudios comparan las incidencias de mortalidad, con un total de 791 pacientes, el estimado global del odds ratio por el modelo de efectos fijos muestra una protección estadísticamente significativa con un OR 0,17 IC 95% (0,03, 0,98) Valor p = 0,05 y sin evidencia de heterogeneidad X² 0,01 gl 1, p = 0,94, I² 0%.

Meta-análisis sobre duración de la hospitalización

Tres estudios comparan la duración de la hospitalización después de la cirugía en días, con un total de 951 pacientes, el estimado global de la diferencia de medias ponderada (WMD) por el modelo

de efectos fijos muestra un aumento estadísticamente significativo con un WMD 0,75 IC 95% (0,05, 1,45) Valor p = 0,03 y sin evidencia de heterogeneidad X² 2,74 gl 2, p = 0,25, I² 26,9%.

Meta-análisis sobre tiempo postoperatorio a primera ingesta oral de alimentos

Dos estudios comparan el tiempo postoperatorio hasta la primera ingesta de alimento sólidos en días, con un total de 791 pacientes, el estimado global de la diferencia de medias ponderada (WMD) por el modelo de efectos fijos muestra un aumento estadísticamente no significativo con un WMD 0.03 IC 95% (-0.23, 0.30) Valor p = 0.24 y sin evidencia de heterogeneidad X² 0.87 gl 1, p = 0.35, I² 0%.

Meta-análisis sobre tiempo postoperatorio a la remoción de la sutura

Dos estudios comparan el tiempo postoperatorio hasta la remoción de la sutura en días, con un total de 791 pacientes, el estimado global de la diferencia de medias ponderada (WMD) por el modelo de efectos fijos muestra una disminución

estadísticamente no significativa con un WMD -0.07 IC 95% (-0,31, 0,17) Valor p = 0,57 y sin evidencia de heterogeneidad X^2 0,54 gl 1, p = 0,46 I^2 0%.

DISCUSIÓN

El propósito de esta revisión sistemática de la literatura fue determinar si la administración de dosis altas de oxígeno perioperatorio disminuye la incidencia de infección del sitio quirúrgico en pacientes con cirugía de colon y recto. Nuestros resultados no logran demostrar que esta intervención sea benéfica, con un resultado impreciso a pesar de contar con casi 1000 pacientes en total y con un grado alto de heterogeneidad (I^2 74.5%), explicado por el estudio de Pryor⁹. En este estudio los pacientes tuvieron criterios más amplios, ya que incluían procedimientos quirúrgicos abdominales abiertos tales como gastrectomía, cirugía hepatobiliar, ginecológicos y urológicos aparte de las colectomías; igualmente, la evaluación del desenlace fue retrospectiva según la historia clínica y existe desbalance entre los grupos con respecto a obesidad y otras covariables importantes²¹.

Este resultado aunque no demuestra diferencia estadísticamente significativa, por la heterogeneidad explicada anteriormente, si sugiere que puede ser benéfico, además de la plausibilidad biológica y el apoyo de datos de estudios in vitro, en animales y observacionales en humanos^{4, 7}.

Los otros desenlaces estudiados fueron homogéneos, mostrando un aumento estadísticamente significativo en los días estancia de casi un día; con diferencias no

significativas en el tiempo desde la cirugía hasta la primera ingesta de alimentos sólidos o el retiro de la sutura, siendo estos desenlaces no relevantes desde el punto de vista clínico. En la admisión a la UCI no hubo diferencias significativas y se observó con una disminución en la mortalidad, aunque el resultado es impreciso.

Esta revisión sistemática de la literatura satisface los criterios metodológicos que se han sugerido para su realización^{18,22} y aunque conocemos que siempre existe la posibilidad de sesgo de publicación, realizamos un gran esfuerzo para hacer una búsqueda exhaustiva. Una limitación común en las RSL es la calidad de los estudios originales. La mayoría de los estudios tuvo puntaje de Jadad de cuatro o más, lo cual se asocia con menos probabilidad de sesgo.

En la búsqueda se identificó un estudio en curso (NCT 0036471) en www.clinicaltrials.gov que se está realizando en Dinamarca con 1400 pacientes y que se espera esté terminando en agosto del 2008, el cual seguramente dará una mayor precisión a los resultados del efecto de aumentar la fracción inspirada de oxígeno en el periperatorio, para disminuir la incidencia de ISO.

En conclusión, nuestros resultados no apoyan el uso de FIO_2 altas en el manejo de pacientes electivos con cirugía abdominal para reducir la ISO, sin embargo, en un futuro cercano con el resultado de nuevos estudios, podremos saber si esta intervención que es poco costosa y de bajo riesgo puede impactar un desenlace tan importante en términos de morbilidad, mortalidad y costos como es la ISO.

REFERENCIAS

1. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hooton TM. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985 Feb;121:206-15.
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999 Nov;20:725-30.
3. Bremmelgaard A, Raahave D, Beier-Holgersen R, Pedersen JV, Andersen S, Sorensen AI. Computer-aided surveillance of surgical infections and identification of risk factors. *J Hosp Infect* 1989 Jan;13:1-18.
4. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *N Engl J Med* 1978 Mar 23;298:659-68.
5. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 1997 Sep;132:991-6.
6. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, III, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997 Sep;132:997-1004.
7. Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2002 Jan 15;397:342-4.
8. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med* 2000 Jan 20;342:161-7.
9. Pryor KO, Fahey TJ, III, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jan 7;291:79-87.
10. Belda FJ, Aguilera L, Garcia dIA, Alberti J, Vicente R, Ferrandiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Oct 26;294:2035-42.
11. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-91.
12. McGowan J, Sampson M. Systematic reviews need systematic searchers. *J Med Libr Assoc* 2005;93:74-80.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ. Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7:177-88.
15. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959 Apr;22:719-48.
16. Hatala R, Keitz S, Wyer P, Guyatt GH. Assessing heterogeneity of primary studies in systematic reviews and whether to combine their results. *CMAJ* 2005;172:661-5.
17. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
18. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:869-900.
19. Review Manager (RevMan) [computer program]. Version Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2003.
20. Mayzler O, Weksler N, Domchik S, Klein M, Mizrahi S, Gurman GM. Does supplemental perioperative oxygen administration reduce the incidence of wound infection in elective colorectal surgery? *Minerva Anestesiol* 2005 Jan;71:21-5.

21. Dellinger EP. Increasing inspired oxygen to decrease surgical site infection: time to shift the quality improvement research paradigm. JAMA 2005 Oct 26;294:2091-2.
22. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's guides to the medical literature: how to use an overview. JAMA 1994;272:1367-71.