






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Ús d'antibiòtics i antisèptics tòpics per a la prevenció de la infecció del lloc quirúrgic



Universitat Autònoma de Barcelona

Tesi Doctoral

Tesi presentada per **Miquel Eduard Kraft Carré** per optar al

Títol de Doctor

Directors

Dr. Manuel López Cano

Dr. Josep Maria García Alamino

Tutor

Dr. Manuel López Cano

Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Barcelona 2019

Índex

Agraïments	4
1. Introducció	5
1.1. Infecció de lloc quirúrgic	5
1.1.1. Infecció incisional superficial del lloc quirúrgic	5
1.1.2. Infecció incisional profunda del lloc quirúrgic	7
1.1.3. Infecció organo-cavitària del lloc quirúrgic	7
1.2. Tipus de ferides quirúrgiques	10
1.3. Infecció de ferida quirúrgica	11
1.4. Guies clíniques actuals	12
1.5. Medicina basada en l'evidència	13
1.6. Revisions sistemàtiques i meta-anàlisis	14
1.6. Trial Sequential Analysis	15
2. Justificació	16
3. Materials i mètodes	18
3.1. PRISMA	18
3.2. PROSPERO	19
3.3. Recerca sistemàtica de la literatura	19
3.4. Selecció d'estudis i extracció de dades	19
3.4.1. Criteris d'inclusió	19
3.4.1.1. Població	20
3.4.1.2. Intervenció	20
3.4.1.3. Grup control	20
3.4.1.4. Resultat principal	20
3.4.1.5. Resultats secundaris	21
3.4.2. Criteris d'exclusió	21
3.5. Avaluació	22
3.5.1. Qualitat dels estudis	22
3.6. Anàlisi estadística	22
3.6.1. Mètodes estadístics	23
3.6.1.1. Meta-anàlisi d'efectes aleatoris	23
3.6.1.2. Mètodes estadístics d'esdeveniments infreqüents	23
3.6.2. Presentació de les dades	23
3.5.3. Trial Sequential Analysis	24
4. Resultats	25

4.1. Resultats de la meta-anàlisi povidona iodada tòpica	25
4.1.1. Desglossament segons resultats secundaris	26
4.1.2. Qualitat dels estudis	27
4.1.3. Resultat primari	31
4.1.4. Resultats secundaris	33
4.1.5. Funnel plot povidona iodada tòpica	35
4.1.6. TSA povidona iodada tòpica	36
4.2. Resultats de la meta-anàlisi antibiòtics tòpics	38
4.2.1. Desglossament segons resultats secundaris	39
4.2.2. Qualitat dels estudis	41
4.2.3. Resultat primari	46
4.2.4. Resultats secundaris	46
4.2.4.1. Resultats secundaris β -lactàmics tòpics	46
4.2.4.2. Resultats secundaris aminoglucòsids tòpics	48
4.2.5. Funnel plot antibiòtics tòpics	48
4.2.6. TSA antibiòtics tòpics	49
4.2.6.1. TSA β -lactàmics tòpics	49
4.2.6.2. TSA aminoglucòsids tòpics	50
5. Discussió	51
5.1. Discussió meta-anàlisi Povidona iodada tòpica	52
5.2. Discussió meta-anàlisi Antibiòtics tòpics	54
5.3. Limitacions	57
6. Conclusions	58
6.1. Conclusions povidona iodada tòpica	58
6.2. Conclusions antibiòtics tòpics	59
6.3. Conclusions conjuntes	60
7. Publicacions originals	61
7.1. Publicació original 1	62
7.2. Publicació original 2	73
8. Bibliografia	83

Agraïments

Voldria començar la meva Tesi Doctoral donant les gràcies a tot un seguit de persones sense qui hauria estat impossible arribar a aquest punt.

Primer de tot, agrair al meu tutor i director de tesi, Dr. Manuel López Cano, per confiar en mi i permetre'm participar en aquest treball apassionant que ha estat investigar i escriure la meva Tesi Doctoral. Ha estat un procés de 5 anys nascut de la inquietud, sorgida en la Unitat de Cirurgia de la Paret Abdominal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, quan vàrem començar a reflexionar sobre una sèrie de pràctiques clíniques que utilitzàvem per a la prevenció de la infecció del lloc quirúrgic. Sense la seva empenta i la seva guia durant tot el procés, aquest treball no hauria estat possible.

Agrair especialment també al Dr. Josep M. García Alamino la seva direcció i dedicació sobretot pel que fa a l'aspecte estadístic del nostre treball.

Seguidament agrair també a tot l'equip que va participar en la realització dels dos articles presentats, a més dels dos directors ja esmentats, Anna Curell, Dra. Mireia Puig Asensio, Dr. José Balibrea i Dr. Manuel Armengol Carrasco.

També vull agrair a tot el servei de Cirurgia General i de l'Aparell Digestiu de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón i a la unitat de Cirurgia de la Paret Abdominal en particular, per l'ensenyança i formació no només de cirurgians sinó de professionals complets, implicats en la investigació. Moltes gràcies a tots, metges adjunts i residents, per donar-me suport, tant durant la meva residència com després d'acabar-la.

Agrair també a l'Anna Maria Bofarull per la revisió lingüística de la tesi.

Finalment, agrair a tota la gent que m'ha acompanyat en aquest procés, sobretot i en primer lloc a la meva meravellosa família sense la qual ara no seria on sóc, però també als amics, que m'han ajudat en els moments més difícils.

1. INTRODUCCIÓ

La infecció del lloc quirúrgic (SSI) és una de les principals causes d'infecció associades als processos assistencials i provoca una elevada morbimortalitat, prolongació d'estances hospitalàries i un consum elevat de recursos [1].

1.1. Infecció del lloc quirúrgic

Probablement, la classificació més utilitzada per a la SSI és la proposada l'any 1999 i recentment actualitzada (2017) pel Centers for Disease Control (CDC) dels EEUU [2 - 5].

Segons aquesta classificació la SSI es divideix en incisional superficial, incisional profunda i organo-cavitària. En aquest aspecte la infecció incisional superficial del lloc quirúrgic contempla la pell i el teixit subcutani, la infecció incisional profunda del lloc quirúrgic inclou els teixits tous profunds, generalment fàscia i musculatura. La infecció organo-cavitària del lloc quirúrgic inclou qualsevol espai intervingut, més profund que la fàscia i/o musculatura. El temps de vigilància per a diagnosticar-les varia entre 30 dies i 90 dies depenent del tipus de cirurgia i fins a 1 any si implica algun implant extern no-humà. Els criteris diagnòstics específics per a cada subtipus de SSI són [4, 5]:

1.1.1. Infecció incisional superficial del lloc quirúrgic

Es defineix com una infecció que afecta només la pell i el pla subcutani de la incisió durant els primers 30 dies postquirúrgics i (almenys un dels següents criteris):

1. Descàrrega de material purulent per la incisió superficial amb o sense confirmació microbiològica.
2. Aïllament d'organismes en un mètode de detecció microbiològic asèptic de fluid o teixit en la incisió superficial.
3. Almenys un dels següents signes o símptomes d'infecció: dolor localitzat o a la pressió, rubor, calor, tumoració,

I

La incisió és drenada deliberadament pel cirurgià (menys si el cultiu microbiològic extret és negatiu).

4. Diagnòstic de SSI incisional superficial per part del cirurgià o professional de la salut a càrrec del pacient.

Es poden subdividir en Superficial incisional primària (SIP) si la ferida implicada és la incisió primària en casos de múltiples incisions o Superficial incisional secundària (SIS) en cas que la ferida implicada sigui secundària.

No són considerades SSI superficials incisionals les següents:

- Abscés únicament del punt de sutura.
- Infecció d'una episiotomia o d'una circumcisió d'un nadó.
- Infecció de cremades.
- SSI superficial que s'exten a capes fascials i/o musculars.

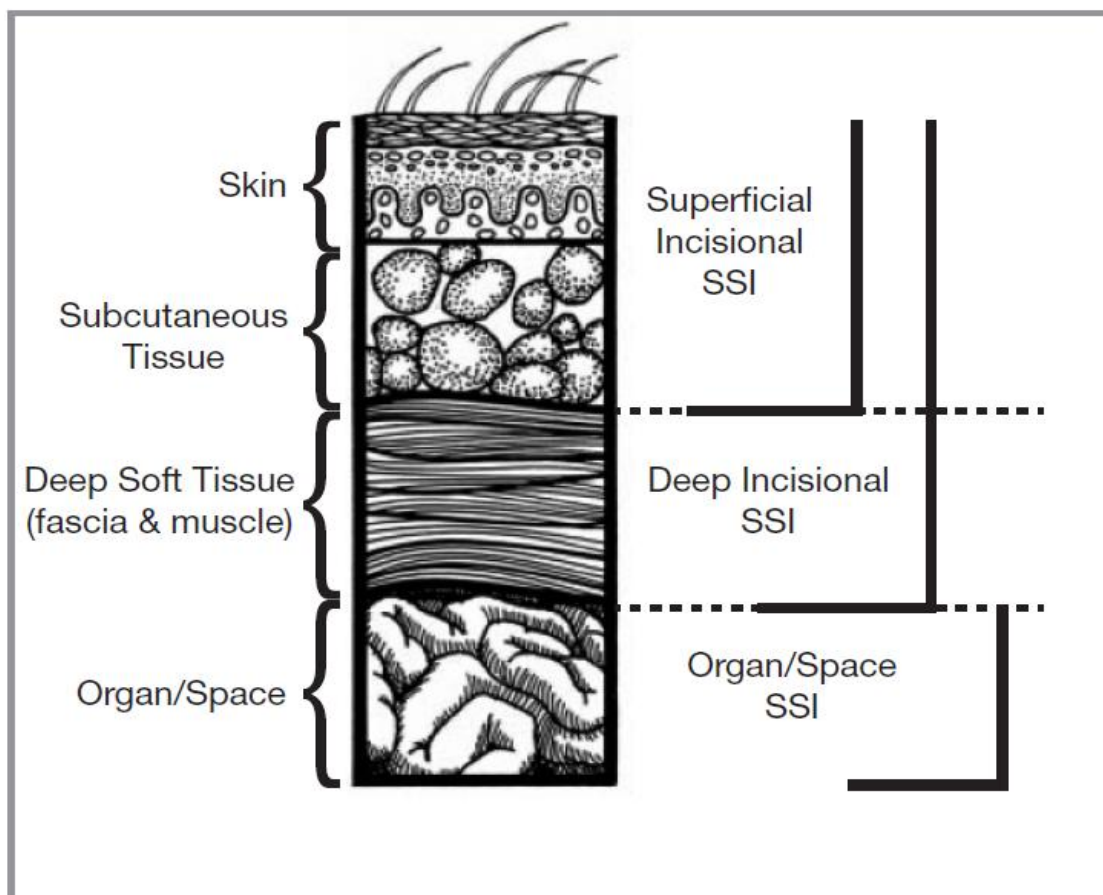


Figura 1 - Mangram AJ, et al. Infec Control Hosp Epidemiol 1999 [5]

1.1.2. Infecció incisional profunda del lloc quirúrgic

Es defineix com una infecció que afecta el pla profund de la incisió, en general fàscia i múscul durant els primers 30 dies després de l'operació si no s'ha deixat un implant en el lloc quirúrgic o fins 1 any després de l'operació si s'ha deixat un implant i (almenys un dels següents criteris):

1. Descàrrega de material purulent per la incisió profunda
2. Incisió profunda que presenta dehiscència espontània o que és oberta o aspirada de forma deliberada pel cirurgià o professional de la salut a càrrec

I

El pacient té almenys un dels següents signes o símptomes: febre (>38°C), dolor localitzat o a la pressió. No ho serà considerat si els cultius realitzats són negatius.

3. Abscés o alguna altra evidència d'infecció profunda incisional que es detecta durant l'examinació directa durant una reoperació, histopatològicament o per estudi d'imatge.
4. Diagnòstic d'infecció incisional profunda del lloc quirúrgic per part del cirurgià o del professional de la salut a càrrec del pacient.

Es poden subdividir en Profunda incisional primària (DIP) si la ferida implicada és la incisió primària en casos de múltiples incisions o Profunda incisional secundària (DIS) en cas que la ferida implicada sigui secundària.

1.1.3. Infecció organo-cavitària del lloc quirúrgic

Es defineix com una infecció que afecta qualsevol part del cos més profunda que la capa fascial/muscular que és oberta o manipulada durant la intervenció quirúrgica durant els primers 30 dies després de l'operació si no s'ha deixat un implant en el lloc quirúrgic o fins 1 any després de l'operació si s'ha deixat un implant i (almenys un dels següents criteris):

1. Descàrrega de material purulent a través d'un drenatge situat en una cavitat o òrgan.

Si s'infecta l'àrea al voltant de la sortida d'un drenatge no serà considerada una infecció del lloc quirúrgic, serà considerada una infecció de pell o de teixit subcutani, depenent de la seva profunditat.

2. Aïllament d'organismes en un mètode de detecció microbiològic asèptic de fluid o teixit.
3. Abscés o alguna altra evidència d'infecció afectant l'òrgan o cavitat detectada durant l'examinació directa durant una reoperació, histopatològicament o per estudi d'imatge.
4. Diagnòstic d'infecció del lloc quirúrgic organo-cavitària per part del cirurgià o del professional de la salut a càrrec del pacient.

Es considera com a implant qualsevol cos estrany i derivat no-humà implantable que és col·locat en el pacient de forma permanent durant la cirurgia.

En la taula 1 es presenta una llista de classificacions lloc-específiques que s'utilitzen per a diferenciar infeccions del lloc quirúrgic organo-cavitàries.

Taula 1	
Classificació lloc-específica de les infeccions del lloc quirúrgiques organo-cavitàries	
Osteomièlitis	Mediastinitis
Abscés mamari o mastitis	Meningitis o ventriculitis
Miocarditis o pericarditis	Infecció de cavitat oral (boca, llengua, genives)
Infecció de l'espai discal	Infecció pèlvica profunda o altres infeccions del tracte reproductiu masculí o femení
Infecció d'òïda, mastoïditis	Infecció periprotèsica
Endometritis	Infecció/abscés espinal
Endocarditis	Sinusitis
Infecció del tracte gastrointestinal	Faringitis/Laringitis/Epiglotitis
Infecció intraabdominal	Infecció del sistema urinari
Infecció intracranial	Infecció arterial o venosa
Infecció articular o bursitis	Infecció de la cúpula vaginal
Infecció del tracte respiratori inferior	

1.2. Tipus de ferides quirúrgiques

També en les mateixes guies CDC del 1999 es classifiquen les ferides quirúrgiques en 4 tipus ben diferenciats que es troben referenciats i definits en la següent figura (Taula 2) [5]. Així, classifiquem les ferides quirúrgiques en netes, netes-contaminades, contaminades o brutes [6, 7].

Les ferides quirúrgiques netes són aquelles on no hi ha inflamació preexistent i on no s'entra en el tracte respiratori, alimentari, genital o urinari. Les ferides quirúrgiques netes-contaminades són aquelles en les que s'entra de forma controlada i sense una contaminació inusual el tracte respiratori, alimentari, genital o urinari. Les ferides contaminades són aquelles en què hi ha una gran contaminació per part del tracte afectat (per exemple una gran extravasació de contingut alimentari), incisions en zones inflamades no purulentes o en traumatismes oberts recents. Les ferides quirúrgiques brutes són aquelles en les que ja hi ha infecció present, amb traumatismes oberts vells o intervencions en perforacions de víscera.

Taula 2 – Classificació de ferides quirúrgiques

Neta: Es tracta d'una ferida quirúrgica no infectada en la que no hi ha inflamació present i no s'entra en el tracte respiratori, alimentari, genital o urinari infectat. Són ferides tancades i, si cal, drenades amb un drenatge tancat. S'hi haurien d'incloure les ferides traumàtiques no penetrants, si compleixen els criteris esmentats.

Neta – Contaminada: Es tracta d'una ferida quirúrgica en la qual s'entra en el tracte respiratori, alimentari, genital o urinari dins unes condicions controlades i sense una contaminació excepcional. S'hi inclouen operacions que inclouen el tracte biliar, apèndix, vagina i orofaringe si no hi ha infecció activa o incidències majors en la tècnica quirúrgica.

Contaminada: Es tracta de ferides obertes, recents i accidentals. S'hi inclouen operacions amb interrupció major de la esterilitat o intervencions amb gran extravasació de contingut intestinal, així com incisions amb presència d'inflamació aguda no purulenta.

Bruta – Infectada: Es tracta de ferides traumàtiques antigues que contenen teixit desvitalitzat i intervencions amb infecció clínica activa o perforació de víscera buida. Aquesta definició suggereix que els organismes causants de l'infecció postoperatòria ja estaven presents en el lloc quirúrgic abans de l'operació.

Classificació proposada en els següents articles: Garner JS [6], Simmons BP [7]

1.3. Infecció de ferida quirúrgica

Pel que fa a la infecció de ferida quirúrgica no hi ha un consens general, tot i que es podria considerar com la infecció incisional superficial i profunda de la classificació anteriorment mencionada que es desenvolupa en els primers 30 – 90 dies depenent del tipus de cirurgia. Es calcula que sobre un 5% dels pacients que seran intervinguts d'una intervenció quirúrgica desenvoluparan una infecció de lloc quirúrgic [9, 10]. Tot i això, aquests números són molt generalitzats i la incidència d'infecció de ferida quirúrgica varia segons el tipus de cirurgia realitzada, la freqüència amb què aquestes intervencions són realitzades, la qualitat de les dades recollides o el seguiment realitzat, només per posar alguns exemples. En les últimes guies de la WHO (World Health Organization) s'estima que aquesta incidència pot multiplicar-se entre 2 i fins a 20 vegades en països en vies de desenvolupament [9]. Si mirem les dades del nostre entorn, ens podem fixar en l'estudi EPINE-EPPS 2017 on s'analitzen les dades de més de 60.000 pacients tractats en més de 300 hospitals espanyols [11]. En aquest recull de dades sobre les infeccions nosocomials, les especialitats quirúrgiques tenen un 10,4% de prevalença d'infeccions nosocomials en els pacients ingressats en els hospitals participants, de les quals fins a un 25% és per infecció del lloc quirúrgic i un 13,6% per infecció de ferida quirúrgica (Infecció organocavitària: 11,4%; Infecció incisional profunda: 8,38%; Infecció incisional superficial: 5,23%). Podem dir, doncs, que la prevalença d'infecció del lloc quirúrgic en pacients postoperats a l'estat espanyol és d'un 2,5% aproximadament.

1.4. Guies clíniques actuals

Davant d'aquest problema de salut pública mundial, la WHO [9, 10] i el CDC [2] han desenvolupat recentment unes noves guies clíniques per a la prevenció de la SSI.

En les recomanacions de la WHO publicades el 2016 s'analitzen aspectes tan preoperatoris com intra i postoperatoris. Entre les mesures preoperatories que més es recomanen està el no afaitar la pell (sí rasurar), la profilaxi antibiòtica endovenosa en els 120 minuts abans de la incisió quirúrgica, el rentat quirúrgic de mans ja sigui amb sabó antimicrobial o amb solució alcohòlica o l'aplicació de clorhexidina alcohòlica per a l'antisèpsia de la pell. Les mesures intraoperatories i postoperatories més importants són la correcta oxigenació del pacient i la normotèrmia, així com no mantenir la profilaxi antibiòtica en el postoperatori. També fan referència a l'ús d'antisèptics i antibiòtics tòpics abans del tancament de la ferida quirúrgica. No es recomana la irrigació de la ferida quirúrgica amb antibiòtic, ja que no s'han trobat diferències significatives respecte a la no irrigació o la irrigació amb solució salina, a més de considerar-la un risc innecessari d'augmentar la resistència antibiòtica. La irrigació de la ferida quirúrgica amb solució aquosa de povidona iodada es pot considerar, sobretot en cirurgia neta i neta-contaminada.

També en les recomanacions fetes per la CDC el 2017 es recomana tenir en consideració la irrigació dels teixits subcutanis tant superficials com profunds amb solució salina iodada per a la prevenció de la SSI, però no es manifesta pel que fa a l'aplicació d'antibiòtics tòpics [2].

En la revisió sistemàtica amb meta-anàlisi Cochrane del 2016 publicada per Heal et al., es conclou, en canvi, que l'aplicació d'antibiòtics tòpics probablement redueix el risc de SSI tant en comparació amb l'ús d'antisèptics tòpics com amb l'ús de placebo (qualitat d'evidència moderada) [12]. El nombre de pacients a tractar per a un resultat positiu és de 24 (en comparació amb antisèptics tòpics) i de 50 (en comparació amb la no aplicació d'antibiòtics tòpics) respectivament. Pel que fa al tipus de ferida quirúrgica tractada, conclouen que com que la incidència per a ferides netes és molt baixa, l'efecte dels antibiòtics tòpics és més limitat. Les dades no són prou concloents per als efectes adversos, tenint un grau de qualitat d'evidència baix, tant pel que fa a la possibilitat de dermatitis al·lèrgica com

a efecte secundari com pel que fa a l'increment de resistències antibiòtiques i per tant recomanen precaució pel que fa a aplicar unes mesures d'efectes positius però limitats, tenint en compte la falta de dades pel que fa a efectes adversos com seria la creació de resistències antibiòtiques.

Un altre aspecte no aclarit en cap de les guies mencionades és en el cas d'usar antibiòtics tòpics, quins haurien de ser els utilitzats.

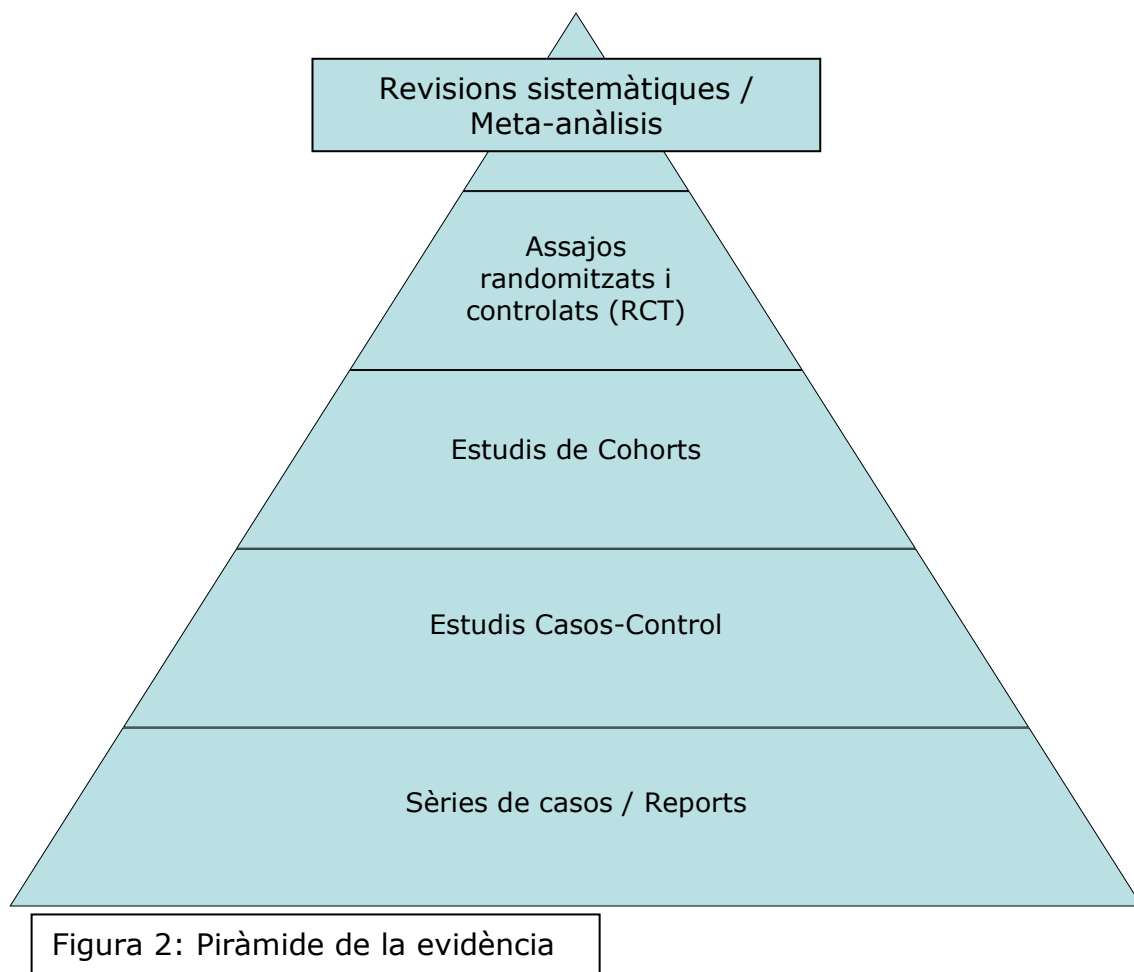
En el cas de l'última actualització de la NICE (National Institute for Health and Care Excellence) d'abril de 2019 es conclou que l'ús de povidona iodada abans del tancament de la ferida quirúrgica podria ser útil per a la prevenció de la SSI [13]. Pel que fa als antibiòtics, tot i que acaba no recomanant-ne l'ús pel risc de creació de resistències antimicrobianes, sí que parla de diferents estudis on l'ús d'ampicil·lina i cefalosporina tòpiques reduïa el número de SSI, cosa que no es produïa en el cas d'altres antibiòtics com la vancomicina. En el cas de la cirurgia cardíaca fan una excepció i recomanen l'ús d'implants de gentamicina-col·lagen com a una opció profilàctica, per l'alt risc d'infecció quirúrgica i els elevats costos que aquesta implica.

Conclouen que es tracta d'un àmbit important per a treballs i estudis futurs i per això esmenten que l'ús d'antibiòtics tòpics es podria utilitzar en el context només d'estudis randomitzats [13].

1.5. Medicina basada en l'evidència

La medicina basada en l'evidència, introduïda en un principi per Gordon Guyatt [14] es defineix com un procés amb l'objectiu d'obtenir i aplicar la millor evidència científica en l'exercici de la pràctica mèdica quotidiana. Per a això com indica Sackett, s'utilitza l'ús judiciós, concís i explícit de les millors evidències disponibles per a la presa de decisions en sanitat [15].

Per a aconseguir aquest objectiu es requereix una utilització de les millors evidències disponibles per a la presa de decisions en les cures sanitàries dels pacients. En aquest sentit, ja des dels anys 90 se sap que no tota l'evidència de la qual disposem té la mateixa qualitat i, per tant, apareix una jerarquia en la evidència. Així és com apareix el que avui coneixem com la piràmide de l'evidència, representada en la següent figura (Figura 2).



1.6. Revisions sistemàtiques i meta-anàlisis

En aquesta piràmide de l'evidència, històricament, les revisions sistemàtiques i els meta-anàlisis d'estudis aleatoritzats estan en l'esglaió més elevat, ja que són capaços d'integrar tota l'evidència rellevant en el moment i donar una resposta més fiable que un estudi únic, encara que aquest estigui molt ben formulat. Un estudi únic ens pot donar una visió limitada d'una part de la població; en canvi en la combinació matemàtica de múltiples estudis s'augmenta la potència i ens pot donar una visió més fiable de la distribució en la població general [16].

Actualment, però, han sorgit noves versions d'aquesta piràmide i crítiques a l'aquí presentada, sobretot pel fet que els meta-anàlisis també presenten importants limitacions com és l'heterogeneïtat dels estudis i el risc de biaixos, sobretot els de publicació i de selecció [17]. La heterogeneïtat dels

meta-anàlisi en realitat és una característica inherent dels mateixos i no un problema a ser resolt. Inclou components clínics (diversitat de poblacions i/o intervencions) i estadístics (diferències aleatòries). Tenim eines estadístiques per a quantificar la heterogeneïtat i això ens permetrà entendre el perquè de les diferències entre els diferents estudis [16].

Tot i això, en gairebé totes les societats científiques i guies clíniques internacionals els meta-anàlisis segueixen formant part de la punta de la piràmide de l'evidència científica.

1.7. Trial Sequential Analysis (TSA)

Per a millorar la confiança en el resultat del meta-anàlisi, fer una recomanació més acurada a partir dels resultats i reduir el risc d'error tipus I (d'obtenir un resultat fals positiu) es recomana l'anàlisi seqüencial d'estudis (TSA, Trial Sequential Analysis) [18-21]. El TSA és una eina estadística que usa una combinació de tècniques que quantifiquen l'evidència que necessitem per al nostre meta-anàlisi proporcionant l'anomenada mida d'informació requerida (IS, Information Size o OIS, Optimal Information Size o RIS, Required Information Size). Igual que en els assajos aleatoritzats, on s'ha d'estimar el número d'esdeveniments i pacients necessaris per a permetre una inferència estadística fiable, una estimació similar es realitza amb els meta-anàlisis amb el TSA. Com que és molt probable que hi hagi una heterogeneïtat important entre les diferents poblacions del meta-anàlisi, entre les intervencions realitzades i els mètodes usats, la mida de la mostra del meta-anàlisi haurà de ser incrementada per tal de permetre la variància introduïda per aquesta heterogeneïtat [22, 23]. A més, permet construir els llimars per a l'efecte del tractament estadísticament significatiu, així com per a la futilitat del tractament, que són diferents als llimars establerts pels mètodes estadístics normals. Les conclusions fetes usant el TSA són més fiables que les fetes amb tècniques de meta-anàlisis tradicionals. L'evidència empírica suggereix que la IS i els llimars ajustats permeten eliminar falsos positius inicials que es produeixen per imprecisions i per tests de significança repetits [18-21].

2. JUSTIFICACIÓ

En resum, estem, per tant, davant un assumpte de salut pública rellevant per a l'assistència, amb un consum molt important de recursos sanitaris, en el qual no acaben d'estar clars alguns aspectes concrets com és l'ús o no d'antisèptics o antibiòtics tòpics intra-operatoris abans del tancament de la ferida quirúrgica. Tampoc hi ha cap recomanació clara pel que fa a quins antibiòtics usar ni en quina presentació (solucions d'irrigació, en pols, injectables, portadors, etc.) s'han d'usar. Tampoc queda clar si aquestes recomanacions han de ser diferents per als diferents tipus de cirurgia existents. En cap de les guies o revisions anteriorment mencionades es diferencien les conclusions fetes segons el tipus de ferida quirúrgica (neta/neta-contaminada/ contaminada/bruta). Tampoc pel que fa a si aquestes recomanacions han de canviar depenent si la cirurgia és urgent o electiva.

En el meu pas com a resident en la unitat de Cirurgia de Paret abdominal de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron vaig poder participar de totes aquestes inquietuds, en un tipus de cirurgia i unitat especialment preocupats per la infecció del lloc quirúrgic així com de la seva prevenció per l'ampli ús de materials protèsics. En la mateixa unitat vaig ser partícip de múltiples pràctiques profilàctiques per a intentar rebaixar la SSI, entre elles l'aplicació d'antibiòtics de forma tòpica en la ferida quirúrgica abans del tancament primari d'aquesta.

Per aquests motius plantejo els següents objectius:

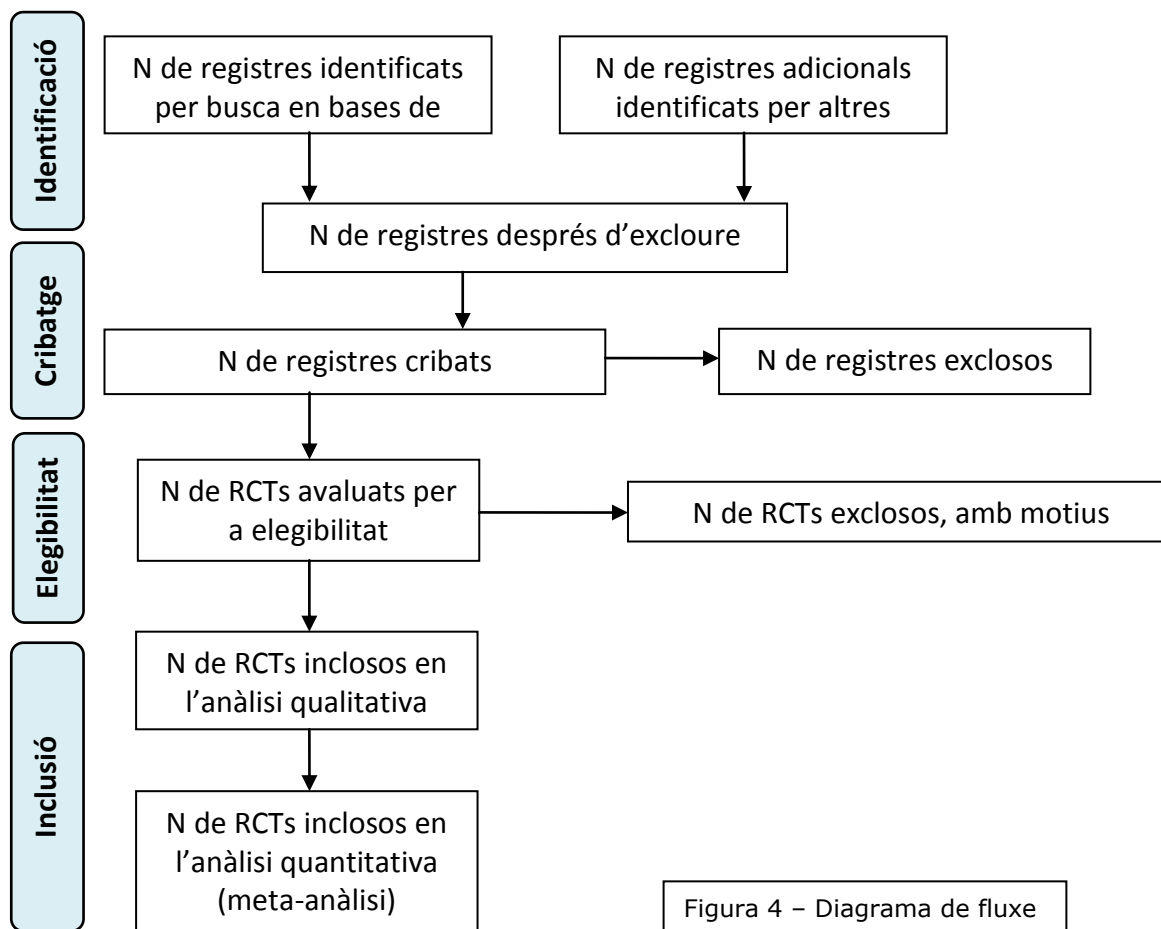
1. Realitzar una revisió sistemàtica amb meta-anàlisi i TSA d'estudis aleatoritzats sobre la prevenció de la infecció del lloc quirúrgic amb l'aplicació de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica.
2. Realitzar meta-anàlisis secundaris respecte a la prevenció de la SSI amb povidona iodada tòpica segons les següents variables secundàries: tipus de cirurgia, urgència de la cirurgia, mode d'administració de la povidona iodada, combinació o no amb antibiòtics sistèmics, grau de contaminació de la ferida quirúrgica, definició de la SSI.
3. Realitzar una revisió sistemàtica amb meta-anàlisi i TSA d'estudis aleatoritzats sobre la prevenció de la infecció del lloc quirúrgic amb l'aplicació d'antibiòtics tòpics abans del tancament primari de la ferida quirúrgica.
4. Realitzar meta-anàlisis secundaris respecte a la prevenció de la SSI amb antibiòtics tòpics segons les següents variables secundàries: tipus d'antibiòtic, urgència de la cirurgia, mode d'administració de l'antibiòtic en qüestió, combinació o no amb antibiòtics sistèmics, grau de contaminació de la ferida quirúrgica, definició de la SSI.

3. MATERIALS I MÈTODES

3.1. PRISMA

Ambdós meta-anàlisis s'han realitzat seguint la guia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [24]. Aquesta guia és l'evolució de l'inicialment anomenada guia QUORUM, nascuda el 1996 de la constatació de la pobre estandardització quant a revisions sistemàtiques i meta-anàlisis [25]. En la guia PRISMA es remarca que la revisió sistemàtica, així com el meta-anàlisi depèn en gran part de la qualitat dels estudis inclosos, variables que analitzen en els seus protocols. El 2007 aproximadament només un 10% de les revisions sistemàtiques tenien un protocol publicat. Per això, la guia PRISMA aporta una estandardització i una protocol·lització públicament accessible per als investigadors que volen realitzar una revisió sistemàtica o un meta-anàlisi [24].

La guia PRISMA inclou una sèrie de 27 ítems i un diagrama de flux de 4 fases representat en la següent figura (Figura 4).



3.2. PROSPERO

El febrer de 2017 es va registrar el meta-anàlisi d'antibiòtics tòpics a la base de dades PROSPERO i el de povidona iodada tòpica al juliol del mateix any. Es tracta d'una base de dades internacional de registres prospectius de revisions sistemàtiques i meta-anàlisis que promou la creació d'un llistat que permeti evitar duplicacions i reduir el biaix de publicació, així com permetre comparar la revisió completa amb la que va ser planejada inicialment per protocol. Els números de registre i els enllaços, són respectivament per al meta-anàlisi d'antibiòtics tòpics i pel de povidona iodada tòpica CRD42017056644 i CRD42017072243.

3.3. Recerca sistemàtica de la literatura

Es va realitzar una recerca sistemàtica de les següents bases de dades: MEDLINE/PubMed, SCOPUS, CINAHL i Web of Science usant termes MeSH (vocabulari de la National Library of Medicine controlat per a la indexació d'articles per a PubMed). Des de l'inici del registre de les bases de dades fins al setembre de 2017 es van incloure els següents termes de busca: "antibiotics" OR "antimicrobials" OR "antibacterial" OR "anti-infective" OR "topical" AND "surgical wound infection" OR "wound infection". La cerca es va limitar exclusivament a assajos controlats i amb distribució aleatòria. Per aconseguir això, en el cas de MEDLINE/PubMed es va afegir a la recerca principal el terme "AND Randomized Controlled Trial [ptyp]". Es van recollir tots els estudis realitzats en humans i escrits en anglès, francès, alemany i espanyol, i es va realitzar una anàlisi de les referències de cadascun per a trobar estudis addicionals. Els abstracts de tots els articles identificats es van revisar independentment per tres investigadors per identificar els estudis elegibles i els que s'havien d'excloure dels meta-anàlisis.

3.4. Selecció d'estudis i extracció de dades

3.4.1. Criteris d'inclusió

Per a la selecció d'estudis i com a criteris d'inclusió es va utilitzar la sistemàtica PICO, un acrònim per a Patient (P), Intervention (I), Comparison (C) i Outcome (O) i que s'usa per a establir una pregunta adequada i realitzar una recerca fiable de la literatura [26]. La primera

qüestió a considerar és quines són les característiques de la població que volem estudiar i quina és la condició o malaltia que volem estudiar (P)? Què és el que volem fer amb aquesta població o pacients (tractar, diagnosticar, observar, etc.) (I)? Quina és l'alternativa a la intervenció proposada (placebo, una altra medicació, cirurgia, etc.) (C)? I finalment, quins són els resultats que volem analitzar (morbiditat, mortalitat, complicacions, etc.) (O)?

3.4.1.1. Població

La població escollida van ser pacients que havien de ser intervinguts de cirurgia abdominal, de teixits connectius, mamària, cardiovascular, traumatològica i ortopèdica (P).

3.4.1.2. Intervenció

Com a intervenció a estudiar es va prendre respectivament l'ús de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica i l'ús d'antibiòtics tòpics abans del tancament primari de la ferida quirúrgica (I).

3.4.1.3. Grup control

En ambdós casos l'aplicació de substàncies podia ser en forma de solucions d'irrigació, pols, esprais, implants, injecció d'incisions o altres formes d'aplicació. Els pacients sense l'aplicació d'agents antibiòtics o de povidona iodada en la ferida quirúrgica abans del seu tancament primari es van incloure en el grup control (C). Els pacients en els quals s'aplicava povidona iodada tòpica després del tancament de la ferida quirúrgica també es van incloure en el grup control. Els articles que comparaven l'aplicació de diferents agents antibiòtics entre ells o comparaven l'aplicació d'un agent antibiòtic amb agents antisèptics es van excloure.

3.4.1.4. Resultat principal

El resultat principal a analitzar es va definir com la taxa d'infecció del lloc quirúrgic després de l'aplicació d'antibiòtics tòpics o povidona iodada tòpica abans del tancament de la ferida quirúrgica, respectivament (O).

3.4.1.5. Resultats secundaris

Com a resultats secundaris es van establir els següents resultats conjunts per als dos meta-anàlisis: taxa d'infecció de lloc quirúrgic en funció de la urgència de la cirurgia realitzada (urgent, programada o mixta, si en l'estudi s'inclouïen ambdós tipus), el mode d'administració de la povidona iodada o l'antibiòtic en qüestió, el grau de contaminació de la cirurgia segons la classificació de la CDC [5] i l'associació o no d'antibiòtics sistèmics. Pel que fa al meta-anàlisi sobre la povidona iodada es van afegir com a resultats secundaris, a més, la taxa d'infecció de lloc quirúrgic segons el tipus de cirurgia realitzada en quant a específica si es realitzava només un procediment específic o miscel·lània si es combinaven diferents tècniques, i segons la definició d'infecció de lloc quirúrgic proposada per la CDC [2]. Pel que fa al meta-anàlisi d'antibiòtics tòpics es va afegir com a resultat secundari la taxa d'infecció de lloc quirúrgic segons el tipus d'agent antibiòtic usat (segons famílies d'antibiòtics).

3.4.2. Criteris d'exclusió

Es van excloure els pacients a intervenir de cirurgia oftalmològica i els tractats amb "antibiotic-impregnated beds" (cirurgia ortopèdica), ciments o apòsits prefabricats impregnats en antibiòtic, així com pacients intervinguts d'altres procediments no mencionats en els criteris d'inclusió. A més, es van excloure també els casos d'infecció prèviament diagnosticada de la ferida quirúrgica abans del procediment realitzat, l'aplicació de povidona iodada en altres localitzacions diferents de la ferida quirúrgica (per exemple la irrigació abdominal) i l'aplicació d'altres antisèptics diferents de la povidona iodada. Evidentment en el meta-anàlisi d'antibiòtics tòpics es van excloure tots els estudis amb antisèptics i en el de la povidona iodada tòpica es van excloure tots els estudis amb antisèptics diferents de la povidona iodada i també els que avaluaven antibiòtics tòpics.

L'anàlisi de dades es va realitzar per dos dels investigadors principals de forma independent i es va utilitzar l'opinió d'un tercer investigador per aconseguir consens en els casos més dubtosos.

3.5. Avaluació

La validesa interna dels assajos es va avaluar usant el "checklist" de la "Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)" (<https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>).

3.5.1. Qualitat dels estudis

Es van analitzar els següents factors de qualitat de l'evidència dels diferents estudis seguint les recomanacions de la "Cochrane Collaboration" [27]: mètode de randomització; ocultació d'assignació; ús d'avaluació de resultats emmascarada; anàlisi per intenció de tractament (ITT); definició de SSI; temps de seguiment per al diagnòstic d'infecció. Els dos últims aspectes es van incloure per la importància de plantejar una correcta definició de la infecció de lloc quirúrgic per als assajos inclosos i un seguiment mínim de 30 dies després de l'operació, segons les definicions prèviament comentades [2, 3].

Depenent de si teníem o no la informació d'aquests aspectes es van establir tres categories per a la qualitat dels estudis. Així doncs, si almenys 4 dels aspectes estaven descrits i es tenia un seguiment mínim de 30 dies, la qualitat de l'estudi es va considerar com a alta. Si l'estudi tenia almenys 3 dels aspectes descrits i es tenia un seguiment mínim de 30 dies, la qualitat del mateix es va considerar com a baixa. Si hi havia menys de 3 dels factors descrits o el seguiment era de menys de 30 dies, la qualitat de l'estudi es va considerar com a incerta.

3.6. Anàlisi estadística

Es varen plantejar dos meta-anàlisis amb tots els assajos clínics randomitzats i controlats elegibles per al resultat principal. Es va fer també una anàlisi de sensibilitat per avaluar l'impacte global de l'aplicació de povidona iodada tòpica i d'antibiòtics tòpics, respectivament, tenint en compte la qualitat dels assajos inclosos i eliminant-ne els estudis de qualitat incerta. Així mateix es varen realitzar també meta-anàlisis separats per als resultats secundaris preestablerts per a tots els estudis elegibles, d'acord amb la qualitat d'aquests. Recordem que els resultats secundaris del meta-anàlisi de povidona iodada tòpica respecte als del meta-anàlisi d'antibiòtics tòpics varien lleugerament. Aquests meta-anàlisis secundaris només es van

realitzar en el cas que hi haguessin més de 2 assajos randomitzats i controlats elegibles per al resultat en qüestió.

3.6.1. Mètodes estadístics

Els meta-anàlisis realitzats es van dissenyar com a meta-anàlisis d'efectes aleatoris i es va utilitzar el mètode estadístic de Mantel-Haenszel, verificat amb el mètode Peto.

3.6.1.1. Meta-anàlisi d'efectes aleatoris

Si tots els estudis d'un meta-anàlisi fossin igual de precisos es podria fer una mitjana entre tots; però evidentment els estudis inclosos són de diferent qualitat i per això se'ls ha de donar un pes específic a cadascun. En l'anàlisi d'efectes fixes s'estima que tots els estudis inclosos comparteixen una única mida d'efecte. En canvi en l'anàlisi d'efectes aleatoris s'estima que l'efecte real és diferent per a cada estudi inclòs, per la qual cosa es va utilitzar aquest sistema. Depenent de la població inclosa, de la cirurgia efectuada, etc., l'efecte i el seu pes en el meta-anàlisi pot ser diferent entre els diferents estudis. No s'intenta estimar un únic efecte sinó la mitjana d'una distribució dels efectes [28].

3.6.1.2. Mètodes estadístics d'esdeveniments infreqüents

Per a estudis on els esdeveniments o efectes són infreqüents, en la literatura es recomanen els meta-anàlisis d'efectes aleatoris [29]. Pel que fa als mètodes d'anàlisi estadística hi ha controvèrsia pel que fa a quins utilitzar, però sembla que els més apropiats en el cas d'esdeveniments infreqüents o "zero events" serien el de Mantel-Haenszel, la regressió logística i el mètode exacte, així com també el mètode Peto. En el nostre cas, com ho hem explicat anteriorment, es va utilitzar el mètode de Mantel-Haenszel, verificant els resultats amb el mètode Peto [29].

3.6.2. Presentació de les dades

Els resultats es van expressar com a Risk Ratio (RR) amb intervals de confiança (CI) de 95%. L'heterogeneïtat dels estudis es va avaluar i classificar en baixa ($I^2 < 25\%$), moderada ($I^2: 25-50\%$) i alta ($I^2 > 50\%$) [30]. També es van calcular valors *P*. El biaix de publicació es va ajustar

construint un gràfic en embut ("funnel plot") de precisió. El meta-anàlisi es va realitzar usant el programa informàtic "Review Manager 5.3 software" (Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark, 2013).

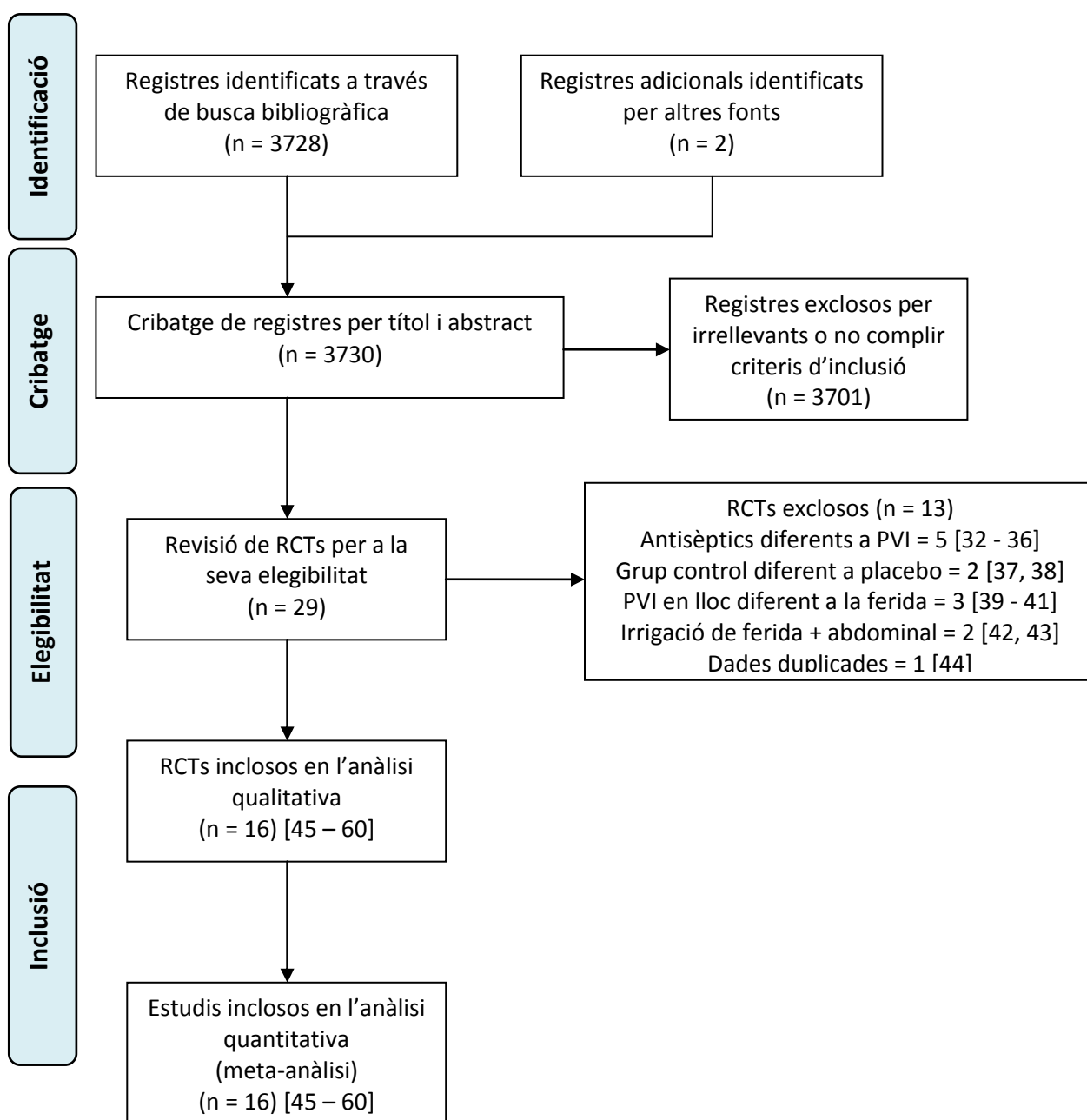
3.5.3. Trial Sequential Analysis

Es va realitzar un TSA per a cada meta-anàlisi. El RIS es va estimar assumint un error tipus I de 0,05 i un error tipus II de 0,2. El CER ("Control event rate") es va assumir com a 10% - segons les dades publicades en la literatura per a taxa d'infeccions en cirurgia neta-contaminada, que representen la majoria dels nostres assajos inclosos en els meta-anàlisis [31]. Es va usar així mateix la I^2 com la mitjana dels assajos inclosos en els estudis com a predictor d'heterogeneïtat. El TSA es va realitzar utilitzant el software de TSA v0.9 (www.uct.dk/tsa/index.htm).

4. RESULTATS

4.1. Resultats meta-anàlisi povidona iodada tòpica

Amb la recerca bibliogràfica realitzada tal com s'indica en l'apartat de materials i mètodes es van identificar 3730 publicacions. A continuació en presentem el diagrama de flux segons les guies PRISMA. De les 3730 publicacions identificades, 3701 van ser excloses per no complir criteris d'inclusió o considerar-se irrelevantes.



Els restants 29 estudis elegibles es van analitzar detingudament, dels quals 13 es van excloure per: ús d'altres antisèptics diferents de la povidona iodada (n=5) [32-36], ús de grup control diferent de placebo (n=2) [37, 38], aplicació de povidona iodada en localització diferent de la ferida quirúrgica (n=3) [39-41], combinació de povidona iodada per a irrigació abdominal i de la ferida quirúrgica (n=2) [42, 43] i duplictat de casos (n=1) [44].

4.1.1. Desglossament segons resultats secundaris

Finalment es van incloure 16 RCT's amb un número final total de 7601 pacients [45-60]. D'aquests, classificant-los segons els resultats secundaris a analitzar, sortien els següents grups:

- Segons urgència de l'operació:
 - 5 RCT's presentaven intervencions electives [50, 55-58].
 - 5 RCT's presentaven intervencions urgents [47, 48, 53, 54, 60].
 - 6 RCT's presentaven intervencions mixtes (tant electives com urgents) [45, 46, 49, 51, 52, 59].

- Segons forma d'administració de la povidona iodada (PVI):
 - En 9 RCT's administraven la PVI com a solucions d'irrigació [46, 51, 52, 54-57, 59, 60].
 - En 6 RCT's administraven la PVI com a esprais d'aerosol [45, 47-50, 53].
 - en 1 RCT s'administrava la PVI en gasses impregnades [58].

- Segons el grau de contaminació de la ferida quirúrgica segons la CDC:
 - En 4 RCT's la ferida quirúrgica era neta [55-58].
 - En 5 RCT's la ferida quirúrgica era contaminada [47, 48, 52, 53, 60].
 - En 6 RCT's la ferida quirúrgica era una combinació de ferides netes, netes-contaminades, contaminades i brutes [45, 46, 49, 51, 52, 59].
 - En 1 RCT no es determinava amb claredat el grau de contaminació de les ferides quirúrgiques [50].

- Segons l'administració o no d'antibiòtics sistèmics:

- En 7 RCT's s'administraven, a més a més, antibiòtics sistèmics [52-57, 59].
- En 9 RCT's no s'administraven antibiòtics sistèmics [45-51, 58, 60].

Com a qüestió addicional es va veure que la concentració de PVI més utilitzada en els estudis analitzats era al 10% [51, 52, 55, 58, 59] i a l'1% [46, 51, 54, 60].

El resum de les característiques dels 16 RCT's seleccionats per al meta-anàlisi, així com les característiques pel que fa als resultats secundaris - prèviament resumits - desglossats per a cada estudi en concret es pot veure en la següent taula (taula 3).

4.1.2. Qualitat dels estudis

Pel que fa a la qualitat dels estudis, segons els criteris establerts a l'apartat de materials i mètodes:

- Només 1 RCT compleix criteris d'alta qualitat [59].
- 6 RCT's compleixen criteris de qualitat baixa [45, 49, 53, 54, 56, 58].
- 9 RCT's són de qualitat incerta [46-48, 50-52, 55, 57, 60].

El resum de les característiques que donen lloc a la classificació dels diferents RCT's segons la qualitat estan desglossats en la següent taula (taula 4).

Taula 3. Característiques dels estudis inclosos.

Author [Ref]	Year	N	Taxa SSI global		Concentració PVI	Electiva /urgent	Tipus de cirurgia	Taxa SSI segons tipus de ferida quirúrgica	Tipus d'administració	Comparador	Antibiòtic sistèmic (Sí/no)
			Exp (n)	Cont (n)				Exp (n) ; Cont (n)			
Gilmore [45]	1975	133	6/63	18/70	PVI (Disadine DP)	Mixta (Electiva i urgent)	Abdominal	CI 1/33 ; 6/35 C 5/30 ; 12/35	Esprai aerosol	Propulsor d'aerosol	No
Sindelar [46]	1977	500	7/242	39/258	PVI 1%	Mixta (Electiva i urgent)	Abdominal/ Miscel·lània	CI 0/113 ; 7/121 C-C 1/49 ; 7/49 C 3/44 ; 12/46 D 3/36 ; 13/42	Solució d'irrigació	Solució salina	Segons criteri del cirurgià
Morgan [47]	1978	320	10/166	22/154	PVI	Urgent	FAS	C 10/166 ; 22/154	Esprai aerosol	Sense actuació	No
Naunton Morgan [48]	1980	572	14/263	45/309	PVI (Disadine DP)	Urgent	FAS	C 14/263 ; 45/309	Esprai aerosol	Sense actuació	No uniforme
Walsh [49]	1981	627	28/308	40/319	PVI (Betadine 5%+0.5% iodine)	Mixta (Electiva i Urgent)	Abdominal	CI 2/59 ; 6/63 C-C 21/232 ; 25/232 D 5/17 ; 9/24	Esprai aerosol	Sense actuació	Segons criteri del cirurgià
Gray [50]	1981	153	7/71	20/82	PVI (Disadine DP, 0.5% iodine)	Electiva	Abdominal	Not definit clarament	Esprai aerosol	Sense actuació	No definit
de Jong [51]	1982	582	17/154	21/142	PVI 1% (Fase 1)	Mixta (Electiva i Urgent)	Abdominal/ Miscel·lània	CI 8/89 ; 3/83 C-C 6/29 ; 9/33 C 2/21 ; 3/17 D 1/15 ; 6/9	Solució d'irrigació	Sense actuació	No
			22/149	15/137	PVI 10% (Fase 2)			CI 7/84 ; 3/79 C-C 9/31 ; 6/31 C 1/22 ; 3/15 D 5/12 ; 3/12			

Rogers [52]	1983	187	4/86	11/101	PVI 10%	Mixta (Electiva i Urgent)	Abdominal/ Miscel·lània	CI 2/56 ; 5/68 C-C 1/24 ; 5/27 D 1/6 ; 1/6	Solució d'irrigació	Solució salina	Sí
Galland [53]	1983	200	13/95	14/105	PVI	Urgent	Colorectal	C 13/95 ; 14/105	Esprai aerosol	Sense actuació	Sí
Lau [54]	1986	315	9/159	3/156	PVI 1%	Urgent	Colorectal	C 9/159 ; 3/156	Solució d'irrigació	Sense actuació	Sí
Cheng [55]	2005	414	0/208	7/206	PVI 3,5%	Electiva	Cirurgia espinal	CI 0/208 ; 7/206	Solució d'irrigació	Solució salina	Sí
Chang [56]	2006	244	0/120	6/124	PVI 3,5%	Electiva	Cirurgia espinal	CI 0/120 ; 6/124	Solució d'irrigació	Solució salina	Sí
Kokavec [57]	2008	162	0/89	2/73	PVI 3,5%	Electiva	Cirurgia ortopèdica	CI 0/89 ; 2/73	Solució d'irrigació	Solució salina	Sí
Walker [58]	2013	67	1/31	3/36	PVI 10%	Electiva	Cirurgia vascular	CI 1/31 ; 3/36	Gassa empapada en la ferida inguinal	Gassa empapada en solució salina	No
Mahomed [59]	2016	2736	144/1376	147/1360	PVI 10%	Electiva Urgent	Cesarea	C-C 81/676 ; 82/669 C 63/700 ; 65/691	Solució d'irrigació	Sense actuació	Sí
Ghafouri [60]	2016	389	15/196	14/193	PVI 1%,	Urgent	FSA	C 15/196 ; 14/193	Solució d'irrigació	Solució salina	No

CI: Neta, C-C: Neta-contaminada, C: Contaminada, D: Bruta, FSA: Ferides accidentals superficials, Exp: Grup experimental, Cont: Grup control

Taula 4. Qualitat dels estudis inclosos

Autor, Any	Tipus de Randomització	Ocultació d'assignació	Avaluació cega	Definició de SSI	Intenció de tractament	Temps de seguiment	Qualitat
Gilmore 1975 [45]	Nº randomitzats	No descrit	Sí	Criteris Ljungqvist*	No descrit	6 setmanes	Baixa
Sindelar, 1977 [46]	No descrit	No descrit	No descrit	Aparició de material purulent	No descrit	3 mesos	Incerta
Morgan, 1978 [47]	No descrit	No descrit	No descrit	Descàrrega de material purulent, amb o sense cultiu	No descrit	6 dies	Incerta
Naunton Morgan [48]	No descrit	No descrit	Sí	Dolor i rubor, o purulent	No descrit	No descrit	Incerta
Walsh, 1981 [49]	Nº randomitzats per ordinador	No descrit	Sí	Descàrrega purulenta en 1er mes o drenatge serohemàtic amb cultiu positiu	No descrit	1 mes	Baixa
Gray, 1981 [50]	Tarjeta amb Nº randomitzats	No descrit	No clar	Descàrrega purulenta, amb o sense cultiu	No descrit	2 setmanes	Incerta
De Jong, 1982 [51]	No descrit	No descrit	No descrit	Descàrrega purulenta o cultiu positiu	No descrit	4 setmanes	Incerta
Rogers, 1983 [52]	Nº d'història parell/imparell	No descrit	No descrit	Descàrrega purulenta independentment del cultiu	No descrit	1 mes	Incerta
Galland, 1983 [53]	Sobres tancats	No descrit	Sí	Descàrrega o contingut purulent en la ferida	No descrit	1 mes	Baixa
Lau, 1986 [54]	Sobres tancats	No descrit	Sí	Criteris Ljungqvist* combinats amb cultiu	No descrit	6 setmanes	Baixa
Cheng, 2005 [55]	Sobres tancats	No descrit	No descrit	Dolor exagerat o a la pressió, eritema, induració, febre o drenatge per ferida, amb o sense cultius	No descrit	2 mesos	Incerta
Chang, 2006 [56]	Sobres tancats	Sí	Sí	No descrit	No descrit	19 mesos	Baixa
Kokavec, 2008 [57]	No descrit	No descrit	No descrit	Dolor a la pressió, induració, eritema, febre o drenatge per la ferida	No descrit	1,5 mesos	Incerta
Walker, 2013 [58]	Sobres tancats (randomització per ordinador)	No descrit	Sí	Descàrrega purulenta, dehiscència de la ferida amb infecció, presència de material purulent o teixit necròtic	No descrit	6 setmanes	Baixa
Mahomed, 2016 [59]	Sobres tancats (randomització per ordinador)	Sí	Sí	Abscés de ferida o drenatge purulent o drenatge serohemàtic amb rubor, induració, calor i dolor a la pressió o prescripció d'antibiòtics per possible infecció per part del metge de capçalera	No descrit	2 anys	Alta
Ghafouri, 2016 [60]	4 blocs randomitzats per ordinador	No descrit	No descrit	Signes d'infecció de ferida (Cel·lulitis >1cm, limfangitis, descàrrega purulenta, teixit necròtic i abscess), amb o sense dehiscència de ferida	No descrit	10 dies, trucada al mes	Incerta

*Els criteris de Ljungqvist (clara col·lecció de material purulent que drena espontàniament o després de drenatge) es van descriure el 1964 [61].

4.1.3. Resultat primari

El meta-anàlisi realitzat per al resultat principal (taxa de SSI) va incloure els 16 RCT's indicats [45 - 60] amb 7601 pacients i mostra una reducció de la incidència de SSI amb l'aplicació de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica. Aquest resultat és estadísticament significatiu (RR: 0.64; amb CI al 95%: 0.48 - 0.85; amb $P = 0.002$ i $I^2 = 65\%$).

Aquesta reducció d'incidència global s'atribueix pel que fa a la urgència de les intervencions a:

- Intervencions electives (n = 2358): RR: 0.4; amb CI al 95%: 0.17 - 0.97; amb $P = 0.04$ i $I^2 = 58\%$.
- Intervencions mixtes (electives i urgents) (n = 2019): RR: 0.56; amb CI al 95%: 0.33 - 0.96; amb $P = 0,03$ i $I^2: 72\%$.

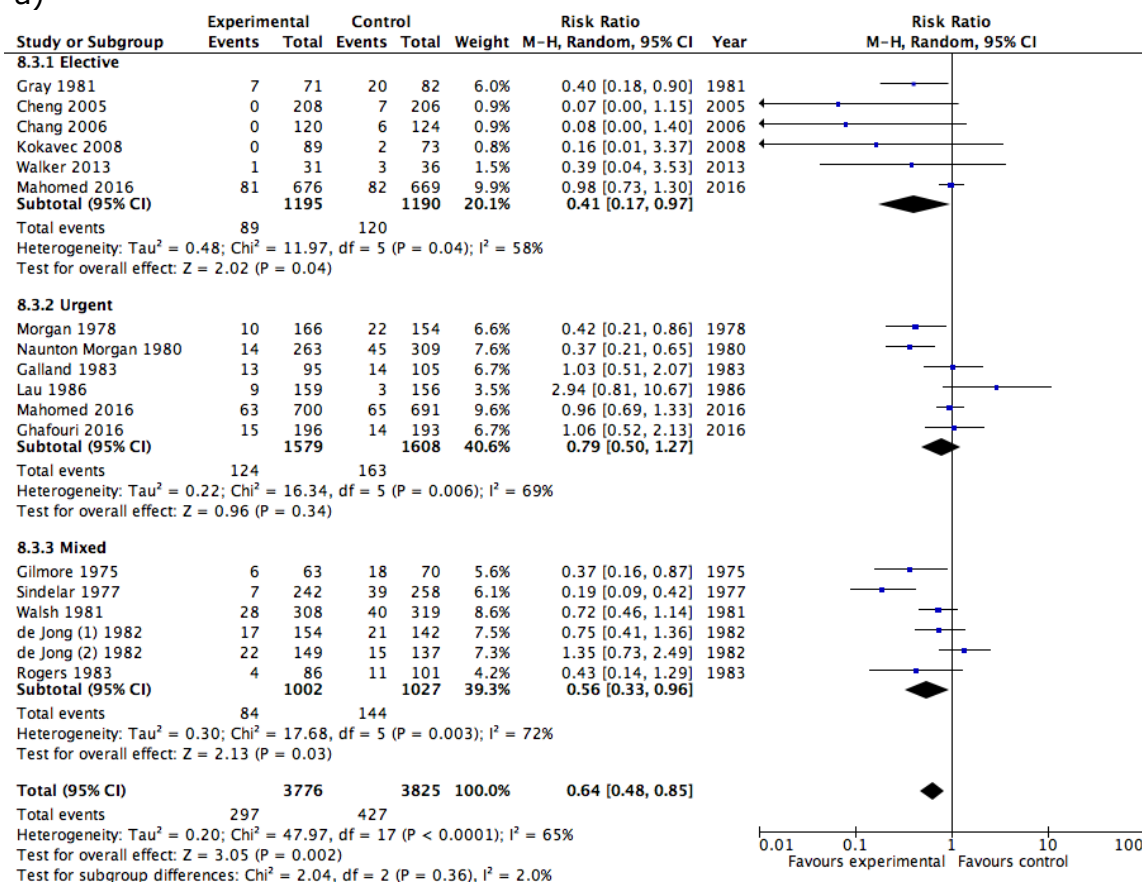
Pel que fa als estudis amb intervencions urgents (n = 3187) aquesta reducció d'incidència no s'observa: RR: 0.79; amb CI al 95%: 0.5 - 1.27; amb $P = 0.34$ i $I^2 = 69\%$.

Aquesta anàlisi quant a la urgència de les intervencions es pot objectivar en el gràfic en embut representat en la següent figura (Figura 5 - a).

Extraent els RCT's de qualitat incerta [45 - 47, 49 - 51, 54, 56, 59] del meta-anàlisi realitzat, no s'observa una reducció significativa en la SSI pel que fa a l'ús de PVI tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica (n = 4322 pacients) (RR: 0.81; amb CI al 95%: 0.55 - 1.2; amb $P = 0.29$ i $I^2 = 51\%$). El gràfic en embut està representat en la següent figura (Figura 5 - b).

Figura 5.

a)



b)

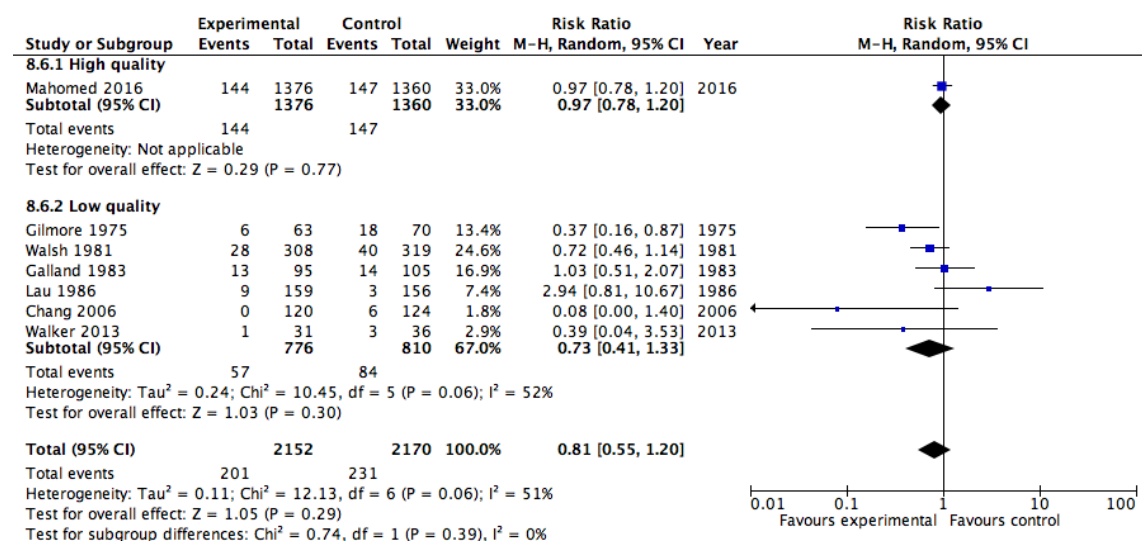


Figura 5: a) Taxa de SSI incloent els 16 estudis i dividits per tipus de cirurgia; b) Taxa de SSI deixant només els estudis de qualitat alta i baixa (excloent estudis de qualitat incerta).

4.1.4. Resultats secundaris

Les troballes pel que fa als resultats secundaris analitzats, amb tots els RCT's analitzats i havent exclòs posteriorment tots els RCT's de qualitat incerta estan detallats en la següent taula (Taula 5). Incloent tots els RCT's hi ha diferències estadísticament significatives a favor d'utilitzar PVI tòpica abans del tancament de la ferida quirúrgica en:

- Ferides quirúrgiques contaminades (RR: 0.66; amb CI al 95%: 0.44 – 0.98; amb P = 0.04 i I² = 59%).
- En dissolució al 3,5% (RR: 0.09; amb CI al 95%: 0.02 – 0.5; amb P = 0.006 i I²: 0%).
- En aerosòl (RR: 0.53; amb CI al 95%: 0.37 – 0.75; amb P = 0.0003 i I²: 40%).
- Per a definició de SSI únicament com a sortida de material purulent (RR: 0.62; amb CI al 95%: 0.42 – 0.91; amb P = 0.02 i I² = 64%).

Una vegada retirats els estudis de qualitat incerta, l'ús de PVI tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica només aconsegueix una reducció estadísticament significativa de SSI en el cas de les ferides quirúrgiques netes (RR: 0.25; amb CI al 95%: 0.09 – 0.7; amb P = 0.008 i I² = 0%). Com ja s'ha explicat, de la resta de resultats secundaris analitzats no hi havien dos o més RCT's per a realitzar el meta-anàlisi secundari corresponent i per això no estan contemplats.

Taula 5. Meta-anàlisi de resultats secundaris

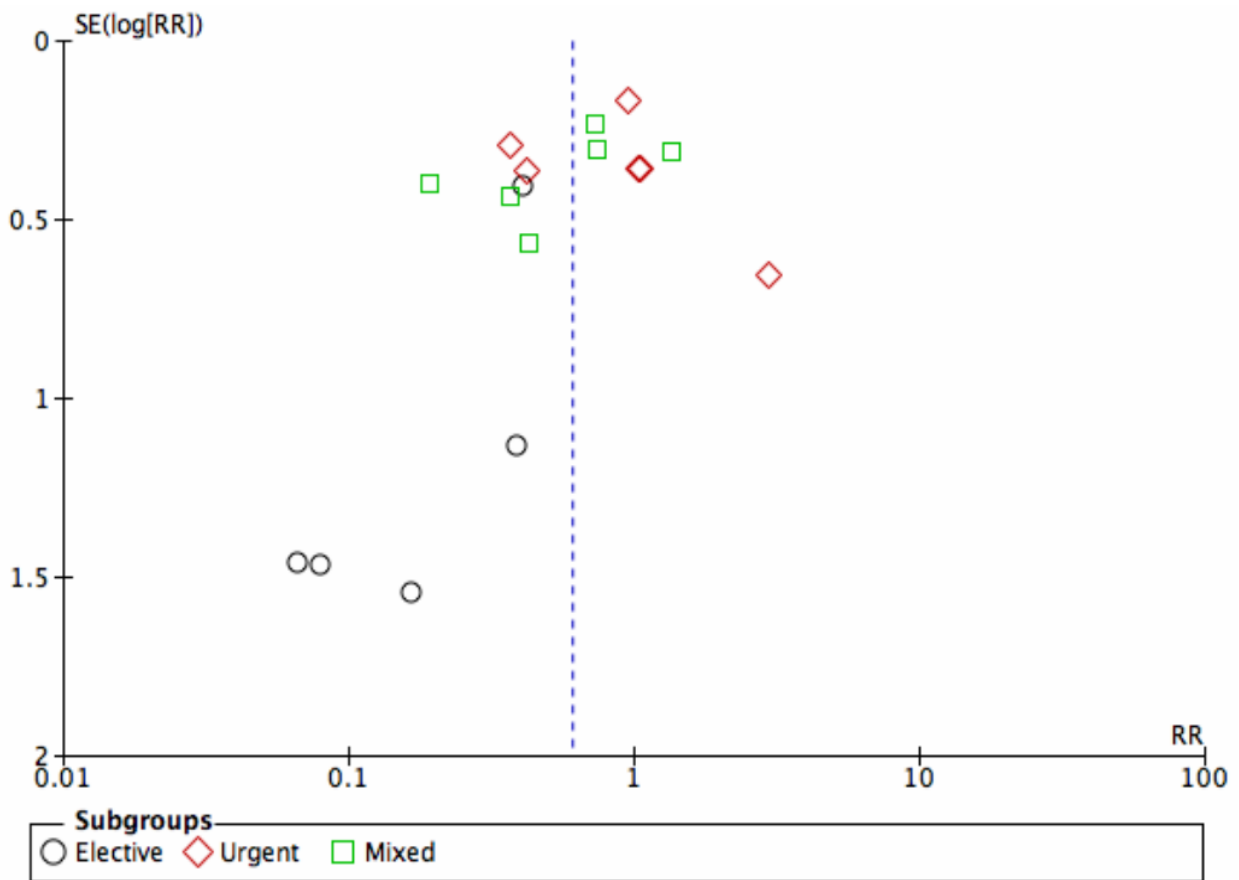
Resultats	META-ANÀLISIS AMB ESTUDIS DE QUALITAT ALTA, BAIXA I INCERTA						META-ANÀLISIS EXCLOENT ESTUDIS DE QUALITAT INCERTA					
	Nº ESTUDIS	Nº PACIENTS	RR	95% CI	I ²	P	Nº ESTUDIS	Nº PACIENTS	RR	95% CI	I ²	P
Ferida neta	9	1770	0.42	0.17-1.02	50	0.05	4	501	0.25	0.09-0.70	0	0.008
Ferida neta-contaminada	6	2235	1	0.57-1.75	79	1			#			
Ferida contaminada	9	3417	0.66	0.44-0.98	59	0.04	4	1971	0.97	0.62-1.54	41	0.90
Ferida bruta	4	179	0.56	0.22-1.39	54	0.21			#			
Definició de SSI únicament descàrrega purulenta	10	3084	0.62	0.42-0.91	64	0.02	5	1342	0.80	0.46-1.39	50	0.42
Definició de SSI no únicament descàrrega purulenta	5	4273	0.61	0.32-1.18	72	0.14			#			
Solució d'irrigació de PVI 1%	4	1500	0.76	0.30-1.93	82	0.56			#			
Solució d'irrigació de PVI 10%	3	3209	0.97	0.65-1.43	38	0.87			#			
Solució d'irrigació de PVI 3.5%	3	820	0.09	0.02-0.50	0	0.006			#			
Esprai PVI	6	2005	0.53	0.37-0.75	40	0.0003	3	960	0.69	0.43-1.12	39	0.13
Associació d'antibiòtics sistèmics (cirurgia electiva)	4	2165	0.25	0.04-1.43	62	0.12			#			
Associació d'antibiòtics sistèmics (cirurgia urgent)	3	1906	1.09	0.71-1.66	27	0.69	3	1906	1.09	0.71-1.66	27	0.69

SSI: Infecció del lloc quirúrgic, PVI: Povidona iodada, CI: Interval de confiança, I²: heterogeïtat, RR: Risk ratio, # : No més de dos estudis per al meta-anàlisi. Significança estadística en negreta.

4.1.5. Funnel plot povidona iodada tòpica

Agrupant els 16 RCT's inclosos en un diagrama d'embut (Funnel plot) el gràfic resulta lleugerament asimètric (Figura 6), cosa que suggereix un biaix de publicació a favor de la profilaxi amb povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica.

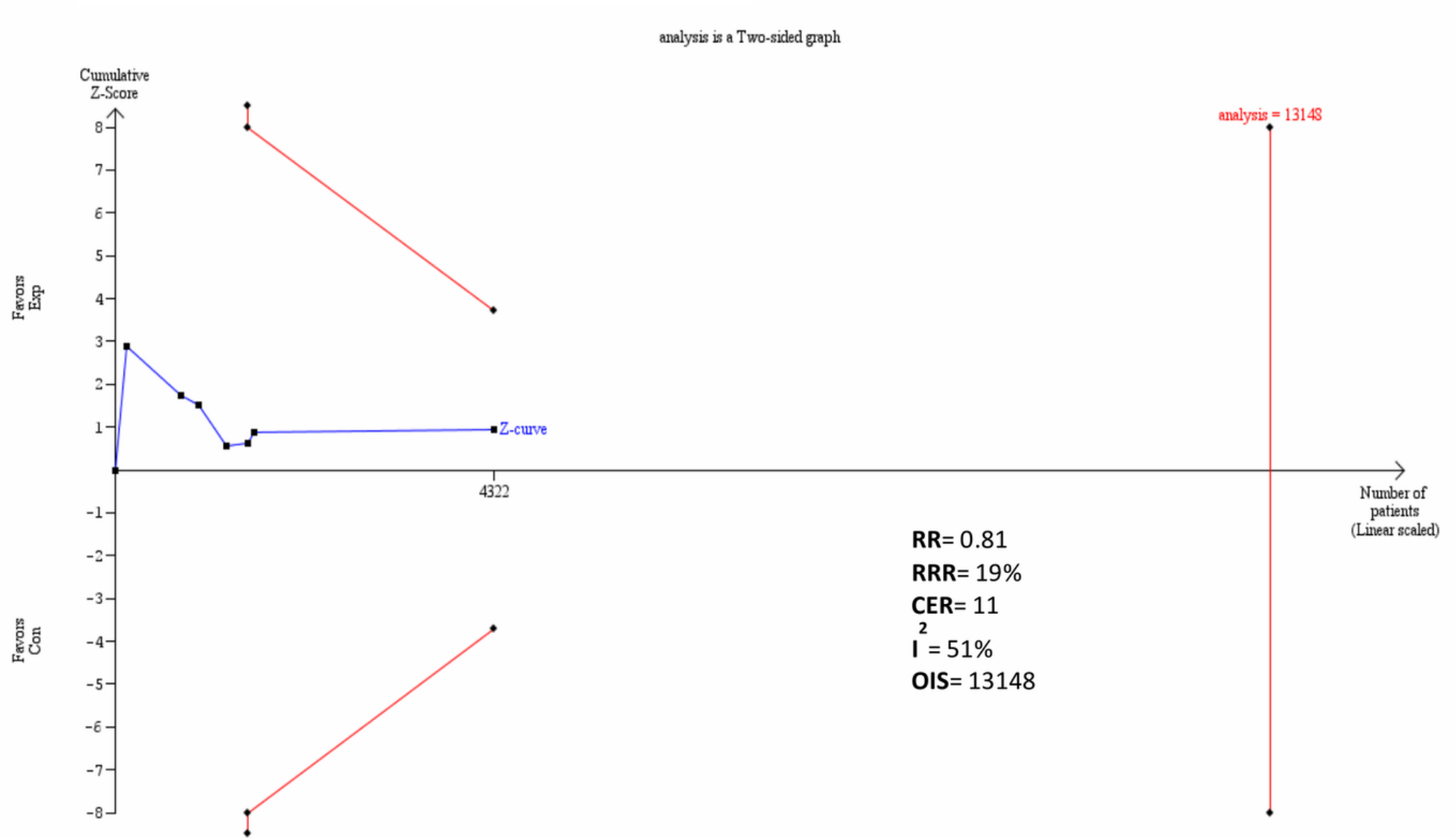
Figura 6. Funnel plot povidona iodada tòpica



4.1.6. TSA povidona iodada tòpica

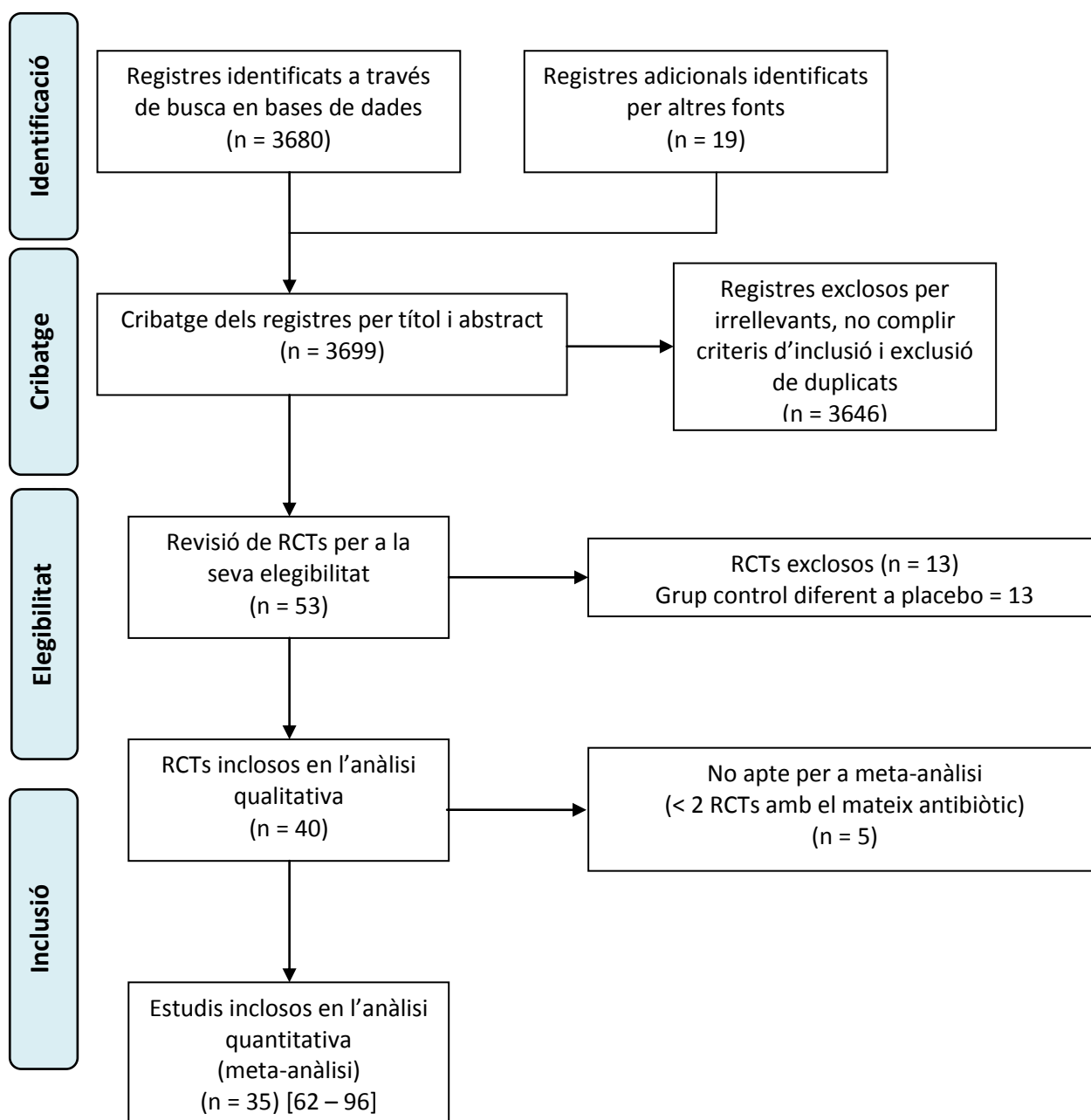
El TSA realitzat per al resultat primari (taxa de SSI) inclou els 7 estudis de millor qualitat [45, 49, 53, 54, 56, 58, 59] (qualitat alta i baixa, excloent els de qualitat incerta). Agafant una reducció de risc relatiu (RRR) de 19% i una proporció esperada d'esdeveniments en el grup control (CER: Control Event Rate) d'11%, amb una I^2 de 51%, la mida d'informació òptima (OIS: Optimal Information Size) és de $n = 13.148$. La nostra mida d'informació és de $n = 4.322$, només un 32,8% de la OIS. El gràfic resultant del TSA realitzat es mostra en la següent figura (Figura 7).

Figura 7. Curva TSA per a resultat primari (Taxa de SSI)



4.2. Resultats meta-anàlisi antibiòtics tòpics

En la recerca bibliogràfica realitzada com s'indica en l'apartat de materials i mètodes es van identificar 3699 publicacions. A continuació presentem el diagrama de flux segons les guies PRISMA.



De les 3699 publicacions identificades en van ser excloses 3646 per no complir criteris d'inclusió o per considerar-se irrelevantes. Dels 53 RCT's restants, 13 es varen excloure per utilitzar un grup control que no era Placebo i 5 per només disposar d'un RCT disponible amb l'agent en qüestió usat, motiu pel qual no és possible realitzar un meta-anàlisi amb ells. La mostra final de l'estudi inclou 35 RCT's amb una població total de 10.870 pacients.

4.2.1. Desglossament segons resultats secundaris

Aquests RCT's es poden classificar al seu temps segons els resultats secundaris a analitzar, obtenint els següents subgrups:

- Segons la família d'antibiòtics tòpics usats:
 - 17 RCT's utilitzaven β -lactàmics tòpics, cosa que implica a 3569 pacients [62 - 78]. Curiosament tots els estudis esmentats estan publicats entre els anys 1960 i els anys 1990.
 - 18 RCT's utilitzaven aminoglicòsids, cosa que implica a 7301 pacients [79 - 96]. Tots els estudis esmentats estan publicats des d'aproximadament la dècada dels 1990 fins a l'actualitat.

- Segons la urgència de l'operació:
 - 6 RCT's presentaven intervencions urgents, tots ells usant β -lactàmics tòpics [63, 64, 67, 70, 76, 78].
 - 29 RCT's presentaven intervencions programades, dels quals 11 usaven β -lactàmics tòpics [62, 65, 66, 68, 69, 71 - 75, 77] i 18 aminoglicòsids tòpics [79 - 96].

- Segons la contaminació de la ferida quirúrgica segons la CDC:
 - 9 RCT's presentaven ferides quirúrgiques netes, dels quals 3 usaven β -lactàmics tòpics [71, 72, 77] i 6 aminoglicòsids tòpics [83, 85, 86, 89, 91, 94].
 - 17 RCT's presentaven ferides quirúrgiques netes-contaminades, dels quals 9 usaven β -lactàmics tòpics [62, 65 - 69, 73 - 75] i 8 aminoglicòsids tòpics [79, 80, 82, 84, 87, 92, 95, 96].

- 9 RCT's presentaven ferides quirúrgiques contaminades, dels quals 6 usaven β -lactàmics tòpics [63, 64, 67, 70, 76, 78] i 3 aminoglicòsids tòpics [81, 88, 93].

- Segons el mode d'administració de l'antibiòtic en qüestió:

Dels 17 RCT's de β -lactàmics tòpics:

- 10 RCT's aplicaven els β -lactàmics tòpics en forma de pols [62 -67, 69 - 71, 74].
- 7 RCT's aplicaven els β -lactàmics tòpics en forma de solucions d'irrigació [68, 72, 73, 75 - 78].

Dels 18 RCT's d'aminoglicòsids tòpics:

- 15 RCT's aplicaven els aminoglicòsids tòpics a través d'un portador (ex: implants de col·lagen [80 - 88, 90 - 94, 96].
- 3 RCT's aplicaven els aminoglicòsids tòpics en forma de solucions d'irrigació [79, 89, 95].

- Segons associació o no a antibiòtics sistèmics:

- 20 dels 35 RCT's inclosos associaven l'administració d'antibiòtics sistèmics a l'antibiòtic en qüestió. És remarcable que s'hi associaven en major proporció quant als aminoglicòsids tòpics (13 RCT's dels 18 que estudien els aminoglicòsids tòpics [79, 80, 82 - 87, 91, 92, 94 - 96]) que quant als β -lactàmics tòpics (només 7 RCT's dels 17 que estudien els β -lactàmics tòpics [65, 69, 72, 74 - 76, 78]), probablement pels anys de publicació d'aquests.
- 15 dels 35 RCT's inclosos no associaven l'administració d'antibiòtics sistèmics, dels quals 5 RCT's dels que estudien els aminoglicòsids tòpics [81, 88 - 90, 93] i 10 RCT's dels que estudien els β -lactàmics tòpics [62 - 64, 66 - 68, 70, 71, 73, 77].

- Segons el tipus de cirurgia realitzada quant a regió anatòmica o òrgan-específica:

- 17 RCT's analitzaven intervencions de cirurgia colorectal, amb 9 RCT's referent a β -lactàmics tòpics [62 - 64, 66, 67, 70, 74, 76, 78] i

- 8 RCT's referent a aminoglicòsids tòpics [79, 80, 82, 84, 87, 92, 95, 96].
- 5 RCT's analitzaven intervencions de cirurgia cardiovascular, 4 d'ells analitzant els aminoglicòsids tòpics [85, 86, 91, 94] i només un analitzant β -lactàmics tòpics [72].
 - 4 RCT's es van agrupar com a cirurgia abdominal miscel·lània, tots ells analitzant β -lactàmics tòpics [65, 68, 69, 75].
 - 4 RCT's analitzaven intervencions d'hèrnia, 2 d'ells de β -lactàmics tòpics [71, 77] i 2 d'ells d'aminoglicòsids tòpics [83, 89].
 - 3 RCT's analitzaven intervencions quirúrgiques de teixits tous (sinus/hidrosadenitis), tots ells referent a aminoglicòsids tòpics [81, 88, 93].
 - 1 RCT analitzava intervencions de cirurgia biliar pel que fa a β -lactàmics tòpics [73].
 - 1 RCT analitzava intervencions de cirurgia mamària pel que fa als aminoglicòsids tòpics [90].

El resum de les característiques dels 35 RCT's seleccionats per al meta-anàlisi, així com les característiques pel que fa als resultats secundaris – prèviament resumits – desglossats per a cada estudi en concret es pot veure en la següent taula (taula 6).

4.2.2. Qualitat dels estudis

Pel que fa a la qualitat dels estudis, segons els criteris establerts en l'apartat de materials i mètodes:

- 8 RCT's compleixen criteris de qualitat alta [85, 87, 91 - 96].
- 6 RCT's compleixen criteris de qualitat baixa [63, 66, 68, 69, 72, 75].
- Els 21 RCT's restants són de qualitat incerta [62, 64, 65, 67, 70, 71, 73, 74, 76 - 84, 86, 88 - 90].

El resum de les característiques que donen lloc a la classificació dels RCT's segons la seva qualitat estan desglossats en la següent taula (taula 6).

Taula 6. Característiques generals dels RCTs inclosos en el meta-anàlisi

Autor, any [referència]	Nº pacients	Taxa SSI Exp Cont (no.) (no.)	Agent antibiòtic	Electiva/ Urgent	Tipus de cirurgia	Ferida quirúrgica	Administració	Antibiòtic s sistèmics
Nash, 1967 [62]	70	1/3614/34	β -lactàmics (ampicilina)	Electiva	Colorectal	Neta-contaminada	Pols	No
Rickett, 1969 [63]	130	2/64 16/66	β -lactàmics (ampicilina)	Urgent	Colorectal (apendicectomia)	Contaminada	Pols	No
Mountain, 1970 [64]	150	7/76 18/74	β -lactàmics (ampicilina)	Urgent	Colorectal (apendicectomia)	Contaminada	Pols	No
Madsen, 1971 [65]	64	0/32 8/32	β -lactàmics (ampicilina)	Electiva	Abdominal/miscel·lània	Neta-contaminada	Pols	Sí
Andersen, 1972 [66]	240	3/120 22/120	β -lactàmics (ampicilina)	Electiva	Colorectal	Neta-contaminada	Pols	No
Bates, 1974 [67]	200	3/100 16/100	β -lactàmics (ampicilina)	Urgent	Colorectal (apendicectomia)	Contaminada	Pols	No
Evans, 1974 [68]	401	17/188 47/213	β -lactàmics (cephaloridina)	Electiva	Abdominal/miscel·lània	Neta-contaminada	Solució d'irrigació	No
Jensen, 1975 [69]	267	10/184 6/83	β -lactàmics (ampicilina/cloxacilina)	Electiva	Abdominal/miscel·lània	Neta-contaminada	Pols	Sí
Tanhiphat, 1978 [70]	246	4/122 12/124	β -lactàmics (ampicilina)	Urgent	Colorectal (apendicectomia)	Contaminada	Pols	No
Andersen, 1980 [71]	398	5/196 7/202	β -lactàmics (ampicilina)	Electiva	Hèrnia	Neta	Pols	No
Pitt, 1980 [72]	175	3/113 14/62	β -lactàmics (cephradina)	Electiva	Cardiovascular	Neta	Solució d'irrigació	Sí
Freischlag, 1984 [73]	62	4/26 1/36	β -lactàmics (cefamandola)	Electiva	Tracte biliar	Neta-contaminada	Solució d'irrigació	No
Raahave, 1989 [74]	170	5/81 6/89	β -lactàmics (ampicilina)	Electiva	Colorectal	Neta-contaminada	Pols	Sí
Moesgaard, 1989 [75]	177	15/87 14/90	β -lactàmics (cefotaxima)	Electiva	Abdominal/miscel·lània	Neta-contaminada	Solució d'irrigació	Sí

Seco, 1990 [76]	246	5/126 15/120	β-lactàmics (ampicilina)	Urgent	Colorectal (apendicectomia)	Contaminada	Solució d'irrigació	Sí
Lazorthes, 1992 [77]	324	0/162 7/162	β-lactàmics (cefamandola)	Electiva	Hèrnia	Neta	Solució d'irrigació	No
Al-Shehri, 1994 [78]	249	1/117 7/132	β-lactàmics (ampicilina)	Urgent	Colorectal (apendicectomia)	Contaminada	Solució d'irrigació	Sí
Moesgaard, 1988 [79]	79	19/41 18/38	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta- contaminada	Solució d'irrigació	Sí
Rosen, 1991 [80]	44	1/22 2/22	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta- contaminada	Portador	Sí
Vogel, 1992 [81]	80	3/40 21/40	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Teixits tous (sinus/hidrosadenitis)	Contaminada	Portador	No
Gruessner, 2001 [82]	97	3/49 10/48	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta- contaminada	Portador	Sí
Musella, 2001 [83]	577	1/293 6/284	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Hèrnia	Neta	Portador	Sí
Nowacki, 2005 [84]	218	6/106 10/112	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta- contaminada	Portador	Sí
Friberg, 2005 [85]	1950	42/983 87/967	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Cardiovascular	Neta	Portador	Sí
Eklund, 2005 [86]	542	11/272 16/270	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Cardiovascular	Neta	Portador	Sí
Haase, 2005 [87]	80	4/40 4/40	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta- contaminada	Portador	Sí
Buimer, 2008 [88]	200	14/124 17/76	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Teixits tous (sinus/hidrosadenitis)	Contaminada	Portador	No
Praveen, 2009 [89]	202	7/100 7/102	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Hèrnia	Neta	Solució d'irrigació	No
Yetim, 2010 [90]	44	0/22 4/22	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Mama	Neta	Portador	No
Bennett-Guerrero, 2010 [91]	1502	63/753 65/749	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Cardiovascular	Neta	Portador	Sí

Bennett-Guerrero, 2010 [92]	602	90/300 63/302	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta-contaminada	Portador	Sí
Andersson, 2010 [93]	159	18/82 20/77	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Teixits tous (sinus/hidrosadenitis)	Contaminada	Portador	No
Schimmer, 2012 [94]	720	9/353 24/367	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Cardiovascular	Neta	Portador	Sí
Ruiz-Tovar, 2012 [95]	103	2/52 7/51	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta-contaminada	Solució d'irrigació	Sí
Collin, 2013 [96]	102	10/52 14/50	Aminoglucòsids (gentamicina)	Electiva	Colorectal	Neta-contaminada	Portador	Sí

Taula 6. Risc de biaix dels RCTs inclosos en el meta-anàlisi

Autor, any [referència]	Tipus de randomització	Ocultació d'assignació	Avaluació cega	Temps de seguiment	Qualitat
Nash, 1967 [62]	No especificat	No especificat	No especificat	No especificat	Incerta
Rickett, 1969 [63]	Sobres tancats	No especificat	Sí	3 setmanes	Baixa
Mountain, 1970 [64]	No especificat	No especificat	No especificat	5 dies	Incerta
Madsen, 1971 [65]	Número randomitzat	No especificat	No especificat	No especificat	Incerta
Andersen, 1972 [66]	Número randomitzat	No especificat	Sí	30 dies	Baixa
Bates, 1974 [67]	Sobres tancats	No especificat	No especificat	2-4 setmanes en nens; No especificat per a adults	Incerta
Evans, 1974 [68]	Tirada de moneda	No especificat	Sí	30 dies	Baixa
Jensen, 1975 [69]	Taules randomitzades	No especificat	Sí	10 dies	Baixa
Tanphiphat, 1978 [70]	No especificat	No especificat	No especificat	2 setmanes	Incerta
Andersen, 1980 [71]	No especificat	No especificat	Sí	3,6,12 mesos	Incerta
Pitt, 1980 [72]	No especificat	Sí	Sí	30 dies	Baixa
Freischlag, 1984 [73]	Taules randomitzades	No especificat	No especificat	30 dies	Incerta
Raahave, 1989 [74]	No especificat	No especificat	No especificat	No especificat	Incerta
Moesgaard, 1989 [75]	Sobres tancats	No especificat	Sí	30 dies	Baixa
Seco, 1990 [76]	Sobres tancats	No especificat	No especificat	7-10 dies. 4-6 setmanes per mail	Incerta
Lazorthes, 1992 [77]	No especificat	No especificat	No especificat	30 dies	Incerta
Al-Shehri, 1994 [78]	Sobres tancats	No especificat	No especificat	1 mes	Incerta
Moesgaard, 1988 [79]	Sobres tancats	No especificat	No especificat	3 mesos	Incerta
Rosen, 1991 [80]	No especificat	No especificat	No especificat	14 dies	Incerta
Vogel, 1992 [81]	Taules randomitzades	No especificat	No especificat	30 dies	Incerta
Gruessner, 2001 [82]	No especificat	No especificat	Sí	7,14,42 dies	Incerta
Musella, 2001 [83]	No especificat	No especificat	No especificat	6 mesos	Incerta
Nowacki, 2005 [84]	No especificat	No especificat	No especificat	30 dies	Incerta
Friberg, 2005 [85]	Seqüència generada per ordinador	Sí	Sí	2 mesos	Alta
Eklund, 2005 [86]	Sobres tancats	No especificat	No especificat	30 dies	Incerta
Haase, 2005 [87]	Número randomitzat	Yes	Sí	1 mes	Alta
Buimer, 2008 [88]	No especificat	No especificat	No especificat	3 mesos	Incerta
Praveen, 2009 [89]	No especificat	No especificat	No especificat	30 dies	Incerta
Yetim, 2010 [90]	No especificat	No especificat	No especificat	6 mesos	Incerta
Bennett-Guerrero, 2010 [91]	Sistema centralitzat randomitzat	Sí	Sí	90 dies	Alta
Bennett-Guerrero, 2010 [92]	Sistema centralitzat randomitzat	Sí	Sí	60 dies	Alta
Andersson, 2010 [93]	Sobres tancats	Sí	Sí	1 any	Alta
Schimmer, 2012 [94]	Número randomitzat	Sí	Sí	1 mes	Alta
Ruiz-Tovar, 2012 [95]	Llista generada per ordinador	Sí	Sí	1 mes	Alta
Collin, 2013 [96]	Sobres tancats	Sí	No	1 mes	Alta

4.2.3. Resultat primari

El meta-anàlisi realitzat per al resultat primari (taxa de SSI) va incloure els 35 RCT's indicats [62 - 96], amb 10870 pacients en total i demostra una reducció de la incidència de la SSI amb l'aplicació d'antibiòtics tòpics abans del tancament primari de la ferida quirúrgica (RR: 0.49; amb CI al 95%: 0.37 - 0.64; amb $P < 0.00001$ i $I^2 = 70\%$).

Després de retirar del meta-anàlisi els estudis de qualitat incerta [62, 64, 65, 67, 70, 71, 73, 74, 76 - 84, 86, 88 - 90] i dos estudis de qualitat baixa en els que es seguien als pacients menys de 30 dies [63, 69], ens queden 12 RCT's a analitzar, amb 6211 pacients, en els que l'efecte beneficiós dels agents antibiòtics tòpics es manté (RR: 0.58; amb CI al 95%: 0.39 - 0.86; amb $P < 0.007$ i $I^2 = 81\%$).

El diagrama en embut d'aquests resultats està representat en la següent figura (Figura 8), separat entre estudis sobre β -lactàmics tòpics i aminoglucòsids tòpics.

4.2.4. Resultats secundaris

Es va realitzar un meta-anàlisi únicament dels estudis de qualitat alta i baixa i havent exclòs els estudis de qualitat incerta, obtenint 12 RCT's amb 6211 pacients [66, 68, 72, 75, 85, 87, 91 - 96].

4.2.4.1. Resultats secundaris β -lactàmics tòpics

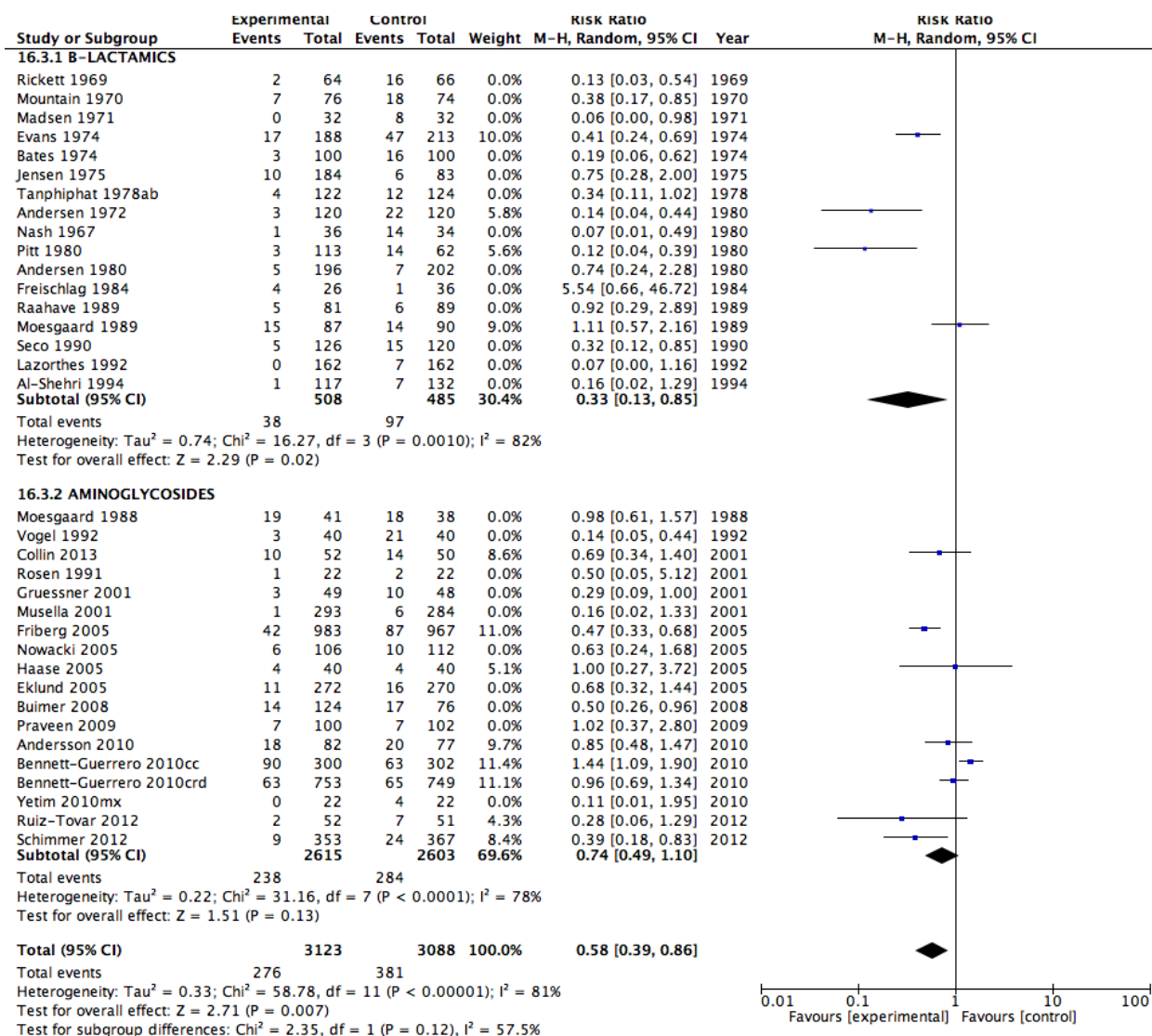
Pel que fa als β -lactàmics tòpics es va arribar a les següents conclusions:

- L'ús de β -lactàmics tòpics s'associa amb una reducció de la SSI (4 RCT's, 993 pacients [66, 68, 72, 75]) (RR: 0.33, amb CI al 95%: 0.13 - 0.85 i $I^2: 82\%$).
- L'ús de β -lactàmics tòpics és efectiu per a reduir la SSI en pacients que han de ser intervinguts de cirurgia electiva (4 RCT's, 993 pacients [66, 68, 72, 75]) (RR: 0.33, amb CI al 95%: 0.13 - 0.85 i $I^2: 82\%$).

- L'ús de β -lactàmics tòpics no s'associa a reducció de la SSI en ferides quirúrgiques netes-contaminades (3 RCT's, 818 pacients [66, 68, 75]) (RR: 0.44, amb CI al 95%: 0.16 – 1.19 i I^2 : 82%).
- L'ús de β -lactàmics tòpics no és efectiu per a reduir la SSI com a solució d'irrigació (3 RCT's, 753 pacients [68, 72, 75]) (RR: 0.42, amb CI al 95%: 0.15 – 1.18 i I^2 : 83%).

Per la resta de resultats secundaris - com ara per a cirurgies urgents o mixtes, l'associació d'antibiòtics sistèmics, ferides quirúrgiques netes o contaminades o altres formes d'administració dels β -lactàmics tòpics - no es va obtenir suficient informació per a poder realitzar un meta-anàlisi.

Figura 8. Efecte dels antibiòtics tòpics per a prevenir la SSI després de la exclusió dels estudis de qualitat incerta



4.2.4.2. Resultats secundaris aminoglucòsids tòpics

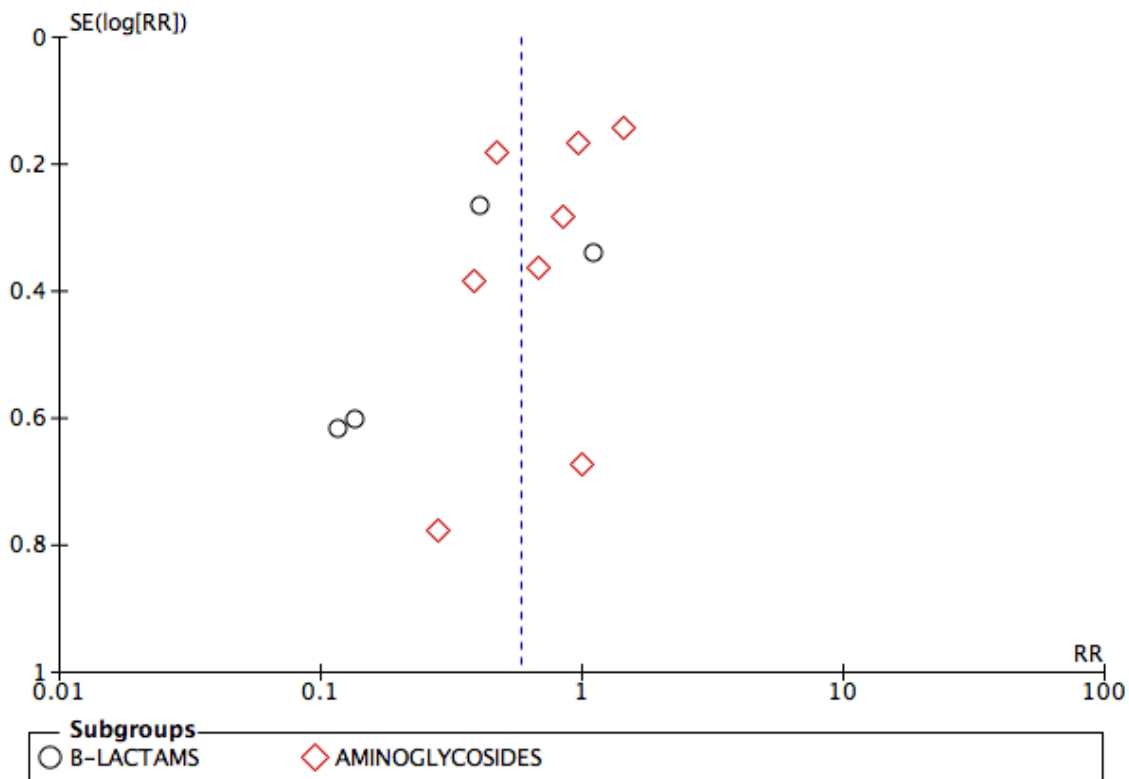
Pel que fa als aminoglucòsids tòpics es va arribar a les següents conclusions:

- L'ús d'aminoglucòsids tòpics no s'associa amb una reducció de la SSI (8 RCT's, 5218 pacients [85, 87, 91 - 96]) (RR: 0.74, amb CI al 95%: 0.49 - 1.10 i I^2 : 78%).

4.2.5. Funnel plot antibiòtics tòpics

El diagrama d'embuts realitzat per al meta-anàlisi presenta una distribució bastant homogènia dels RCT's - excloent els de qualitat incerta - i per tant no suggereix biaix de publicació.

Figura 9. Funnel plot antibiòtics tòpics

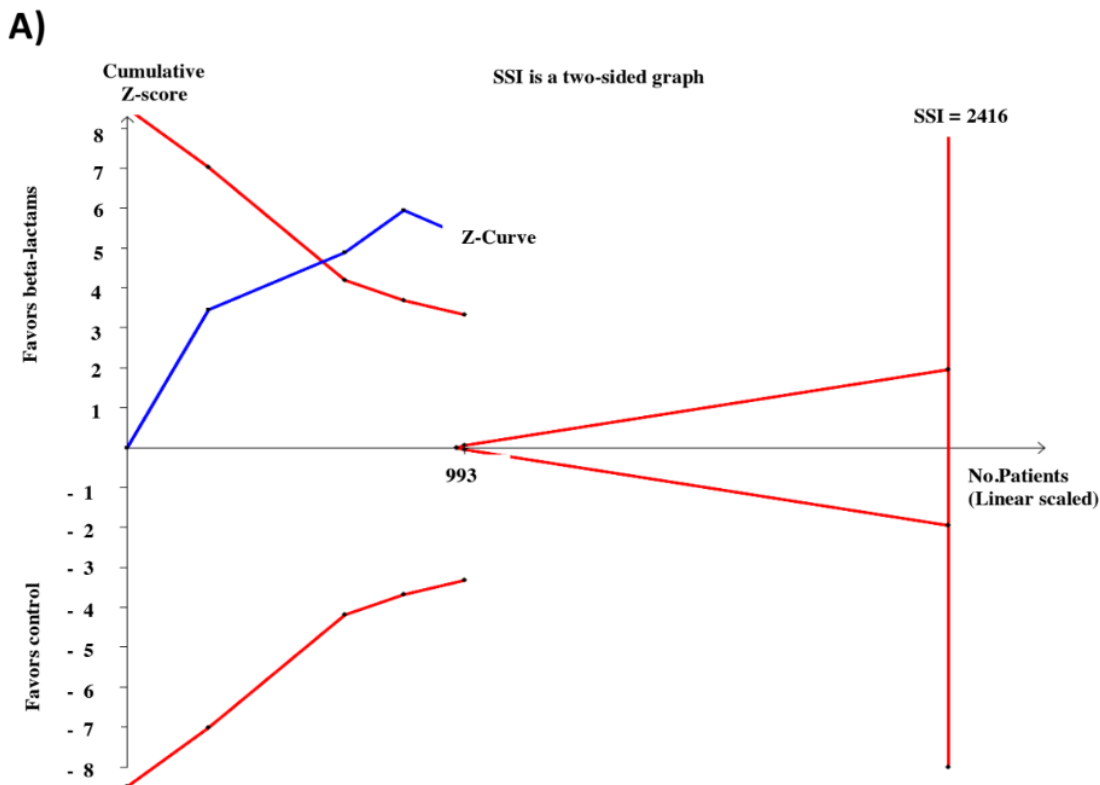


4.2.6. TSA antibiòtics tòpics

4.2.6.1. TSA β -lactàmics tòpics

El TSA realitzat per al resultat primari (taxa de SSI) pel que fa a l'ús de β -lactàmics tòpics, utilitzant una reducció de risc relatiu (RRR) del 67% i una proporció esperada d'events en el grup control (CER: Control Event Rate) d'un 17% i una constant d'ajustament continu de 0,5 events per grup (constant continuity adjustment), la mida d'informació òptima (OIS: Optimal Information Size) és de $n = 2416$. En els 4 RCT's de millor qualitat i de seguiment superior a 30 dies [66, 68, 72, 75] la mostra és de 993 pacients, cosa que representa un 41,1% de la OIS.

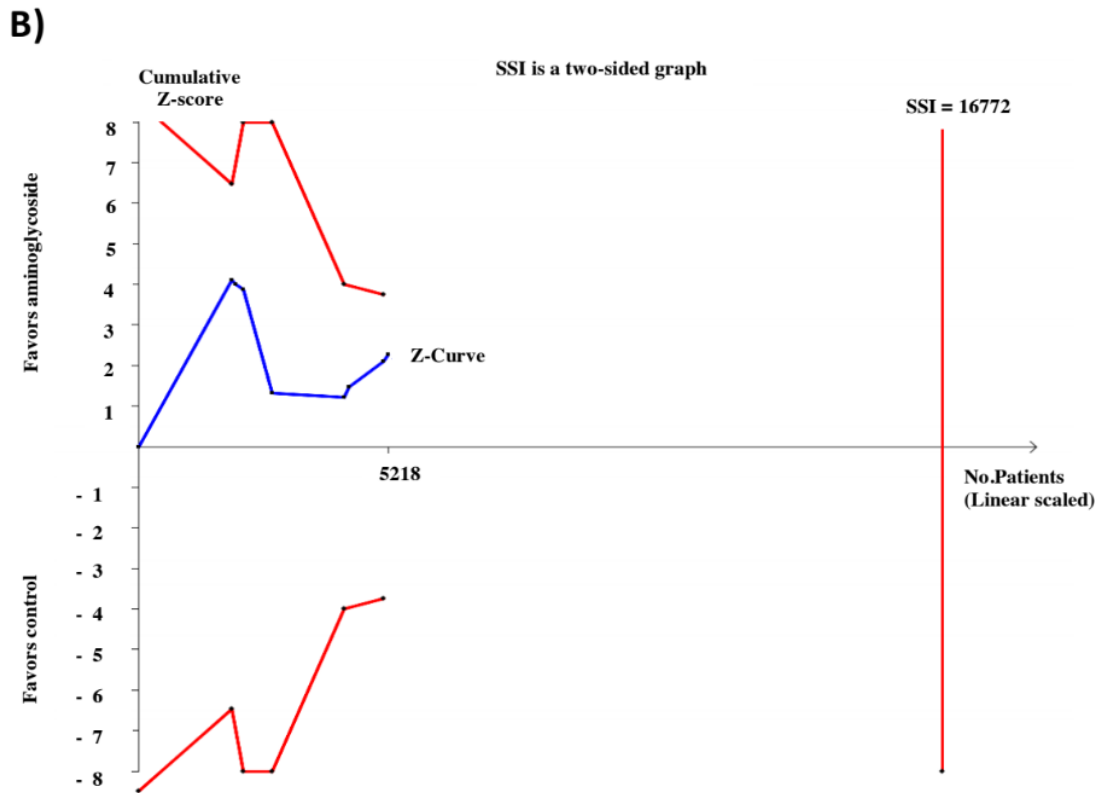
Figura 10. TSA β -lactàmics tòpics



4.2.6.2. TSA aminoglucòsids tòpics

El TSA realitzat per al resultat primari quant a l'ús d'aminoglucòsids tòpics, utilitzant una RRR del 26% i una CER de 10% amb una constant d'ajustament continu de 0,5 events per grup, la OIS és de 16772. Els 8 RCT's de millor qualitat i seguiment superior a 30 dies [85, 87, 91 - 96] tenen una n de 5218, que representa un 26% de la OIS.

Figura 11. TSA aminoglucòsids tòpics



5. DISCUSSIÓ

Un cop revisats els resultats dels dos meta-anàlisis realitzats cal tornar-nos a parar en la consistència dels resultats obtinguts. Un meta-anàlisi fiable hauria d'estar basat en una mida mostral adequada, tal com passa en qualsevol assaig clínic. Això requereix una anàlisi més detallada i exhaustiva de les dades, calculant la OIS amb tècniques com el TSA. A més, és essencial excloure els estudis de qualitat baixa o incerta, ja que aquests podrien sobreestimar la magnitud de l'efecte a estudiar. En aquest sentit, en un estudi recent de la base de dades Cochrane es conclou que hi podria haver més d'un 7% de resultats falsos positius en els meta-anàlisis publicats, sobretot en els de baixa potència estadística. Amb el TSA aquests falsos positius s'aconseguien corregir en un 93% dels casos [97]. Aquestes dues consideracions són necessàries per a realitzar un meta-anàlisi fiable i d'una potència adequada [98].

Aparentment cap de les guies clíniques publicades recentment per a la prevenció d'infecció de lloc quirúrgic [2, 9, 10, 13] o meta-anàlisis publicats [99] contenen una estimació de mostra ideal mitjançant TSA, ni exclouen els estudis de qualitat baixa o incerta.

Hem d'apuntar un cop més, que en cap dels meta-anàlisis realitzats, ni per als resultats primaris ni pels secundaris s'arriba ni a un 50% de la mostra òptima esperada de pacients. A més, com a fet comú tant en el meta-anàlisi d'antibiòtics tòpics com en el de povidona iodada tòpica, és que els grups control presenten una taxa de SSI molt més alta de què es considera acceptable actualment per la literatura (<5%) [100, 101], cosa que podria sobreestimar l'efecte del grup del tractament a avaluar.

També és important el fet que molts dels estudis, tant quant a povidona iodada tòpica com a antibiòtics tòpics, són molt antics [45, 49, 53, 54, 62 - 81] i per tant es van publicar abans de tenir uns criteris de SSI ben definits, com els que tenim en l'actualitat [2 - 4].

A continuació, farem una discussió, ja per separat, per cada un dels meta-anàlisis realitzat, sense oblidar, això sí, els aspectes comuns analitzats anteriorment, bàsics per entendre les limitacions d'aquests.

5.1. Discussió meta-anàlisi Povidona iodada tòpica

El meta-anàlisi realitzat mostra que l'aplicació de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica és efectiva per a reduir la taxa de SSI amb una reducció global d'un 36%.

Centrant-nos en els resultats secundaris, aquest efecte favorable és atribuït, sobretot, pels pacients intervinguts de cirurgia electiva (59%) i de cirurgia mixta (electiva i/o urgent) (44%). També s'associa als subgrups de cirurgia contaminada, concentració de PVI de 3,5%, en format d'aerosol, i en els casos que la definició de SSI només es basava en la sortida de drenatge purulent per la ferida.

Tot i que aquests resultats van en la mateixa direcció que els suggeriments fets quant a l'ús de povidona iodada tòpica en algunes de les guies clíniques revisades [10] o en un meta-anàlisi recentment publicat pel que fa a la irrigació intraoperatòria profilàctica de la ferida [99], s'han de tenir en compte les limitacions d'aquestes conclusions. Després de l'exclusió dels RCT de qualitat incerta, l'aplicació de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida no s'associa amb una reducció significant de la SSI i només ho fa en el cas de la cirurgia neta (75%). Tot i això, la informació de la qual disposem és clarament insuficient, ja que si mirem el TSA realitzat, la mida mostral òptima seria de 13148 pacients, mida molt llunyana a la nostra n de 4322 pacients, que tan sols arriba a un 32,8% de la OIR.

Per tant, hem de dir que les dades obtingudes en aquest meta-anàlisi no aporten evidència suficient per a extreure conclusions sòlides sobre l'ús de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica. A més, si ens fixem en els estudis integrats en el meta-anàlisi havent exclòs els de qualitat incerta, veiem que dels 7 estudis restants [45, 49, 53, 54, 56, 58, 59], 6 són de qualitat baixa [45, 49, 53, 54, 56, 58] i només 1 és d'alta qualitat [59]. L'únic estudi d'alta qualitat i també el de més població, conclou que la utilització de povidona iodada no era beneficiosa en dones intervingudes de cesària. A més, com hem comentat en la introducció a la discussió, d'aquests 7 estudis inclosos, 4 van ser publicats fa més de 30 anys [45, 49, 53, 54], abans de la introducció de les definicions de SSI actualment acceptades [2 - 4].

Pel que fa als resultats secundaris, després de l'exclusió dels estudis de qualitat incerta, l'aplicació de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica només és efectiva en la cirurgia neta, tot i que la taxa de SSI en el grup control és clarament superior a la taxa acceptable de <5% publicada i per tant aquest efecte probablement està sobreestimat.

Igualment, després d'excloure els RCT's de qualitat incerta, l'efecte beneficiós de la povidona iodada desapareix pel que fa a les cirurgies contaminades.

També remarcàvem el diagrama d'embuts del meta-anàlisi, que és lleugerament asimètric, cosa que indica un possible biaix de publicació a favor dels estudis a favor de l'aplicació de la povidona iodada tòpica. Aquesta troballa probablement s'explica per la publicació selectiva dels estudis, portant a una sobreestimació de l'efectivitat de la intervenció.

Els nostres resultats són similars als de les guies clíniques actuals, com per exemple les de la WHO on s'analitzen només 7 estudis randomitzats i es recomana la irrigació de solució aquosa de povidona iodada per a ferides netes i netes-contaminades [10]. En contraposició, en el nostre meta-anàlisi l'aplicació de povidona iodada tòpica només resulta beneficiós en el cas de cirurgia neta.

La povidona iodada és àmpliament usada pels cirurgians per a prevenir la infecció del lloc quirúrgic, tal com es pot veure en diferents enquestes sobre el seu ús [102, 103]. Probablement aquest ús tan freqüent es justifiqui pel seu baix cost sanitari, l'ampli espectre antimicrobià de la povidona iodada, la seva baixa activitat al·lèrgica i la seva citotoxicitat limitada [104]. Tot i això, com hem vist en aquest meta-anàlisi, algunes vegades procediments sanitaris amb una efectivitat aparentment alta i un cost sanitari baix, s'acaben usant àmpliament, encara que no tinguin una evidència clara [105]. Per això hem de ser conscients d'aquestes situacions i saber-les eliminar de la pràctica clínica habitual si nous estudis millor dissenyats i amb millor poder estadístic en desaconsellen la utilització [106].

5.2. Discussió meta-anàlisi Antibiótics tòpics

El meta-anàlisi realitzat mostra que l'aplicació d'antibiòtics tòpics abans del tancament primari de la ferida quirúrgica redueix el risc de SSI en comparació amb el placebo. Aquesta efectivitat es manté després d'excloure els RCT's de qualitat incerta i els que feien un seguiment de menys de 30 dies.

Centrant-nos en els resultats secundaris, segons la família d'antibiòtics usada, l'aplicació de β -lactàmics (sobretot ampicil·lina) tòpics es mostra efectiva per a reduir la taxa de SSI, mentre que els aminoglucòsids tòpics (generalment gentamicina) no ho aconsegueixen demostrar. Quant a la resta de resultats secundaris, només som capaços de concloure que els β -lactàmics tòpics són efectius en el cas de les cirurgies electives. Per a la resta de resultats secundaris, no és possible extreure conclusions del nostre meta-anàlisi sobre l'efectivitat dels antibiòtics tòpics segons el tipus de cirurgia (neta, neta-contaminada, contaminada, bruta), el mode d'administració de l'antibiòtic i l'associació o no a antibiòtic sistèmic.

Tot i això, els resultats obtinguts no són prou robusts per a poder fer unes recomanacions definitives respecte a l'aplicació d'antibiòtics tòpics abans del tancament primari de la ferida quirúrgica, i a continuació veurem per què.

Primerament, i com hem dit també anteriorment, la mostra és insuficient per a ambdós grups si l'analitzem respecte a la mida òptima d'informació calculada amb el TSA. Pel que fa als β -lactàmics, la nostra mostra de 993 pacients només arriba a un 41,1% de la OIS que seria de 2416 pacients. En el cas dels aminoglucòsids, la nostra mostra de 5218 pacients només arriba a un 26% de la OIS estimada que és de 16772 pacients. Això, primerament, indicaria que per poder extreure unes conclusions clares o per poder fer recomanacions fortes es necessitarien moltes més dades per als dos tipus d'antibiòtics.

Pel que fa als β -lactàmics tòpics, els articles en els quals s'analitzen aquests estan publicats en la dècada dels 1990, de forma diferent a què passa amb els aminoglucòsids tòpics, on els estudis segueixen fins als nostres dies.

Tenint en compte aquesta particularitat, l'aplicabilitat dels β -lactàmics tòpics per a la prevenció de la SSI en la pràctica quirúrgica actual s'hauria de desaconsellar per múltiples raons, que explicarem a continuació. Com a primer punt, i com ja es menciona en altres publicacions [107], els estudis amb β -lactàmics tòpics no es varen seguir realitzant per l'increment de les resistències a la ampil·lina tant per part dels gèrmens gram-positius com pels gram-negatius [108 - 110]. A més, en els anys 1990 es va introduir l'ús generalitzat dels antibiòtics sistèmics com a profilaxi quirúrgica, cosa que va reduir de forma molt important la taxa de SSI [111].

A més, la definició de SSI actualment acceptada apareix el 1999, després de la publicació de tots els estudis inclosos en el nostre meta-anàlisi que analitzen l'efectivitat dels β -lactàmics tòpics, cosa que provoca una gran heterogeneïtat tant en la definició de SSI com en la duració del seguiment dels pacients després de la intervenció. Aquesta problemàtica ja es remarcava en una revisió sistemàtica publicada immediatament després de 1990 [112].

Com a altre factor important tenim la baixa qualitat dels estudis analitzats. Si ens fixem en la qualitat dels estudis dels β -lactàmics tòpics, no n'hi ha cap que compleixi els criteris per a qualitat alta, i així tenim RCT's amb mètodes inadequats o no reportats de randomització, sense ocultació d'assignació, etc. Tampoc es tenen en compte altres factors, que actualment són clarament coneguts com a factors de risc per a la SSI, com l'obesitat, el tabaquisme o la diabetis mellitus.

Pel que fa als aminoglucòsids, com hem vist, el seu ús s'ha extès també fins a l'actualitat, probablement pel seu ampli espectre antimicrobià i el seu efecte post-antibiòtic [113], o la seva capacitat d'inhibir el creixement bacterià també després d'una aplicació limitada de l'antibiòtic en qüestió a un organisme. En el seu cas sí que hi ha estudis de bona qualitat [85, 87, 91 - 96], però la seva anàlisi, amb 5218 pacients, no demostra la reducció quant a SSI.

En aquest sentit els nostres resultats són similars als publicats en les guies clíniques actuals [9, 10, 13] que no recomanen l'ús d'antibiòtics tòpics per a la prevenció de SSI.

També tenim un problema similar que en el meta-anàlisi de povidona iodada tòpica, i és que en els grups controls hi ha taxes de SSI més altes del que es podria considerar acceptable, tant pel que fa al subgrup de β -lactàmics tòpics com en el d'aminoglucòsids tòpics.

Una altra limitació que tenim és que és difícil calcular com podria intervenir aquesta aplicació d'antibiòtics tòpics en la creació de resistències microbianes antibiòtiques. Moltes de les guies publicades acaben conclouent en no recomanar els antibiòtics tòpics per la combinació entre un efecte beneficiós molt limitat o inexistent, respecte al risc de crear un major nombre de resistències antibiòtiques, tenint una ràtio benefici/risc molt baixa. Tot i això, no hi ha estudis conclouents que ens puguin dir fins a quin punt o en quin grau es puguin crear aquestes resistències. A més, el cada vegada major nombre de resistències antibiòtiques ens ha de fer ser molt cautelosos en l'ús dels mateixos i aplicar-los només en el cas que estigui demostrada la seva efectivitat [114].

5.3. Limitacions

Com a limitacions d'ambdós meta-anàlisis tenim, com ja hem comentat prèviament el baix poder estadístic en no arribar ni al 50% de la OIS i la baixa qualitat dels estudis inclosos. Altres limitacions són que en el cas de la povidona iodada és possible que hi hagi altres antisèptics tòpics que puguin mostrar la seva efectivitat per a la prevenció de la SSI que no s'han inclòs en el meta-anàlisi per falta d'estudis referents a ells.

En el cas dels antibiòtics, només estem analitzant dues famílies d'antibiòtics per a la seva aplicació tòpica. La resta de famílies antibiòtiques no tenen estudis referents a la seva aplicació tòpica.

Tampoc hem analitzat estudis que utilitzen altres tipus d'estratègies, com ara la combinació d'agents antibiòtics amb diferents unguents, com la neomicina, polimixina B o la bacitracina zinc. Les combinacions entre diferents antisèptics entre ells, diferents antibiòtics entre ells o la combinació d'algun antisèptic amb algun antibiòtic tampoc s'ha analitzat.

6. CONCLUSIONS

6.1. Conclusions povidona iodada tòpica

- Actualment no podem recomanar l'ús de povidona iodada tòpica abans del tancament primari de la ferida quirúrgica com a mesura preventiva per a la prevenció d'infecció del lloc quirúrgic.

- Pel que fa als resultats secundaris, en el nostre cas només podríem recomanar el seu ús per a les cirurgies netes, tot i haver de tenir en compte les limitacions pel que fa a l'elevada taxa de SSI dels grups control i el biaix de publicació.

6.2. Conclusions antibiòtics tòpics

- Actualment, amb els resultats obtinguts en el nostre meta-anàlisi i en una època en què les resistències antibiòtiques suposen un veritable desafiament per a la salut pública, no es pot recomanar l'ús d'antibiòtics tòpics (ni de β -lactàmics, ni d'aminoglucòsids) abans del tancament primari de la ferida quirúrgica per a la prevenció d'infecció del lloc quirúrgic.

- Pel que fa als resultats secundaris, en el nostre cas només podríem recomanar l'ús de β -lactàmics per a les cirurgies electives, tot i haver de tenir en compte les limitacions pel que fa a la baixa qualitat dels estudis, els anys de publicació dels mateixos i les resistències antibiòtiques aparegudes.

- Probablement, l'ús d'antibiòtics tòpics s'haurà d'incloure dins de la medicina personalitzada, adequant-los al context quirúrgic de cada pacient (tipus de cirurgia, regió anatòmica, etc.), a la flora polimicrobiana pròpia de cada hospital i als patrons de resistències antibiòtiques d'aquesta. No és descartable l'efecte positiu d'elevades concentracions d'antibiòtic a nivell local que es poden aconseguir amb l'ús d'antibiòtics tòpics per a ferides amb un alt risc per a SSI i en medis amb taxes elevades de bacteris multiresistents.

6.3. Conclusions conjuntes

- Tot i no poder recomanar l'ús ni de la povidona iodada tòpica ni dels antibiòtics tòpics abans del tancament primari de la ferida quirúrgica per a la prevenció de SSI, es necessiten més RCT's ben dissenyats, amb definicions clares de SSI i amb avaluacions correctes de la mateixa per a poder establir conclusions fermes i fiables sobre aquesta matèria.

- Els TSA realitzats per ambdós meta-anàlisis ens indiquen que no es va arribar a la RIS i per tant ens suggereix que s'ha de seguir en aquesta direcció per a línies d'investigació futures.

7. PUBLICACIONS ORIGINALS

A Meta-analysis of Prophylaxis of Surgical Site Infections with Topical Application of Povidone Iodine Before Primary Closure

Manuel López-Cano¹ • Miquel Kraft¹ • Anna Curell¹ • Mireia Puig-Asensio² • Josep Balibrea¹ • Manuel Armengol-Carrasco¹ • Josep M. García-Alamino³

Société Internationale de Chirurgie 2018

Abstract

Background Povidone iodine (PVI) is a widely used antiseptic solution among surgeons. A meta-analysis based on randomized controlled trials (RCTs) was conducted to establish whether application of PVI before wound closure could reduce surgical site infection (SSI) rates.

Methods Systematic review of MEDLINE/PubMed, Scopus, CINAHL, and Web of Science databases from inception to September 2017, with no language restrictions. Only RCTs were retrieved. The primary outcome was the SSI rate. Meta-analysis was complemented with trial sequential analysis (TSA).

Results A total of 7601 patients collected from 16 RCTs were analyzed. A reduction in overall SSI rate was found (RR 0.64, 95% CI 0.48–0.85, $P = 0.002$, $I^2 = 65\%$), which was attributed to patients undergoing elective operations ($n = 2358$) and mixed elective/urgent operations ($n = 2019$). When RCTs of uncertain quality ($n = 9$) were excluded, the use of PVI before wound closure ($n = 4322$ patients) was not associated with a significant reduction of SSI (RR 0.81, 95% CI 0.55–1.20, $P = 0.29$, $I^2 = 51\%$) and was only significant in clean wounds (RR 0.25, 95% CI 0.09–0.70, $P = 0.008$, $I^2 = 0\%$). For the primary outcome, the TSA calculation using a relative risk reduction of 19% and an 11% proportion of control event rate (CER) with 51% of I^2 , the accrued information size ($n = 4322$) was 32.8% of the estimated optimal information size ($n = 13,148$).

Conclusions There is no conclusive evidence for a strong recommendation of topical PVI before wound closure to prevent SSI.

Manuel López-Cano and Miquel Kraft have contributed equally to this work.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00268-018-4798-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

& Manuel López-Cano
mlpezcano@gmail.com

¹ Department of General Surgery, Abdominal Wall Surgery Unit and General and Digestive Surgery Research Group, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

² Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Evidence-Based Healthcare, University of Oxford, Oxford, UK

Introduction

Surgical site infection (SSI) remains an important cause of morbidity, prolonged hospitalization, and mortality, as well as resource consumption. [1]. Three types of SSI have been recognized including superficial incisional, deep incisional, and organ/space infection [2]. However, at the level of the wound [3], a general consensus on the definition of SSI has not been reached, but it is frequently accepted as one that develops during the first 30 days postoperatively and includes the superficial and deep incisional SSI types [2, 3]. Strategies for the prevention of SSI are complex and include actions at minimizing preoperative, intraoperative, and postoperative risk factors. Recently, updated recommendations on measures for SSI prevention have been proposed by international bodies, including the World Health Organization (WHO) [4, 5], the Centers for Disease Control (CDC) [6], and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [7]. One of these measures is topical application of antiseptics.

Antiseptics can be used for preventing SSI at the level of the wound as an adjunct just before wound closure, when the rest of surgery is performed [8]. However, clinical guidelines are heterogeneous regarding both the application of topical povidone iodine (PVI) and topical antiseptics in general before wound closure. Recommendations range from suggesting irrigation with aqueous PVI especially in clean or clean-contaminated wounds [5], to consider that the use of antimicrobials in this area remains unanswered [6], or to recommend further research on the effects of antiseptics in clean elective surgical contexts without insertion of prosthetic mesh materials [7]. This lack of uniformity of different guidelines may potentially confuse clinicians about the hypothesis that aqueous PVI in the prevention of SSI before wound closure would be useful.

Therefore, to provide an answer to the question of whether topical application of PVI before primary wound closure could reduce SSI rates, we performed a meta-analysis in which only randomized controlled trials (RCTs) were selected. Evidence provided by this meta-analysis is important to clarify whether systematic implementation of this strategy in surgical patients is justified.

Materials and methods

This meta-analysis was performed following recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) report [9]. This review was registered in the international database PROSPERO for prospectively registered systematic

reviews (registration number CRD42017072243; <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>).

Systematic literature search

We conducted a systematic literature search of MEDLINE (PubMed), SCOPUS, CINAHL, and Web of Science databases from inception until September, 2017. Combinations of key words and free text for each database were used as search strategies. In the case of MEDLINE, the following terms were used: (“anti-bacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti-bacterial agents”[MeSH Terms] OR (“anti-bacterial”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-bacterial agents”[All Fields] OR “antiseptics”[All Fields]) OR (“anti-infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti-infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti-infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields]) OR topical[All Fields] AND (“surgical wound infection”[MeSH Terms] OR (“surgical”[All Fields] AND “wound”[All Fields] AND “infection”[All Fields]) OR “surgical wound infection”[All Fields]) OR (“wound infection”[MeSH Terms] OR (“wound”[All Fields] AND “infection”[All Fields]) OR “wound infection”[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]. Only human studies (as species) and RCT (as article type) were included in the search, with no limits regarding languages. In order to select eligible studies, the abstracts of all documents retrieved were assessed independently by three investigators (ML-C, AC, and MK). Additional studies were identified by cross-checking the reference lists of all retrieved articles.

Selection of studies and extraction of data

The PICO approach was used for the selection of studies. PICO represents an acronym for patient (P), intervention (I), comparison (C), and outcome (O). It has been recommended to apply these four PICO elements to properly establish a research question and accordingly to perform a reliable search of the literature. [10]. The patient population (P) consisted of patients undergoing abdominal, hernia, cardiovascular, trauma, and orthopedic surgeries. The intervention (I) was the use of topical PVI before primary closure of the surgical wound by means of irrigation solution, aerosol spray, or other forms of antiseptic application. SSI prevention was the outcome (O). Exclusion criteria were as follows: previous infection in the site of surgical wound, application of PVI at other sites more than the surgical wound, application of other antimicrobials than PVI and surgical procedures different from those already mentioned. Patients with surgical wounds in which PVI was not applied before primary wound closure were

included in the comparator group (i.e., placebo). For the purpose of this meta-analysis, the rate of SSI ((superficial and/or deep incisional) was the primary outcome. Secondary outcomes were SSI rates according to the following variables: (a) type of surgery, defined as specific when a single surgical procedure was performed or miscellaneous when different surgical techniques were combined; (b) urgent or elective surgery (or mixed when it was not possible to differentiate patients undergoing urgent or elective operations in the same study); (c) mode of PVI administration and concentration; (d) presence or absence of associated use of systemic antibiotics; (e) grade of contamination of the surgical field defined as clean, clean-contaminated, contaminated, and dirty following the 1999 CDC classification [2]; and (f) definition of SSI [2].

Data extraction was performed by two investigators (ML-C and MK) independently. The opinion of a third researcher (JMGA) was requested to reach consensus in doubtful cases during data extraction.

Assessment

The internal validity of trials was evaluated using the checklist of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>). Factors influencing the quality of evidence across studies for different outcomes (i.e., external validity) were also assessed following recommendations of the Cochrane Collaboration [11] in the following aspects: method of randomization; allocation concealment; use of masked outcome assessments; intention-to-treat (ITT) analysis; definition of SSI; and time of assessment of infection. Definition and time of assessment infection was included in quality of evidence evaluation because the most widely accepted definition of SSI should develop during the first 30 days after the surgical operation [2, 3]. Depending on whether information on these aspects was present (at least four aspects and 30 days of follow-up), partially present (at least three aspects and 30 days of follow-up) or absent (less than three aspects independently of follow-up or a follow-up >30 days) the quality of the studies was considered high, low, or uncertain, respectively.

Statistical analysis

A meta-analysis of all RCTs eligible for the primary outcome was planned. To evaluate the impact of topical application of PVI on the overall effect according to the quality of trials, a sensitivity analysis was performed. Also, separated meta-analyses were planned for secondary outcomes in the different predefined subgroups for all studies and according to the quality of them. This type of meta-analysis was performed when more than two RCTs were

eligible for a given outcome. We used a random-effects model. Risk ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for all outcomes. Heterogeneity in the included studies evaluated using I^2 statistic was used to quantify heterogeneity of selected studies, with small heterogeneity for I^2 values of 25%, moderate heterogeneity for I^2 values between 25 and 50%, and high heterogeneity for I^2 values [50%] [12]. P values were also calculated. Funnel plots were constructed to assess publication bias. The present meta-analysis was carried out using the Review Manager 5.3, which is the software used for preparing and maintaining Cochrane Reviews (Review Manager (RevMan) [Computer program] version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). In addition, a trial sequential analysis (TAS) (<http://ctu.dk/tsa/index.html>) was carried out to control the risk of type I error related to sparse data and sequential multiplicity [13, 14].

Results

A total of 3730 records were initially identified by the literature search, but 3701 were considered non-eligible and were excluded. Therefore, 29 RCTs were tentatively included in the meta-analysis. However, 13 RCTs were finally excluded for the following reasons: use of antiseptics other than PVI (n = 5) [15–19], use of a comparator other than placebo (n = 2) [20, 21], lack of proper application of PVI in the surgical wound (n = 3) [22–24], combination of intraabdominal and surgical wound irrigation (n = 2) [25, 26], and duplicate data (n = 1) [27]. The study sample included 16 RCTs, with a total final number of patients of 7601 [28–43]. The strategy followed for the selection of studies is shown in Fig. 1.

Elective operations were performed in 5 RCTs [33, 38–41], urgent operations in 5 [30, 31, 36, 37, 43], and mixed elective and urgent procedures in 6 [28, 29, 32, 34, 35, 42]. PVI was administered as an irrigation solution in 9 studies [29, 34, 35, 37–40, 42, 43], aerosol spray in 6 [28, 30–33, 36], and using a soaked gauze in 1 [41]. The most frequently used concentrations of PVI were 10% [34, 35, 38, 41, 42] and 1% [29, 34, 37, 43]. The surgical field was clean in 4 studies [38–41], contaminated in 5 [30, 31, 35, 36, 42] a combination of clean, clean-contaminated, contaminated, and dirty in 6 [28, 29, 32, 34, 35, 42], and was not clearly stated in 1 [33]. Seven studies reported the administration of systemic antibiotics [35–40, 42].

Table 1 summarizes the characteristics of the 16 RCTs selected for the meta-analysis. The quality of RCTs was high in 1 RCT [42], low in 6 [28, 32, 36, 37, 39, 41], and

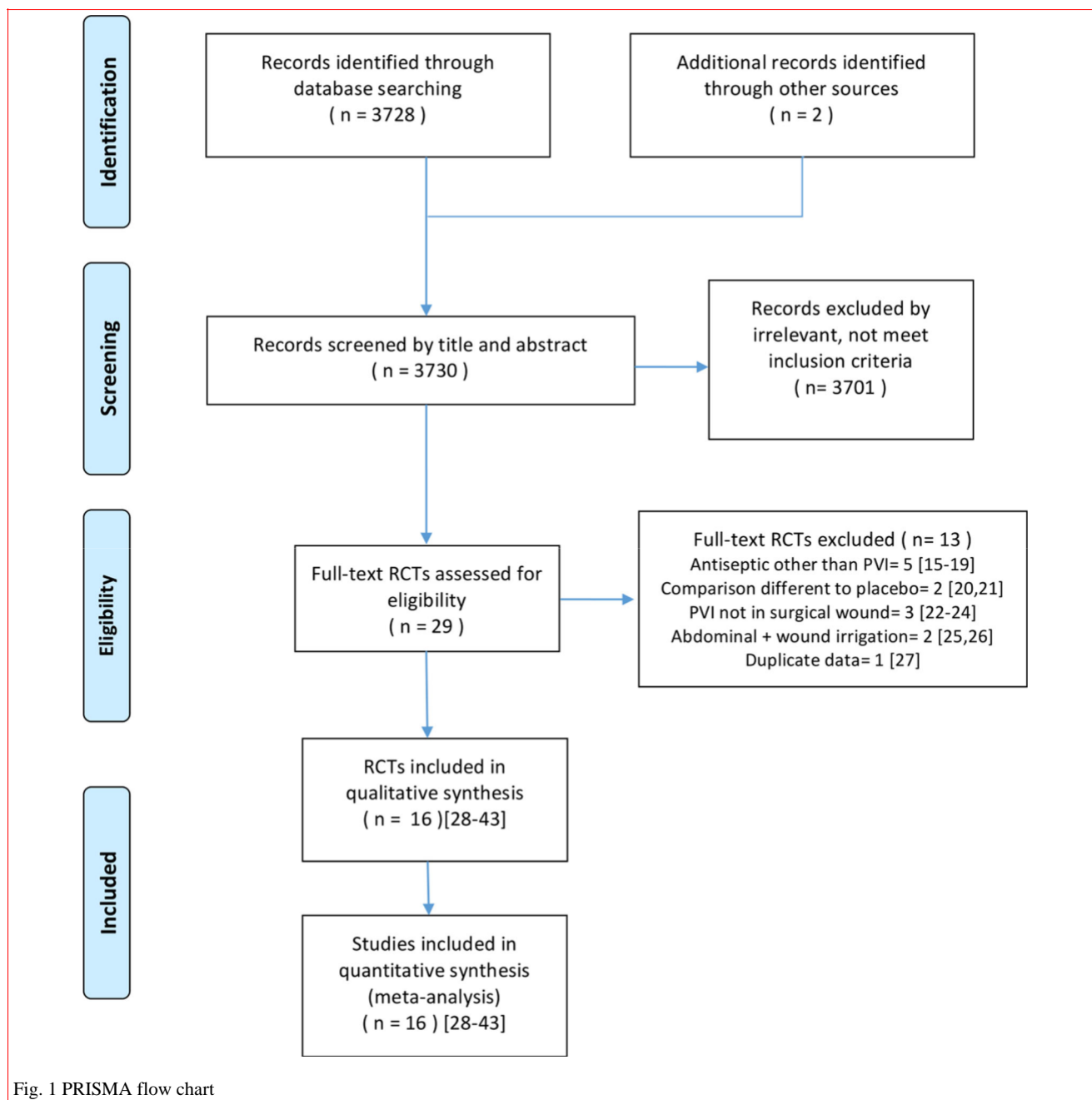


Fig. 1 PRISMA flow chart

uncertain in the remaining 9 [29–31, 33–35, 38, 40, 43]. Risk of bias assessments is presented in Table 2.

Primary outcome

The meta-analysis for the primary outcome (SSI rate) included all 16 RCTs (7601 patients) [28–43] and showed a reduction of the incidence of SSI with the application of PVI before primary surgical wound closure, which was statistically significant (RR 0.64, 95% CI 0.48–0.85, $P = 0.002$, $I^2 = 65\%$). This significant reduction in the

overall SSI rate was attributed to patients undergoing elective operations ($n = 2358$) (RR 0.4, 95% CI 0.17–0.97, $P = 0.04$, $I^2 = 58\%$) and mixed elective and urgent operations ($n = 2019$) (RR 0.56, 95% CI 0.33–0.96, $P = 0.03$, $I^2 = 72\%$). Among patients undergoing urgent surgical procedures ($n = 3187$), a reduction in the incidence of SSI was not found (RR 0.79, 95% CI 0.50–1.27, $P = 0.34$, $I^2 = 69\%$). When RCTs of uncertain quality were excluded, a significant reduction in SSI with the use of PVI before primary wound closure ($n = 4322$ patients) was not

Table 1 Characteristics of included studies

Author [Ref]	Year of publication	No of patients	Global SSI rate Exp Cont (n) (n)	Povidone iodine concentration	Elective/urgent	Type of surgery	Grade of surgery SSI rate Exp (n); Cont (n)	Type of admon	Comparator	Systemic ab (yes/no)
Gilmore [28]	1975	133	6/63 18/70	Povidone iodine (Disadine DP)	Mixed (elective and urgent)	Abd surg	CI 1/33; 6/35 C 5/30; 12/35	Spray aerosol	Propellant alone	No
Sindelar [29]	1977	500	7/242 39/258	Povidone iodine 1%	Mixed (elective and urgent)	Abd surg/Misc	CI 0/113; 7/121 C-C 1/49; 7/49 C 3/44; 12/46 D 3/36; 13/42	Irrigation solution	Saline solution	Surgeon criteria
Morgan [30]	1978	320	10/166 22/154	Povidone iodine	Urgent	ASW	C 10/166;22/154	Spray aerosol	Nothing	No
Naunton Morgan [31]	1980	572	14/263 45/309	Povidone iodine (Disadine DP)	Urgent	ASW	C 14/263;45/309	Spray aerosol	Nothing	Not uniform
Walsh [32]	1981	627	28/308 40/319	Povidone iodine (Betadine 5% ? 0.5% iodine)	Mixed (elective and urgent)	Abd surg	CI 2/59; 6/63 C-C 21/232; 25/232 D 5/17; 9/24	Spray aerosol	Nothing	Surgeon criteria
Gray [33]	1981	153	7/71 20/82	Povidone iodine (Disadine DP, 0.5% available iodine)	Elective	Abd surg	Not clearly defined	Spray aerosol	Nothing	No defined
de Jong [34]	1982	582	17/154 21/142	Povidone iodine 1% (Phase 1)	Mixed (elective and urgent)	Abd sg/Misc	CI 8/89; 3/83 C-C 6/29; 9/33 C 2/21; 3/17 D 1/15; 6/9	Irrigation solution	Nothing	No
			22/149 15/137	Povidone iodine 10% (Phase 2)			CI 7/84; 3/79 C-C 9/31; 6/31 C 1/22; 3/15 D 5/12; 3/12			
Rogers [35]	1983	187	4/86 11/101	Povidone iodine 10%	Mixed (elective and Urgent)	Abd Sg/Misc	CI 2/56; 5/68 C-C 1/24; 5/27 D 1/6; 1/6	Irrigation solution	Saline solution	Yes
Galland [36]	1983	200	13/95 14/105	Povidone iodine	Urgent	Colorectal (Appe)	C 13/95; 14/105	Spray aerosol	Nothing	Yes
Lau [37]	1986	315	9/159 3/156	Povidone iodine 1%	Urgent	Colorectal (Appe)	C 9/159; 3/156	Irrigation solution	Nothing	Yes
Cheng [38]	2005	414	0/208 7/206	Povidone iodine 3,5%	Elective	Spinal surgery	CI 0/208; 7/206	Irrigation solution	Saline solution	Yes
Chang [39]	2006	244	0/120 6/124	Povidone iodine 3,5%	Elective	Spinal surgery	CI 0/120; 6/124	Irrigation solution	Saline solution	Yes
Kokavec [40]	2008	162	0/89 2/73	Povidone iodine 3,5%	Elective	Orthopedic surgery	CI 0/89; 2/73	Irrigation solution	Saline solution	Yes
Walker [41]	2013	67	1/31 3/36	Povidone iodine 10%	Elective	Vascular surgery	CI 1/31; 3/36	Soaked gauze in the groin wound	Saline-soaked gauze	No

continued Table 1

Author [Ref] publication	Year of patients	No of Exp	No of Cont	Global SSI rate concentration	Povidone iodine	Elective/urgent surgery	Type of surgery	Grade of surgery SSI	Type of adom	Comparator	Systemic ab (yes/ no)
(n) (n)								rate Exp (n)/Cont(n)			
Mahomed [42] 147/1360	2016	2736	144/1376	Povidone iodine 10%		Elective section	Cesarean	C-C 81/676; 82/669	Irrigation solution	Nothing	Yes
Ghafouri [43] Cl, Clean; C-C, Clean-contaminated; D, Dirty; Abd Surg, abdominal	2016	389	15/196 14/193	Povidone iodine 1%, Contaminated; D, Dirty; Abd Surg, abdominal	Urgent surgery; Misc, miscellaneous; ASW, Accidental superficial	Urgent	ASW	C 6/700; 65/691 C 15/196; 14/193	Irrigation solution wounds; Exp, experimental; Cont, control	Saline solution	No

found (RR 0.81, 95% CI 0.55–1.20, $P = 0.29$, $I^2 = 51\%$) (Fig. 2).

Secondary outcomes

Findings for secondary outcomes for all RCTs and after excluding RCTs of uncertain quality are detailed in Table 3. There were statistically significant differences in favor of using PVI before primary wound closure for contaminated surgical fields (RR 0.66, 95% CI 0.44–0.98, $P = 0.04$, $I^2 = 59\%$), when diluted at 3.5% concentration (RR 0.09, 95% CI 0.02–0.50, $P = 0.006$, $I^2 = 0\%$), use of aerosol spray (RR 0.53, 95% CI 0.37–0.75, $P = 0.0003$, $I^2 = 40\%$), and when definition of SSI was based on purulent discharge only (RR 0.62, 95% CI 0.42–0.91, $P = 0.02$, $I^2 = 64\%$). When RCTs of uncertain quality were excluded, the use of PVI before primary wound closure was only associated with a statistically significant decrease in SSI in clean surgical fields (RR 0.25, 95% CI 0.09–0.70, $P = 0.008$, $I^2 = 0\%$).

A slightly asymmetrical funnel plot of all 16 RCTs, suggested a publication bias of studies that favored PVI prophylaxis (Supplementary Fig. S1).

Also, TSA estimation for the primary outcome (SSI rate) included all 7 RCTs with best quality [28, 32, 36, 37, 39, 41, 42] using a 19% relative risk reduction (RRR) and a proportion of 11% for a control event rate (CER) with 51% for I^2 , the accrued information size ($n = 4322$) was 32.8% of the estimated optimal information size (OIS) ($n = 13,148$) (Supplementary Fig. S2).

Discussion

This meta-analysis showed that topical application of PVI before primary closure of the surgical incision appears to be effective to reduce the rate of SSI, with an overall decrease in the incidence of SSI of 36%. However, this favorable effect was mainly attributed to patients undergoing elective surgical procedures (59% reduction) and mixed (elective and/or urgent) procedures (44% reduction). In relation to secondary outcomes, an overall favorable effect of PVI was also found in the subgroups of contaminated surgical field, PVI concentration of 3.5%, use of aerosol spray, and when SSI definition was exclusively based on purulent drainage.

These findings are consistent, at least in part, with suggestions for the use of topical aqueous PVI solution in some clinical guidelines [5] or the conclusion of a recent meta-analysis in which prophylactic intraoperative wound irrigation was analyzed [44]. However, a reliable meta-analysis should be based on an adequate sample size (as

Table 2 Quality of studies

Author, year	Randomization type	Concealment	Blinded evaluation	Definition SSI	Intention to treat	Time assessment	Quality
Gilmore [28]	Random numbers	Undescribed	Yes	Ljungqvist criteria ^a	Undescribed	6 weeks	Low
Sindelar [29]	Undescribed	Undescribed	Undescribed	Pus developed at any time	Undescribed	3 months	Uncertain
Morgan [30]	Undescribed	Undescribed	Undescribed	Definite discharge from the wound, from which a swab could be taken	Undescribed	6 days	Uncertain
Naunton Morgan [31]	Undescribed	Undescribed	Yes	Pink and painful or purulent.	Undescribed	Unreported	Uncertain
Walsh [32]	Computer random number	Undescribed	Yes	Pus discharged in 1 months or serosanguinolent drenaje with positive culture	Undescribed	1 month	Low
Gray [33]	Numbered randomization card	Undescribed	Unclear	Purulent discharge major or minor plus culture	Undescribed	2 weeks	Uncertain
De Jong [34]	Undescribed	Undescribed	Undescribed	Purulent discharge or culture of fluid from the wound result ?	Undescribed	4 weeks	Uncertain
Rogers [35]	Odd or even nature of the last number of hospital number	Undescribed	Undescribed	Purulent discharge independent of culture result	Undescribed	1 month	Uncertain
Galland [36]	Sealed envelopes	Undescribed	Yes	Pus within or discharged from the wound	Undescribed	1 month	Low
Lau [37]	Sealed envelopes	Undescribed	Yes	Ljungqvist criteria* combined with the results of culture	Undescribed	6 weeks	Low
Cheng [38]	Sealed envelopes	Undescribed	Undescribed	Unusual pain, tenderness, erythema, induration, fever, or wound drainage was noted, ?_ cultures	Undescribed	2 months	Uncertain
Chang [39]	Sealed envelopes	Yes	Yes	Undescribed	Undescribed	19 months	Low
Kokavec [40]	Undescribed	Undescribed	Undescribed	Tenderness, erythema, induration, fever, or wound drainage	Undescribed	1,5 months	Uncertain
Walker [41]	Sealed envelope (computer-generated random instruction)	Undescribed	Yes	Discharge of pus from wound, Wound dehiscence with infection, presence of pus and necrotic tissue	Undescribed	6 weeks	Low
Mahomed [42]	Sealed envelope (computer-generated random instruction)	Yes	Yes	Wound abscess or the wound was draining pus or serosanguineous fluid, if there was redness, induration, warmth and tenderness or if the woman's general practitioner (GP) had seen her and prescribed antibiotics for presumed infection	Undescribed	2 years	High
Ghafouri [43]	Computer-generated randomization blocks of 4	Undescribed	Undescribed	Signs (cellulitis [1 cm, lymphangitis, presence of discharge, presence of necrotic tissue and abscess) and symptoms (pain, dryness and itching) of wound infection and presence/absence of wound dehiscence	Undescribed	10 days, at 1 month telephone call	Uncertain

^aLjungqvist criteria (clear collection of pus, which empties itself spontaneously or after incision) were defined in 1964 in the paper: Ljungqvist U. Wound sepsis after clean operations. *Lancet* 1964;1(7342):1095–1097

SSI, Surgical site infection

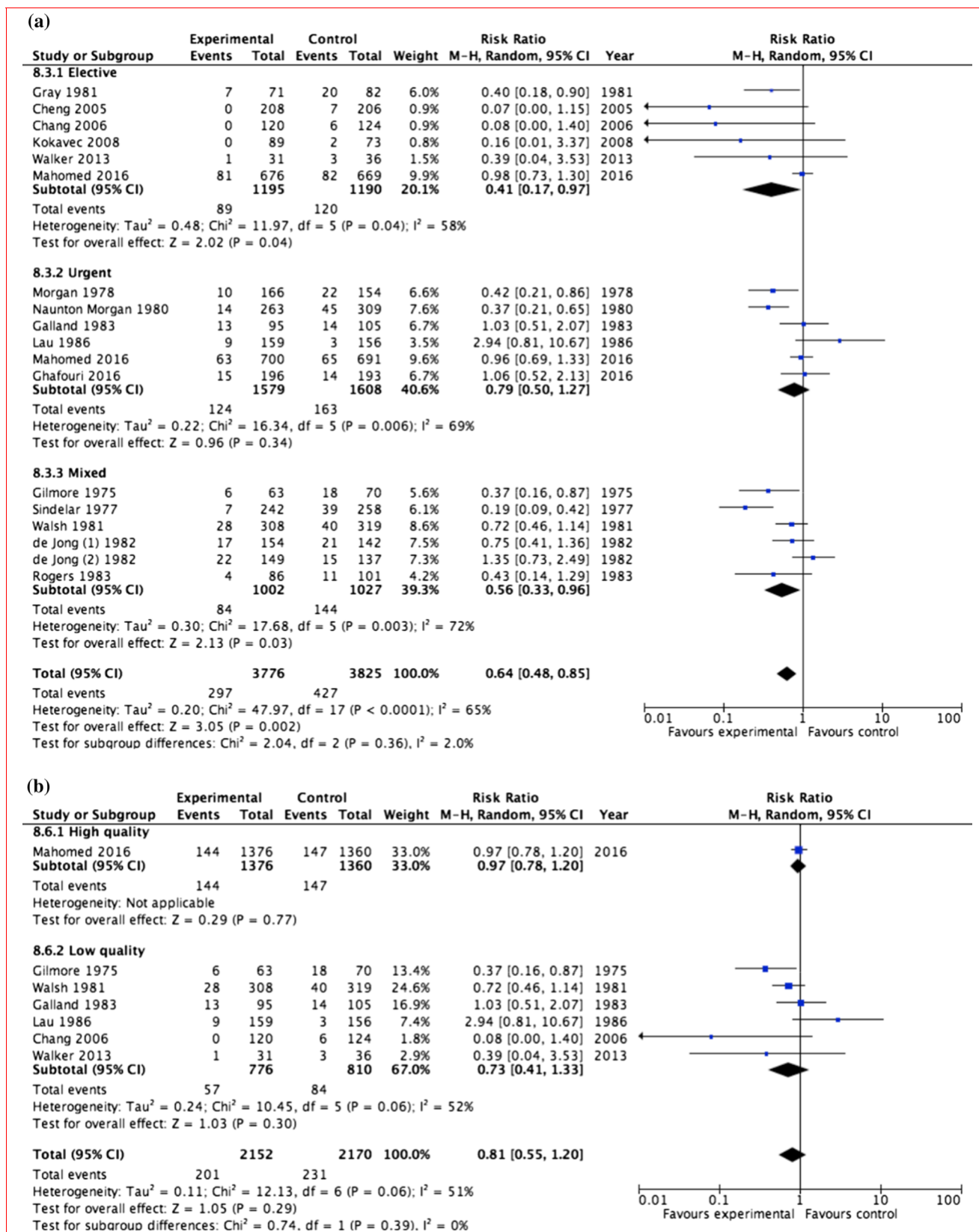


Fig. 2 a SSI rate including all 16 RCTs and divided by type of surgery b SSI rate with only high- and low-quality studies (excluding uncertain quality studies)

Table 3 Secondary outcomes meta-analysis with all studies included and excluding uncertain quality studies

Outcome	Meta-analysis with high-, low-, and uncertain quality studies					Meta-analysis excluding uncertain quality studies				
	No of studies	No of patients	RR	95% CI	I ² P	No of studies	No of patients	RR	95% CI	I ² P
Clean wound	9	1770	0.42	0.17–1.02	50 0.05	4	501	0.25	0.09–0.70	0 0.008
Clean-contaminated wound	6	2235	1	0.57–1.75	79 1	#				
Contaminated wound	9	3417	0.66	0.44–0.98	59 0.04	4	1971	0.97	0.62–1.54	41 0.90
Dirty wound	4	179	0.56	0.22–1.39	54 0.21	#				
Definition of SSI as only pus discharge	10	3084	0.62	0.42–0.91	64 0.02	5	1342	0.80	0.46–1.39	50 0.42
Definition of SSI as not only pus discharge	5	4273	0.61	0.32–1.18	72 0.14	#				
PVI Irrigation solution 1%	4	1500	0.76	0.30–1.93	82 0.56	#				
PVI Irrigation solution 10%	3	3209	0.97	0.65–1.43	38 0.87	#				
PVI Irrigation solution 3.5%	3	820	0.09	0.02–0.50	0 0.006	#				
PVI spray	6	2005	0.53	0.37–0.75	40 0.0003	3	960	0.69	0.43–1.12	39 0.13
Systemic antibiotic association (elective surgery)	4	2165	0.25	0.04–1.43	62 0.12	#				
Systemic antibiotic association (emergency surgery)	3	1906	1.09	0.71–1.66	27 0.69	3	1906	1.09	0.71–1.66	27 0.69

Statistical significance in bold

SSI, surgical wound infection; PVI, povidone iodine; CI, confidence interval; I² heterogeneity, RR, risk ratio

No more than two studies for the meta-analysis

considered in any trial with a sufficient statistical power to detect differences between groups). This requires a more exhaustive exploration of data by calculating the optimal information size (OIS) with tools such as TSA. Also, the exclusion of trials of low or uncertain quality is another factor that may be essential, since the inclusion of these studies may overestimate the magnitude of the effect. These two considerations are necessary when doing a meta-analysis fit for purpose [45]. Apparently, none of the recently published clinical practice guidelines for SSI prevention [4–7] or meta-analysis [44] performed an estimation of TSA or excluded studies of low or uncertain quality from the analysis.

In the present meta-analysis after exclusion of RCTs of low or uncertain quality, the application of PVI before primary wound closure was not associated with a significant decrease of SSI. Moreover, TSA estimations based on RCTs of better quality revealed an estimated OIS of 13,148, which was markedly higher than all 4322 patients included in the analysis, with an accrued information size of only 32.8% of the optimal reliable information required to draw consistent conclusions. Therefore, the present data do not provide evidence to support a conclusive recommendation for the topical use of PVI aqueous solution before primary wound closure to reduce the rate of SSI. Other aspects limiting a clear recommendation of the use of PVI include some considerations. Firstly, after exclusion of

RCTs of uncertain quality, 7 studies remained [28, 32, 36, 37, 39, 41, 42] for the analysis, 6 of which [28, 32, 36, 37, 39, 41] were of low quality, and only 1 RCT of high quality [42] was the largest regarding the study population, the authors of which considered that PVI was not beneficial at least in women undergoing a cesarean section. Secondly, RCTs of the better quality included heterogeneous definitions of SSI, with variability in the follow-up. Thus, 4 of these studies [28, 32, 36, 37] were published before introduction of the currently accepted definition of SSI [2, 3] more than 30 years ago. Thirdly, the acceptable SSI rate in clean surgical fields is less than 5% [46, 47]; in the sensitivity analysis for secondary outcomes after exclusion of RCTs of uncertain quality it was found that PVI was only effective in clean surgical wounds; however, the baseline SSI rate observed in the control arm was greater than what is considered acceptable, so the effect of PVI in clean wounds could have been overestimated. Also, after exclusion of RCTs of uncertain quality the favorable effect of PVI in contaminated fields disappears. Fourthly, the slightly asymmetric funnel plot revealed a possible publication bias toward studies in favor of topical PVI. This finding may be explained by selective publication of studies, leading to overestimation of the effectiveness of the intervention.

Summarizing, PVI as an irrigation solution is frequently applied by surgeons to prevent SSI as shown by different

cross-sectional surveys [48, 49]. This frequent use may be justified arguing that it is a measure of “high” yield and “low” healthcare cost because PVI has a broad antimicrobial spectrum, weak allergenic activity, and limited cytotoxicity [8]. However, in some occasions, healthcare procedures with apparently high performance and low cost become widely used with inadequate proof of benefit [50], which may be a low-value practice and susceptible for medical reversal when better powered and design studies contradict the current practice [51].

We conclude that on the basis of the available evidence, topical application of PVI aqueous solution in the surgical wound before primary closure to prevent SSI cannot be recommended, at least in the context of the patient population included in our meta-analysis. We do not seek to issue a final determination regarding any particular practice, and recommendation against the use of this antiseptic does not mean that topical PVI is useless, only that there no conclusive evidence for a generalized recommendation of this measure and for any type of surgery. More well-designed RCTs and with clear consensuated definitions of SSI as well as SSI registries and measures used for SSI prevention are needed to establish a firm conclusion on this elusive matter.

Acknowledgements The authors are grateful to Marta Pulido, MD, PhD, for provision of editing services.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The Authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Abbas M, Pittet D (2016) Surgical site infection prevention: a global priority. *J Hosp Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.002>
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al (1999) Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:250e278 (quiz 79e80)
3. Heal CF, Banks JL, Lepper PD et al (2016) Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011426.pub2>
4. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S et al (2016) New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 16:e276–e287
5. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P et al (2016) WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 16:e288–e303
6. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW et al (2017) Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>
7. National Institute for Health and Care Excellence (2008) Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection. Clinical guideline 74. London: National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74>. Accessed Feb 2017
8. Lachapelle JM, Castel O, Fueyo Casado A et al (2013) Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine. *Clin Pract* 10:579–592
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62:e1–e34
10. Stone PW (2002) Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res* 15:197–198
11. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al (2011) The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 343:d5928
12. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327:557–560
13. Thorlund K, Imberger G, Walsh M (2011) The number of patients and events required to limit the risk of overestimation of intervention effects in meta-analysis—a simulation study. *PLoS ONE* 6:e25491
14. Thorlund K, Engström J, Wetterslev J, et al (2011) User manual for trial sequential analysis (TSA). Copenhagen, Denmark: Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research 1–115. <http://www.ctu.dk/tsa>. Accessed Feb 2018
15. Tanphiphat C, Sangsubhan C, Vongvaravipatr V et al (1978) Wound infection in emergency appendectomy: a prospective trial with tropical ampicillin and antiseptic solution irrigation. *Br J Surg* 65:89–91
16. Lau WY, Wong SH (1981) Randomized, prospective trial of topical hydrogen peroxide in appendectomy wound infection. High risk factors. *Am J Surg* 142:393–397
17. Czarnecki D, Meehan C, Nash C (1992) Prevention of post-excisional wound infections: a comparison of oral cephalixin with topical mupirocin and topical cetrimide–chlorhexidine cream. *Int J Dermatol* 31:359–360
18. Anglen JO (2005) Comparison of soap and antibiotic solutions for irrigation of lower-limb open fracture wounds. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 87:1415–1422
19. Tijerina J, Velasco-Rodríguez R, Va’squez C et al (2010) Effectiveness of a systemic antibiotic followed by topical ionized solution as surgical site infection prophylaxis. *J Int Med Res* 38:1287–1293
20. Pollock AV, Evans M (1975) Povidone-iodine for the control of surgical wound infection: a controlled clinical trial against topical cephaloridine. *Br J Surg* 62:292–294
21. Kiff RS, Lomax J, Fowler L et al (1988) Ceftriaxone versus povidone iodine in preventing wound infections following biliary surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 70:313–316
22. Ko W, Lazenby WD, Zelano JA et al (1992) Effects of shaving methods and intraoperative irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations. *Ann Thorac Surg* 53:301–305
23. Harihara Y, Konishi T, Kobayashi H et al (2006) Effects of applying povidone-iodine just before skin closure. *Dermatology* 212(Suppl 1):53–57
24. Ghafouri HB, Zare M, Bazrafshan A et al (2016) Randomized, controlled trial of povidone-iodine to reduce simple traumatic wound infections in the emergency department. *Injury* 47:1913–1918
25. Tighe B, Anderson M, Dooley C et al (1982) Betadine irrigation following appendectomy—a randomized prospective trial. *Ir Med J* 75:96

26. Sindelar WF, Brower ST, Merkel AB et al (1985) Randomised trial of intraperitoneal irrigation with low molecular weight povidone-iodine solution to reduce intra-abdominal infectious complications. *J Hosp Infect* 6(Supp A):103–114
27. Sindelar WF, Mason GR (1979) Irrigation of subcutaneous tissue with povidone-iodine solution for prevention of surgical wound infections. *Surg Gynecol Obstet* 148:227–231
28. Gilmore OJ, Sanderson PJ (1975) Prophylactic interparietal povidone-iodine in abdominal surgery. *Br J Surg* 62:792–799
29. Sindelar WF, Mason GR (1977) Efficacy of povidone-iodine irrigation in prevention of surgical wound infections. *Surg Forum* 28:48–51
30. Morgan WJ (1978) Povidone-iodine spray for wounds sutured in the accident department. *Lancet* 1:769
31. Naunton Morgan TC, Firmin R, Mason B et al (1980) Prophylactic povidone iodine in minor wounds. *Injury* 12:104–106
32. Walsh JA, Watts JM, McDonald PJ et al (1981) The effect of topical povidone-iodine on the incidence of infection in surgical wounds. *Br J Surg* 68:185–189
33. Gray JG, Lee MJ (1981) The effect of topical povidone iodine on wound infection following abdominal surgery. *Br J Surg* 68:310–313
34. de Jong TE, Vierhout RJ, van Vroonhoven TJ (1982) Povidone-iodine irrigation of the subcutaneous tissue to prevent surgical wound infections. *Surg Gynecol Obstet* 155:221–224
35. Rogers DM, Blouin GS, O’Leary JP (1983) Povidone-iodine wound irrigation and wound sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 157:426–430
36. Galland RB, Karlowski T, Midwood CJ et al (1983) Topical antiseptics in addition to peroperative antibiotics in preventing post-appendectomy wound infections. *Ann R Coll Surg Engl* 65:397–399
37. Lau WY, Fan ST, Chu KW et al (1986) Combined topical povidone-iodine and systemic antibiotics in postappendectomy wound sepsis. *Br J Surg* 73:958–960
38. Cheng MT, Chang MC, Wang ST et al (2005) Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:1689–1693
39. Chang FY, Chang MC, Wang ST et al (2006) Can povidone-iodine solution be used safely in a spinal surgery? *Eur Spine J* 15:1005–1014
40. Kokavec M, Frista’kova’ M (2008) Efficacy of antiseptics in the prevention of post-operative infections of the proximal femur, hip and pelvis regions in orthopedic pediatric patients. Analysis of the first results. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 75:106–109
41. Walker SR, Smith A (2013) Randomized, blinded study to assess the effect of povidone-iodine on the groin wound of patients undergoing primary varicose vein surgery. *ANZ J Surg* 83:844–846
42. Mahomed K, Ibiebele I, Buchanan J et al (2016) The Betadine trial—antiseptic wound irrigation prior to skin closure at caesarean section to prevent surgical site infection: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 56:301–306
43. Ghafouri HB, Zavareh M, Jalili F et al (2016) Is 1% povidone-iodine solution superior to normal saline for simple traumatic wound irrigation? *Wound Medicine* 15:1–5
44. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS et al (2017) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating prophylactic intra-operative wound irrigation for the pre-vention of surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)* 18:508–519
45. Roberts I, Ker K, Edwards P et al (2015) The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change. *BMJ* 350:h2463
46. Cruse PJ, Foord R (1980) The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62 939 wounds. *Surg Clin North Am* 60:27–40
47. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP et al (1991) Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 91:152S–157S
48. Pivot D, Tiv M, Luu M et al (2011) Survey of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical site infection in a French region. *J Hosp Infect* 77:363–364
49. BusinessWire (2013) Survey conducted at AORN congress reveals need for new and better surgical site infection prevention strategies. <http://www.businesswire.com/news/home/20130311005412/en/Survey-Conducted-AORN-Congress-Reveals-Surgical-Site>. Accessed June 2018
50. Grady D, Redberg RF (2010) Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 170:749–750
51. Prasad V, Vandross A, Toomey C et al (2013) A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc* 88:790–798

Use of Topical Antibiotics before Primary Incision Closure to Prevent Surgical Site Infection: A Meta-Analysis

Manuel López-Cano,¹ Miquel Kraft,¹ Anna Curell,¹ Mireia Puig-Asensio,² Jose Balibrea,¹ Manuel Armengol-Carrasco,¹ and J.M. García-Alamino³

Abstract

Background: Surgical site infections (SSIs) remains a concern for surgeons because of the negative impact on outcomes and health care costs. Our purpose was to assess whether topical antibiotics before primary incision closure reduced the rate of SSIs.

Methods: Systematic review of MEDLINE/PubMed, Scopus, CINAHL, and Web of Science databases from inception to January 2017. Only randomized controlled trials (RCTs) were retrieved. The primary outcome was the SSI rate. Meta-analysis was complemented with trial sequential analysis (TSA).

Results: Thirty-five RCTs (10,870 patients) were included. Only b-lactams and aminoglycosides were used. A substantial reduction of the incidence of SSIs with the application of antibiotic agents before incision closure (risk ratio [RR] 0.49, 95% confidence interval [CI] 0.37–0.64) was found, which remained in the analysis of 12 RCTs after removal of studies of uncertain quality. The use of b-lactams was effective to reduce SSI in elective surgery only (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.85). In clean-contaminated fields and as an irrigation solution, b-lactams did not reduce the risk of SSI. Aminoglycosides were not effective (RR 0.74, 95% CI 0.49–1.10). After TSA, the evidence accumulated was far below the optimal information size. The heterogeneity of studies was high and methodological quality of most RCTs included in the meta-analysis was uncertain.

Conclusions: Results of this meta-analysis show the data present in the literature are not sufficiently robust and, therefore, the use of topical b-lactams or aminoglycosides before incision closure to reduce SSI cannot be recommended or excluded.

Keywords: antibiotics; closure; infection; prevention; wound

Surgical site infections (SSIs) are among the most frequently reported health-care-associated infections leading to worse patient outcomes and increased costs [1]. Classification of SSIs proposed by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) including incisional, deep incisional, and organ/space infection is probably the most widely used [2]. An SSI is frequently defined as one that occurs within 30 days of the operative procedure and involves the skin or deep tissue of the incision [2]. At least 5% of patients undergoing a surgical procedure develop an SSI [3]. However, the incidence of SSIs varies largely depending on a number of factors, such as the type and frequency of surgical procedures, the context in which operations are performed, the surveillance criteria used, and the quality of data collection. For example, post-cesarean delivery SSIs in rural areas of resource-limiting countries account for up to one-third of all surgeries [4], with reported incidence rates of 42.8% in this setting [5].

Given the burden of SSIs worldwide, the numerous gaps in evidence-based guidance, and the need for standardization, international bodies including the World Health Organization (WHO) [6,7] and the CDC [8,9] have developed guidelines for the prevention of SSIs. Interventions before primary closure of the surgical incision have been suggested, and some of them such as pre-operative administration of intravenous antibiotic agents are accepted fully [7,8]. Topical

¹Department of General Surgery, Abdominal Wall Surgery Unit and General and Digestive Surgery Research Group, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), ²Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

³DPhil Programme in Evidence-Based Healthcare, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.

application of antibiotic agents has been used for decades in surgical practice [10], although consistent recommendations regarding the effectiveness of this measure are lacking. According to WHO guidelines [7], irrigation of the incision with antibiotic agents before closure should not be used. CDC guidelines also advise against application of ointments, solutions, or powders at the site of the incision, but irrigation with antibiotic agents (e.g., intra-abdominal, deep, or sub-cutaneous tissues) remains an unsolved question [8]. Moreover, the antibiotic agents that should or should not be used are not specified.

The use of topical antibiotic agents before incision closure to prevent SSIs is applicable to multiple surgical procedures, in urgent or elective operations, and in the form of irrigation solutions, powders, injections, carriers (collagen implants), or other modalities [6–8]. Considering these different perspectives, the question of whether topical antibiotic agents before primary closure are beneficial to prevent SSIs has not been answered in any previous meta-analysis. Therefore, a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) on this topic was conducted to provide strong evidence that could justify the recommendation of application of antibiotic agents on the incision before primary closure to prevent SSIs effectively.

Methods

This meta-analysis was carried out according to the pre-defined methodological approach outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement [11]. The protocol was registered in the PROSPERO database in February 2017 (registration number CRD42017056644, available at: www.crd.york.ac.uk/PROSPERO).

Systematic literature search

We conducted a systematic literature search of MEDLINE/PubMed, SCOPUS, CINAHL, and Web of Science databases using MeSH terms and text words from inception until January 31, 2017. Search terms included “antibiotics” OR “antimicrobials” OR “antibacterial” OR “anti-infective” OR “topical” AND “surgical wound infection” OR “wound infection.” The search was limited to randomized controlled trials (RCTs) using a maximally sensitive strategy. In the case of MEDLINE/PubMed, the following terms were used: (“antibacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti-bacterial agents”[MeSH Terms] OR (“anti-bacterial”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-bacterial agents”[All Fields] OR “antibiotics”[All Fields]) OR (“anti-infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti-infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti-infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields]) OR topical[All Fields] AND (“surgical wound infection”[MeSH Terms] OR (“surgical”[All Fields] AND “wound”[All Fields] AND “infection”[All Fields]) OR “surgical wound infection”[All Fields]) OR (“wound infection”[MeSH Terms] OR (“wound”[All Fields] AND “infection”[All Fields]) OR “wound infection”[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]. The target was human studies written in English, French, German, and Spanish languages. The references list of all retrieved studies was cross-checked for additional reports. The

abstracts of all articles retrieved were reviewed independently by three authors (M.L.-C., A.C., and M.K.) to identify eligible studies.

Study selection, data extraction, and quality assessment

We established the inclusion criteria for study selection according to the PICO (population, intervention, control, and outcomes) approach. The population consisted of patients undergoing colorectal, soft tissue (sinus/hidradenitis), hernia, cardiovascular, biliary tract, breast, miscellaneous abdominal, and trauma surgeries. Patients undergoing eye surgery and those treated with antibiotic-impregnated beds (orthopedic surgery), cements, or antibiotic dressings were excluded. The intervention was the use of topical antibiotic agents at the incision site before primary closure for SSI prevention by means of an irrigation solution, powder, carrier (i.e., collagen implant), incision injection, or other delivery forms. Patients with surgical incisions in which prophylactic topical antibiotic agents were not applied were included in the comparator group (placebo). Comparisons of different topical antibiotic agents or antibiotic agents with antiseptics were excluded.

The primary outcome was the SSI rate after topical antibiotic therapy. Secondary outcomes were SSI rates according to the following parameters: (1) type of antibiotic agent; (2) type of surgery (urgent or elective operations); (3) grade of contamination of the surgical field defined as clean, clean-contaminated, contaminated, and dirty [2]; (4) antibiotic administration mode; and (5) use of topical antibiotic agents with and without associated systemic antibiotic treatment.

Three authors (M.L.-C., A.C., and M.K.) independently extracted data from the included trials. Any divergences during the data extraction phase were resolved through discussion with a fourth investigator (J.M.G.A.).

Methodological quality (risk of bias) was assessed in four specific areas: method of randomization, clear allocation concealment, use of masked outcome assessments, and time of assessment of infection. Depending on whether information on these aspects was present, partially present, or absent, the quality of studies was considered high, low, or uncertain, respectively.

Statistical analysis

For the meta-analysis of the primary outcome parameter, all eligible RCTs were grouped according to the use of the same antibiotic agent. Also, separated meta-analyses were performed for secondary outcomes in the different pre-defined categories and grouping RCTs by the same agent used for SSI prevention. These meta-analyses were performed when more than two RCTs were eligible for a given outcome. A sensitivity analysis was performed to assess the impact of the use of topical antibiotic agents on the global effect according to the best quality of studies (high and low excluding uncertain), and on SSI occurring within 30 days after surgery.

A random effects meta-analysis was used and because data were sparse (number of events and study size) a Mantel-Haenszel statistical method was selected. Peto method was used to verify the results in uncommon outcomes [12]. All outcomes were expressed as risk ratios (RRs) with 95%

confidence intervals (CIs). Heterogeneity in the included studies was evaluated using I^2 statistics with I^2 values of 25%, 25%–50%, and more than 50% corresponding to small, moderate, and high heterogeneity, respectively. P values were also calculated. We examined publication bias by constructing a funnel plot of precision. This meta-analysis was performed using the Review Manager 5.3 software (Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark, 2013).

Sequential multiplicity (repeated updates) and sparse data increased the risk of type I error and to control this we performed a trial sequential analysis (TSA) [13] for the primary outcome. For the present TSA, we estimated the required information size (RIS) using an assumption of 0.05 for type I error and 0.20 for type II error, and the control event rate (CER) was calculated according to published data related to clean-contaminated infection rate (10%) [14] because most of the included RCTs involved clean-contaminated surgical fields. The effect size (relative risk reduction [RRR]) estimated from the included studies was used to estimate the RIS. We used the I^2 present in the included trials as the estimate for heterogeneity. The TSA can be interpreted by viewing the boundaries and whether the cumulative meta-analysis has crossed them. The TSA was performed using the TSA software v0.9 (www.uct.dk/tsa/index.htm).

Results

Database searches and additional records identified through other sources revealed 3,699 records. After exclusion of 3,646 irrelevant records, 53 RCTs were eligible. Of these 53 RCTs, 13 were finally excluded because of the use of a comparator other than placebo and 5 because they were single studies using a particular agent for which at least two RCTs were not available. The final study sample included 35 RCTs with a total of 10,870 patients [15–49]. The selection of studies is shown in Figure 1.

Randomized controlled trials included in the meta-analysis reported the use of only two antibiotic agents and covered two different time periods: b-lactams in 3,569 patients from the 1960s to 1990s [15–31] and aminoglycosides in 7,301 patients from approximately the 1990s to the present time [32–49]. Urgent surgical procedures were present in 6 RCTs (using b-lactams [16,17,20,23,29,31], and elective operations in the remaining 29 studies using b-lactams in 11 [15,18–22,24,25–28,30] and aminoglycosides in 18 [32–49]. Color-rectal surgery was the most frequent type of surgery in which either b-lactams [15–17,19,20,23,27,29,31] or aminoglycosides [32,33,35,37,40,45,48,49] were used, followed by cardiovascular operations in which aminoglycosides were used

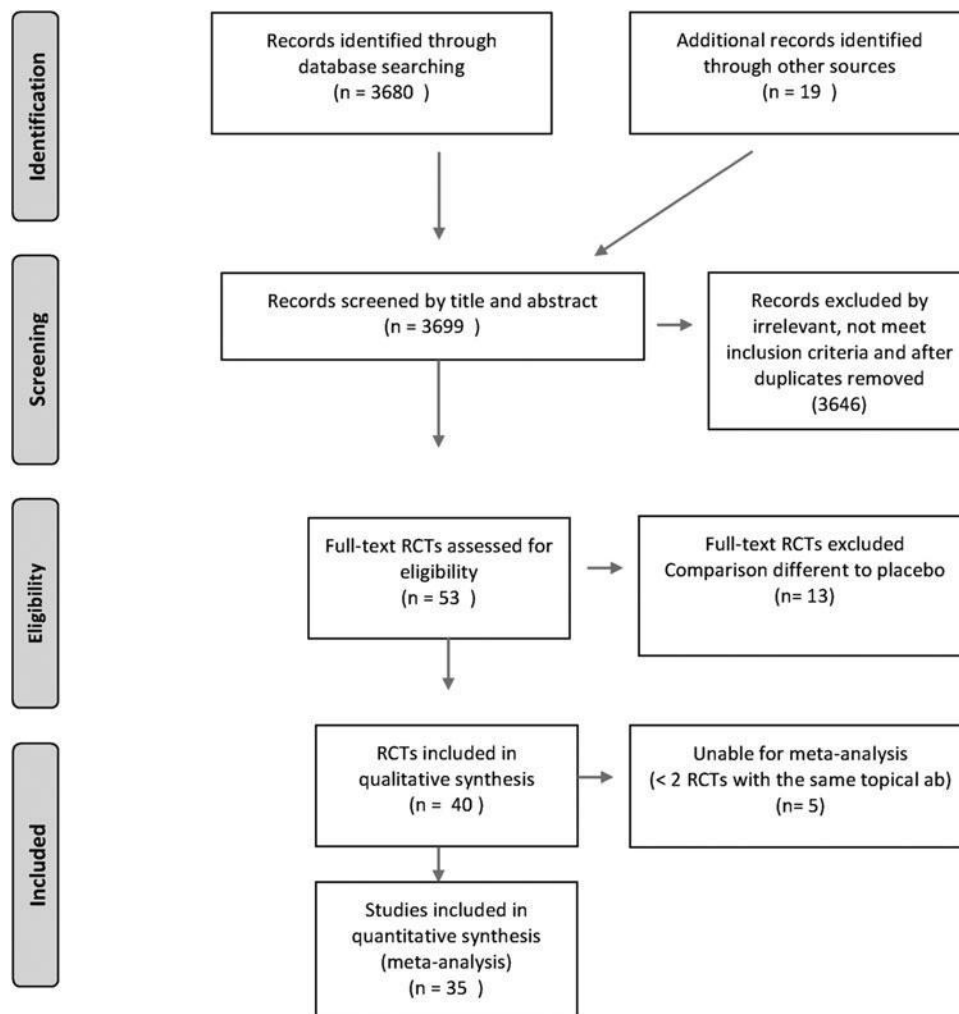


FIG. 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) flow diagram.

Table 1. General Characteristics of Randomized Controlled Trials Included in the Meta-Analysis

Author, year [reference]	Total number patients	SSI rate		Antibiotic agent	Elective urgent	Type of surgery	Surgical field	Mode of administration	Systemic antibiotics
		Experimental (no.)	Control (no.)						
Nash and Hugh, 1967 [15]	70	1/36	14/34	β -lactam (ampicillin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Powder	No
Rickett and Jackson, 1969 [16]	130	2/64	16/66	β -lactam (ampicillin)	Urgent	Colorectal (appendectomy)	Contaminated	Powder	No
Mountain and Seal, 1970 [17]	150	7/76	18/74	β -lactam (ampicillin)	Urgent	Colorectal (appendectomy)	Contaminated	Powder	No
Madsenet et al., 1971 [18]	64	0/32	8/32	β -lactam (ampicillin)	Elective	Abdominal/miscellaneous	Clean-contaminated	Powder	Yes
Andersen et al., 1972 [19]	240	3/120	22/120	β -lactam (ampicillin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Powder	No
Bates et al., 1974 [20]	200	3/100	16/100	β -lactam (ampicillin)	Urgent	Colorectal (appendectomy)	Contaminated	Powder	No
Evans et al., 1974 [21]	401	17/188	47/213	β -lactam (cephaloridine)	Elective	Abdominal/miscellaneous	Clean-contaminated	Irrigation solution	No
Jensen et al., 1975 [22]	267	10/184	6/83	β -lactam (ampicillin/cloxacillin)	Elective	Abdominal/miscellaneous	Clean-contaminated	Powder	Yes
Tanphiphatet al., 1978 [23]	246	4/122	12/124	β -lactam (ampicillin)	Urgent	Colorectal (appendectomy)	Contaminated	Powder	No
Andersen et al., 1980 [24]	398	5/196	7/202	β -lactam (ampicillin)	Elective	Hernia	Clean	Powder	No
Pitt et al., 1980 [25]	175	3/113	14/62	β -lactam (cephradine)	Elective	Cardiovascular	Clean	Irrigation solution	Yes
Freischlag et al., 1984 [26]	62	4/26	1/36	β -lactam (cefamandole)	Elective	Biliary tract	Clean-contaminated	Irrigation solution	No
Raahave et al., 1989 [27]	170	5/81	6/89	β -lactam (ampicillin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Powder	Yes
Moesgaard et al., 1989 [28]	177	15/87	14/90	β -lactam (cefotaxime)	Elective	Abdominal/miscellaneous	Clean-contaminated	Irrigation solution	Yes
Seco et al., 1990 [29]	246	5/126	15/120	β -lactam (ampicillin)	Urgent	Colorectal (appendectomy)	Contaminated	Irrigation solution	Yes
Lazorthes et al., 1992 [30]	324	0/162	7/162	β -lactam (cefamandole)	Elective	Hernia	Clean	Irrigation solution	No
Al-Shehri et al., 1994 [31]	249	1/117	7/132	β -lactam (ampicillin)	Urgent	Colorectal (appendectomy)	Contaminated	Irrigation solution	Yes
Moesgaard et al., 1988 [32]	79	19/41	18/38	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Irrigation solution	Yes
Rosen et al., 1991 [33]	44	1/22	2/22	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Carrier	Yes
Vogel and Lenz, 1992 [34]	80	3/40	21/40	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Soft tissue (sinus/hydradenitis)	Contaminated	Carrier	No
Gruessner et al., 2001 [35]	97	3/49	10/48	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Carrier	Yes
Musella et al., 2001 [36]	577	1/293	6/284	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Hernia	Clean	Carrier	Yes
Nowacki et al., 2005 [37]	218	6/106	10/112	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Carrier	Yes
Friberg et al., 2005 [38]	1950	42/983	87/967	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Cardiovascular	Clean	Carrier	Yes
Eklund et al., 2005 [39]	542	11/272	16/270	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Cardiovascular	Clean	Carrier	Yes
Haase et al., 2005 [40]	80	4/40	4/40	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Carrier	Yes
Buimer et al., 2008 [41]	200	14/124	17/76	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Soft tissue (sinus/hydradenitis)	Contaminated	Carrier	No
Praveen and Robaizak, 2009 [42]	202	7/100	7/102	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Hernia	Clean	Irrigation solution	No
Yetim et al., 2010 [43]	44	0/22	4/22	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Breast	Clean	Carrier	No
Bennett-Guerrero et al., 2010 [44]	1502	63/753	65/749	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Cardiovascular	Clean	Carrier	Yes
Bennett-Guerrero et al., 2010 [45]	602	90/300	63/302	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Carrier	Yes
Andersson et al., 2010 [46]	159	18/82	20/77	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Soft tissue (sinus/hydradenitis)	Contaminated	Carrier	No
Schimmer et al., 2012 [47]	720	9/353	24/367	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Cardiovascular	Clean	Carrier	Yes
Ruiz-Tovar et al., 2012 [48]	103	2/52	7/51	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Irrigation solution	Yes
Collin et al., 2013 [49]	102	10/52	14/50	Aminoglycoside (gentamicin)	Elective	Colorectal	Clean-contaminated	Carrier	Yes

[38,39,44,47]. For the remaining patients, sufficient information regarding the use of b-lactams was reported only in miscellaneous abdominal operations [18,21,22,28] and regarding the use of aminoglycosides in soft tissue (sinus/hidradenitis) surgeries [34,41,46]. In relation to the grade of contamination, information was available for both b-lactams in clean [24,25,30] clean-contaminated [15,18–22,26–28], and contaminated [16,17,20,23,29,31] surgical fields and aminoglycosides in clean [36,38,39,42,44,47] clean-contaminated [32,33,35,37,40,45,48,49] and contaminated [34,41,46] fields. Antibiotic agents were applied as powders [15–20,22–24,27] and irrigation solutions [21,25,26,28–30] for b-lactams, and with a carrier (i.e., collagen implant) [33–41,43–47,49] and irrigation solutions [32,42,48] for aminoglycosides. Systemic antibiotic agents were mainly associated with topical aminoglycosides [32,33,35–40,44,45,47–49] rather than with b-lactams both in elective [18,22,25,27,28] and urgent (29,31) surgical procedures. The characteristics of RCTs included in the meta-analysis are provided in Table 1. Risk of bias assessments are presented in Table 2.

Primary outcome

The meta-analysis for the primary outcome (SSI rate) included all 35 RCTs (10,870 patients) and demonstrated a substantial reduction of the incidence of SSI with the application of antibiotic agents before primary surgical incision closure (RR 0.49, 95% CI 0.37–0.64). The heterogeneity between studies was high ($I^2 = 70\%$). Of the 35 RCTs included in the meta-analysis, 21 [15,17,18,20,23,24,26,27,29–37,39,41–43] were deemed to be of uncertain quality and in 2 low-quality trials [16,22] SSI was assessed within 30 days of the surgical procedure. After removal of studies with uncertain quality and time assessment of infection less than 30 days, the beneficial effect of the use of topical antibiotic agents was maintained (RR 0.58, 95% CI 0.39–0.86; 12 RCTs, 6,211 patients; $I^2 = 81\%$; Fig. 2).

Secondary outcomes

A total of 12 RCTs [19,21,25,28,38,40,44–49] with 6,211 patients were included in the meta-analyses for secondary

Table 2. Risk of Bias of Randomized Controlled Trials Included in the Meta-Analysis

Author, year [reference]	Randomization type	Concealment	Blinded assessment	Time of Assessment of SSI	Quality of RCT
Nash and Hugh, 1967 [15]	NS	NS	NS	NS	Uncertain
Rickett and Jackson, 1969 [16]	Sealed envelopes	NS	Yes	3 wks	Low
Mountain and Seal, 1970 [17]	NS	NS	NS	5 d	Uncertain
Madsen et al., 1971 [18]	Random number	NS	NS	NS	Uncertain
Andersen et al., 1972 [19]	List of random digits	NS	Yes	30 d	Low
Bates et al., 1974 [20]	Sealed envelopes	NS	NS	2–4 wks children, adults NS	Uncertain
Evans et al., 1974 [21]	Toss of a coin	NS	Yes	30 d	Low
Jensen et al., 1975 [22]	Random tables	NS	Yes	10 d	Low
Tanphiphat et al., 1978 [23]	NS	NS	NS	2 wks	Uncertain
Andersen et al., 1980 [24]	NS	NS	Yes	3,6,12 mo	Uncertain
Pitt et al., 1980 [25]	NS	Yes	Yes	30 d	Low
Freischlag et al., 1984 [26]	Random table	NS	NS	30 d	Uncertain
Raahave et al., 1989 [27]	NS	NS	NS	NS	Uncertain
Moesgaard et al., 1989 [28]	Sealed envelopes	NS	Yes	30 d	Low
Seco et al., 1990 [29]	Sealed envelopes	NS	NS	7–10 d. 4–6 wks by mail	Uncertain
Lazorthes et al., 1992 [30]	NS	NS	NS	30 d	Uncertain
Al-Shehri et al., 1994 [31]	Sealed envelopes	NS	NS	1 mo	Uncertain
Moesgaard et al., 1988 [32]	Sealed envelopes	NS	NS	3 mos	Uncertain
Rosen et al., 1991 [33]	NS	NS	NS	14 d	Uncertain
Vogel and Lenz, 1992 [34]	Random table	NS	NS	30 d	Uncertain
Gruessner et al., 2001 [35]	NS	NS	Yes	7, 14, 42 d	Uncertain
Musella et al., 2001 [36]	NS	NS	NS	6 mo	Uncertain
Nowacki et al., 2005 [37]	NS	NS	NS	30 d	Uncertain
Friberg et al., 2005 [38]	Computer generated seq	Yes	Yes	2 m	High
Eklund et al., 2005 [39]	Sealed envelopes	NS	NS	30 d	Uncertain
Haase et al., 2005 [40]	Random number	Yes	Yes	1 mo	High
Buimer et al., 2008 [41]	NS	NS	NS	3 mo	Uncertain
Praveen and Robaizak, 2009 [42]	NS	NS	NS	30 d	Uncertain
Yetim et al., 2010 [43]	NS	NS	NS	6 mo	Uncertain
Bennett-Guerrero et al., 2010 [44]	Central random system	Yes	Yes	90 d	High
Bennett-Guerrero et al., 2010 [45]	Central random system	Yes	Yes	60 d	High
Andersson et al., 2010 [46]	Closed envelopes	Yes	Yes	1 y	High
Schimmer et al., 2012 [47]	Random numbers	Yes	Yes	1 mo	High
Ruiz-Tovar et al., 2012 [48]	Computer generated list	Yes	Yes	1 m	High
Collin et al., 2013 [49]	Sealed envelopes	Yes	No	1 mo	High

SSI = surgical site infection; RCT = randomized controlled trial; NS = not stated; seq = sequence.

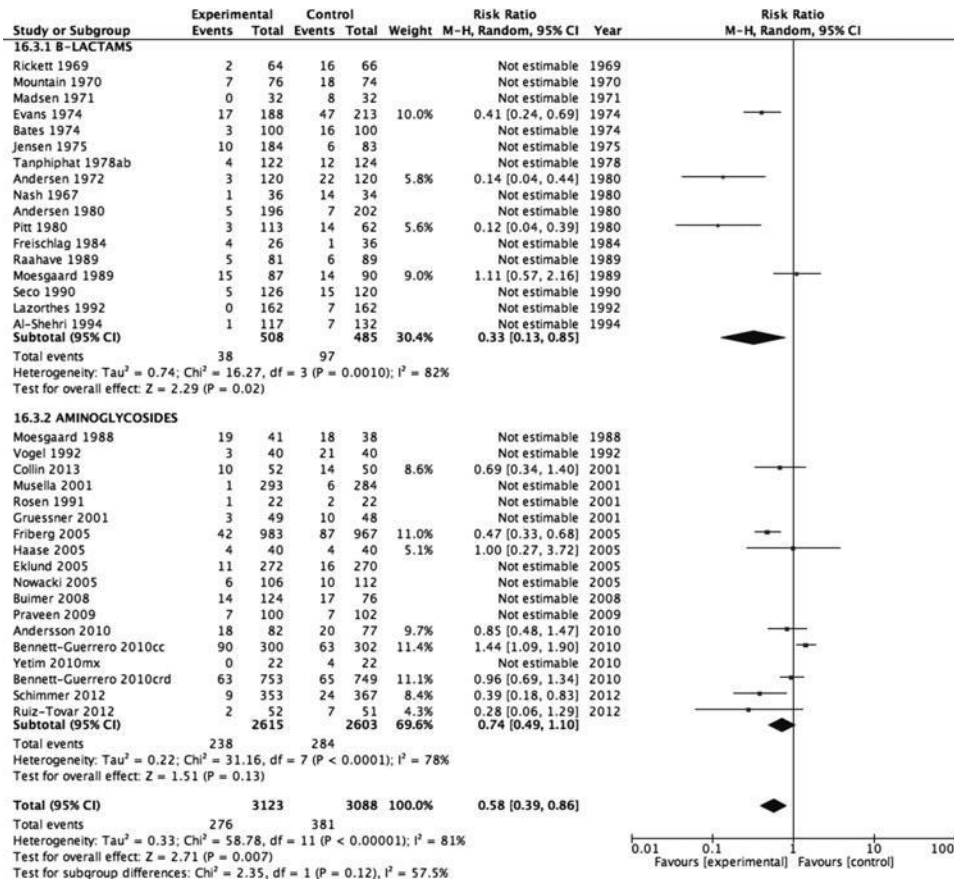


FIG. 2. Effect of topical antibiotics for preventing surgical site infection (SSI) after removal of studies with uncertain quality.

outcomes after removal of studies with uncertain quality and time of assessment of infection less than 30 days. The use of b-lactams was effective to reduce SSI in patients under-going elective surgical procedures (4 RCTs, 993 patients) [19,21,25,28] (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.85; $I^2 = 82%$). In clean-contaminated surgical fields, the use of topical b-lactams was not associated with a reduction of SSI (3 RCTs, 818 patients) [19,21,28] (RR 0.44, 95% CI 0.16–1.19; $I^2 = 82%$). Also, the use of b-lactams as an irrigation solution was not effective to reduce SSI (3 RCTs, 753 patients) [21,25,28] (RR 0.42, 95% CI 0.15–1.18; $I^2 = 83%$). The information available was insufficient to perform meta-analyses of the remaining secondary outcomes, including urgent surgery, associated systemic antibiotic agents, clean and contaminated fields, and other forms of application of b-lactams. The use of topical aminoglycosides (8 RCTs, 5218 patients) [38,40,44–49] was not associated with a reduction of SSI (RR 0.74, 95% CI 0.49–1.10; $I^2 = 78%$). The funnel plot of the RCTs included in the analysis [19,21,25,28,38,40,44–49] did not show publication bias.

For the primary outcome (SSI rate) and for the use of b-lactams, the TSA estimation using a RRR of 67% and a CER proportion of 17% with a constant continuity adjustment of 0.5 events per group, the accrued information size (993) was 41.1% of the estimated RIS (RRR 67% = 2416; Fig. 3). For the use of aminoglycosides, the TSA estimation using a RRR of 26% and a CER proportion of 10%, with a constant continuity adjustment of 0.5 events per group, the accrued in-

formation size (5,218) was 31.1% of the estimated RIS (RRR 26% = 16,772; Fig. 3).

Discussion

This meta-analysis of RCTs shows that topical use of antibiotic agents before primary incision closure appears to reduce the risk of SSI compared with placebo (no use of antibiotic agents). The effectiveness of this measure re-mained after excluding RCTs of uncertain quality and those assessing SSI less than 30 days after the surgical procedure. In relation to the type of antibiotic agent, b-lactams (generally ampicillin) were effective, whereas aminoglycosides (generally gentamicin) were not. However, it was not possible to draw conclusions regarding the effectiveness of prophylactic use of topical antibiotic agents to prevent SSI in elective or urgent operations, type of surgical field, mode of application of the antibiotic agent, and presence or absence of associated systemic antibiotic treatment. Nevertheless, the present findings raise the question of whether this meta-analysis is sufficiently robust to support a definitive recommendation that topical antibiotic agents before primary incision closure effectively reduce the risk of SSI.

The RCTs selected for the study were published in the past five decades and included only two antimicrobial classes: b-lactams and aminoglycosides. Interestingly, articles assessing the effect of b-lactams were published up to the 1990s, in

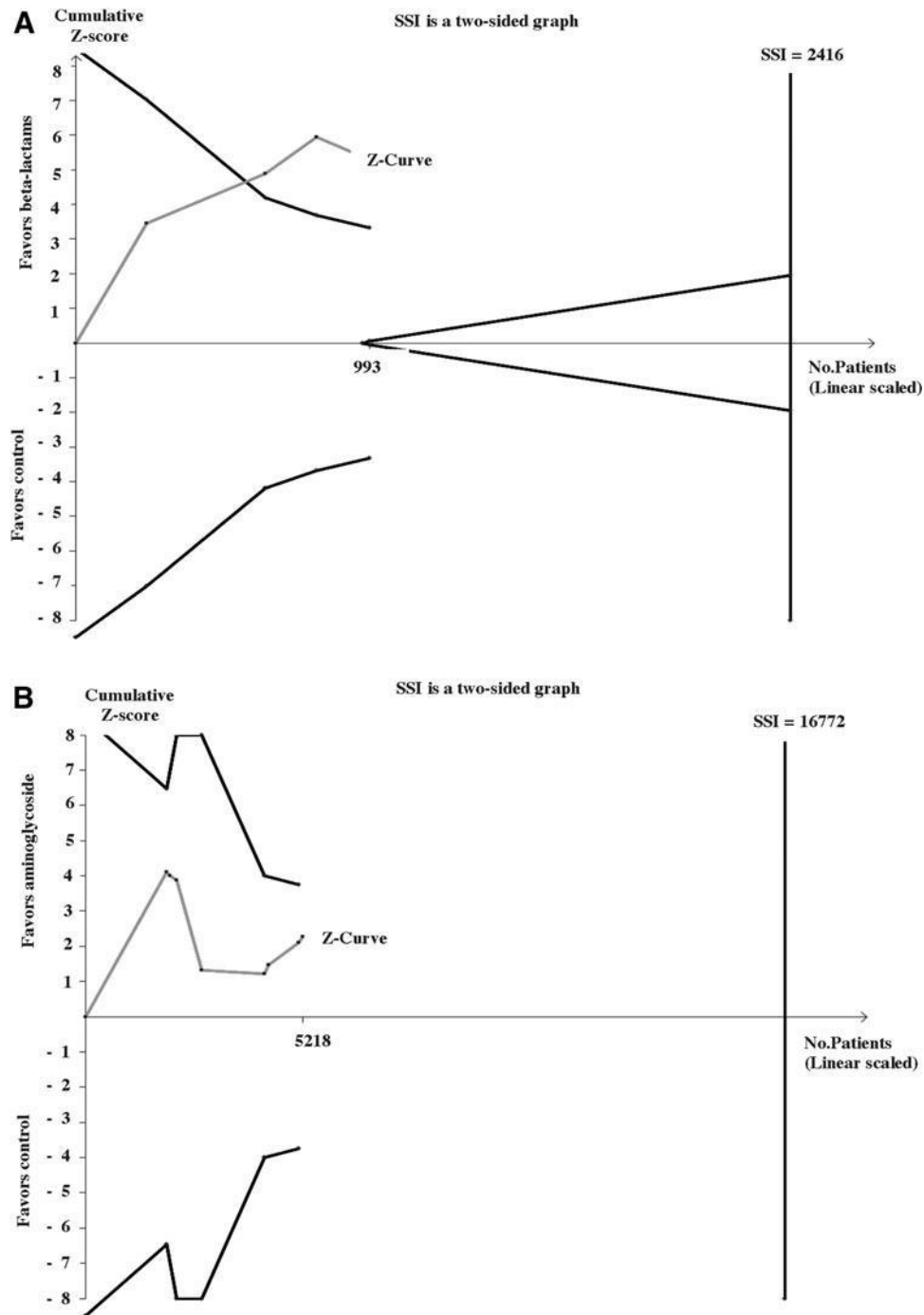


FIG. 3. (A) Trial sequential analysis (TSA) curve for the primary outcome (surgical site infection [SSI] rate) using b-lactam antibiotics before primary wound closure. (B) TSA curve for the primary outcome (SSI rate) using aminoglycoside antibiotics before primary wound closure.

contrast to studies assessing the effect of aminoglycosides, which began to be reported in the literature in the 1990s up to the present time. With these remarks, the applicability of b-lactams to prevent SSI in current surgical practice may be seriously impaired for different reasons. First, as mentioned in other meta-analysis [50], studies of topical b-lactams did not progress in time because of increasing resistance of both gram-positive and gram-negative pathogens to ampicillin [51–53]. Second, the introduction of systemic antibiotic

prophylaxis in the 1990s [54], and third, the overall deficient quality of RCTs as shown by inadequate or unreported methods of randomization, allocation concealment, and blinding are also limitations. Also, the most commonly accepted definition of SSI was proposed in 1999 [2], which determines a high heterogeneity in the definition of SSI used in previous studies as well as in the duration of follow-up, which was already pointed out in a systematic review performed immediately after 1999 [55]. Finally, other factors

that are currently known to be associated with SSI such as obesity, smoking, or diabetes mellitus [2] were not adequately evaluated.

Regarding aminoglycosides, the increased use of these agents in the past decades may be because broad spectrum of activity and the post-antibiotic effect [56]. However, in our opinion it is not possible to recommend the generalized use of topical aminoglycosides in the current surgical practice. Not only the methodological quality of most RCTs included in the meta-analysis is uncertain, but also the risk of SSI was not substantially reduced when only high-quality studies [38,40,44–49] with 5,218 patients were analyzed. In addition, SSI rates reported in controls were higher than what is considered to be acceptable [14] both for studies of β -lactams [19,21,25,28] and aminoglycosides [38,40,44–49]; this fact may limit the applicability of results. Moreover, after estimate of TSA, the evidence accumulated in the literature is far below the potentially necessary information size, which indicates that more data are needed for the two classes of antibiotic agents to draw conclusions or to make solid recommendations regardless of statistical significance.

Limitations of the study include analysis restricted to prophylactic use of two antibiotic agents. Other strategies such as combination of antibiotic agents with different ointments (e.g., neomycin/polymyxin B/bacitracin zinc) were not examined, nor was a comparison between antibiotic agents and antiseptics made. Also, the information available was insufficient to assess whether systemic antibiotic prophylaxis or the use of associated systemic antibiotic agents could influence outcomes.

Conclusions

Currently, in light of our meta-analysis and in the age in which antibiotic resistance poses challenges in daily care [57], the use of topical antibiotic agents (β -lactams or aminoglycosides) before incision closure to reduce SSI cannot be recommended. However, without wishing to be controversial or create confusion, the use of topical antibiotic agents before incision closure cannot be excluded definitely from the prophylactic armamentarium because more data in quantity and quality are needed for the two classes of antibiotic agents (and perhaps others) to draw firm conclusions from robust evidence. It is likely that any future consideration regarding the use of topical antibiotic agents before incision closure for preventing SSI would require an evaluation of the microorganisms involved most frequently in each particular surgical context, hospital environment, and antibiotic agent susceptibility patterns. Also, in the current context in which the evidence accumulated in the literature is far below the potentially necessary information size and in the age in which antibiotic resistance poses challenges [57], it may be useful to examine further the effect of high local antibiotic concentrations achieved with the use of topical antibiotic agents in multi-resistant environments with increased risk for SSI. In summary, we do not recommend the use of topical antibiotic agents before incision closure to reduce SSI but do recommend a large clinical trial on their efficacy.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Marta Pulido for editorial assistance.

Author Disclosure Statement

The author(s) declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Abbas M, Pittet D. Surgical site infection prevention: A global priority. *J Hosp Infect* 2016;93:319–322.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250e278.
3. Gottrup F. Prevention of surgical wounds infections. *N Engl J Med* 2000;342:202–204.
4. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ* 2016;94:201–209F.
5. De Nardo P, Gentilotti E, Nguhuni B, et al. Post-caesarean section surgical site infections at a Tanzanian tertiary hospital: A prospective observational study. *J Hosp Infect* 2016;93:355–359.
6. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: An evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e276–287.
7. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: An evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e288–e303.
8. Berriós-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152:784–791.
9. Heal CF, van Driel ML, Lepper PD, et al. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011426.
10. Alexander JW, Solomkim JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 2011;253:1082–1093.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339: b2700.
12. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, et al. Much ado about nothing: A comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007;26:53–77.
13. Thorlund K, Engström J, Wetterslev J, et al. User Manual for Trial Sequential Analysis (TSA). Copenhagen, Denmark: Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, 2011:1–115.
14. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62 939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27–40.
15. Nash AG, Hugh TB. Topical ampicillin and wound infection in colon surgery. *Br M J* 1967;1:471–472.
16. Rickett JWS, Jackson BT. Topical ampicillin in the appendectomy wound: Report of Double-blind trial. *Br Med J* 1969; 4:206–207.

17. Mountain JC, Seal PV. Topical ampicillin in grid-iron appendectomy wounds. *Br J Clin Pract* 1970;24:111–115.
18. Madsen P, Rasmussen F, Hart Hansen O. Wound infection prophylaxis with topical ampicillin (Pentrexyl) in gastric surgery. *Scand J Gastroenterol* 1971;6:237–240.
19. Andersen B, Korner, B, Ostergaard AH. Topical ampicillin against wound infection after colorectal surgery. *Ann Surg* 1972;176:129–132.
20. Bates T, Down RHL, Houghton MCV, et al. Topical ampicillin in the prevention of wound infection after appendectomy. *Br J Surg* 1974;61:489–492.
21. Evans C, Pollock AV, Rosenberg IL. The reduction of surgical wound infection by topical cephaloridine: A controlled clinical trial. *Br J Surg* 1974;61:133–135.
22. Jensen MJ, McKenzie RJ, Hugh TB, et al. Topical ampicillin-cloxacillin in the prevention of abdominal wound sepsis. *Br J Clin Pract* 1975;29:115–118.
23. Tanphiphat C, Sangsubhan C, Vongvaravipatr V, et al. Wound infection in emergency appendectomy: A prospective trial with topical ampicillin and antiseptic solution irrigation. *Br J Surg* 1978;65:89–91.
24. Andersen JR, Burcharth F, Larsen HW, et al. Polyglycolic acid, silk, and topical ampicillin. Their use in hernia repair and cholecystectomy. *Arch Surg* 1980;115:293–295.
25. Pitt HA, Postier RG, MacGowan WAL, et al. Prophylactic antibiotics in vascular surgery? Topical, systemic, or both? *Ann Surg* 1980;192:356–363.
26. Freischlag J, McGrattan M, Busuttill RW. Topical versus systemic cephalosporin administration in elective biliary operations. *Surgery* 1984;96:686–693.
27. Raahave D, Hesselheldt P, Pedersen T, et al. No effect of topical ampicillin prophylaxis in elective operations of the Colon or rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1989;89:168:112–114.
28. Moesgaard F, Nielsen ML, Hjortrup A, et al. Intra-incisional antibiotic in addition to systemic antibiotic treatment fails to reduce wound infections rates in contaminated abdominal surgery. A controlled clinical trial. *Dis Colon Rectum* 1989;32:36–38.
29. Seco JL, Ojeda E, Reguilon C, et al. Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in acute appendicitis. *Am J Surg* 1990;159:226–230.
30. Lazorthes F, Chiotasso P, Massip P et al. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:569–570.
31. Al-Shehri MY, Ibrahim A, Abu-Eshy S, et al. Topical ampicillin for prophylaxis against wound infection in acute appendicitis. *Ann Saudi Med* 1994;14:233–236.
32. Moesgaard F, Lykkegaard Nielsen M. Failure of topically applied antibiotics, added to systemic prophylaxis, to reduce perineal wound infection in abdominoperineal excision of the rectum. *Acta Chir Scand* 1988;154:589–592.
33. Rosen HR, Marcell AP, Czerwenka E, et al. Local gentamicin application for perineal wound healing following abdominoperineal rectum excision. *Am J Surg* 1991;162:438–441.
34. Vogel P, Lenz J. Die Behandlung des Sinus pilonidalis mittels Excision und Primärnaht unter Verwendung eines lokalen, resorbierbaren Antibiotikumträgers Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Untersuchung. *Chirurg* 1992;63:748–753.
35. Gruessner U, Clemens M, Pahlplatz PV, et al. the Septocoll Study Group. Improvement of perineal wound healing by local administration of gentamicin-impregnated collagen fleeces after abdominoperineal excision of rectal cancer. *Am J Surg* 2001;182:502–509.
36. Musella M, Guido A, Musella S. Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce postoperative infection rate in prosthetic repair of groin hernias. *Eur J Surg* 2001;167:130–132.
37. Nowacki MP, Rutkowski A, Oledzki J, et al. Prospective, randomized trial examining the role of gentamicin-containing collagen sponge in the reduction of postoperative morbidity in rectal cancer patients: Early results and surprising outcome at 3-year follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:114–120.
38. Friberg O, Svedjeholm R, Söderquist B et al. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2005;79:153–162.
39. Eklund AM, Valtonen M, Werkkala KA. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: Randomized controlled study in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2005;59:108–112.
40. Haase O, Raue W, Böhm B, et al. Subcutaneous gentamicin implant to reduce wound infections after loop ileostomy closure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2025–2031.
41. Buimer MG, Ankersmit MFP, Wobbes T, et al. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sulfate: A prospective randomized study. *Dermatol Surg* 2008;34:224–227.
42. Praveen S, Rohaizak M. Local antibiotics are equivalent to intravenous antibiotics in the prevention of superficial wound infection in inguinal hernioplasty. *Asian J Surg* 2009;32:59–63.
43. Yetim I, Ozkan OV, Dervisoglu A, et al. Effect of local gentamicin application on healing and wound infection in patients with modified radical mastectomy: A prospective randomized study. *J Int Med Res* 2010;38:1442–1447.
44. Bennett-Guerrero E, Ferguson TB Jr, Lin M, et al. Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:755–762.
45. Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1038–1049.
46. Andersson RE, Lukas G, Skullman S, et al. Local administration of antibiotics by gentamicin-collagen sponge does not improve wound healing or reduce recurrence rate after pilonidal excision with primary suture: A prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2010;34:3042–3046.
47. Schimmer C, Ozkur M, Sinha B, et al. Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: A controlled, prospectively randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:194–200.
48. Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, et al. Effect of peritoneal lavage with clindamycin-gentamicin solution on infections after elective colorectal cancer surgery. *J Am Coll Surg* 2012;214:202–207.
49. Collin A, Gustafsson UM, Smedh K, et al. Effect of local gentamicin-collagen on perineal wound complications and cancer recurrence after abdominoperineal resection: A multicentre randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2013;15:341–346.
50. Charalambous CP, Tryfonidis M, Swindell R, et al. When should old therapies be abandoned? A modern look at old studies on topical ampicillin. *J Infect* 2003;47:203–209.

51. Williams JD. b-lactamases and b-lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 Suppl 1:S3–7; discussion S26–7.
52. Nicolas-Chanoine MH. Impact of beta-lactamases on the clinical use of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1996;7(Suppl 1):S21–26.
53. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pan-demic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466–475.
54. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281–286.
55. Bruce J, Russell EM, Mollison J, et al. The quality of measurement of surgical wound infection as the basis for monitoring: A systematic review. *J Hosp Infect* 2001;49: 99–108.
56. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, et al. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988;157:287–298.
57. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM et al. Antimicrobial resistance. *JAMA* 2016;316:1193–1204.

Address correspondence to:

Dr. Manuel López-Cano
Abdominal Wall Surgery Unit
Department of Surgery
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron 119–129
Barcelona E-08035 Spain

E-mail: mlpezcano@gmail.com

8. Bibliografía

1. Abbas M, Pittet D. Surgical site infection prevention: a global priority. *J Hosp Infect.* 2016 Jun 11. pii: S0195-6701(16)30127-X. doi: 10.1016/j.jhin.2016.06.002.
2. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152:784–791.
3. Badia JM. Infección del sitio quirúrgico: definición, clasificación y factores de riesgo. Badia JM, Guirao X. *Infecciones quirúrgicas*. 2ª edición. Madrid; Asociación Española de Cirujanos; Arán Ediciones, S.L. 2016. p. 98 - 116.
4. Control Centre for Disease. Procedure-associated Module SSI Surgical. 2019;(January):20-31. doi:10.1080/17436753.2016.1267942.
5. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250e278.
6. Garner JS. CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supercedes guideline for prevention of surgicalwound infections published in 1982. (Originally published in1995). Revised. *Infect Control* 1986;7(3):193-200.
7. Simmons BP. Guideline for prevention of surgical wound infections. *Infect Control* 1982;3:185-196.
8. Gottrup F. Prevention of surgical wounds infections. *N Engl J Med* 2000;342:202–204.
9. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: An evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e276–287.
10. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: An evidencebased global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e288– e303.
11. Epine-epps E. Informe global de España Resumen. 2017;2017:1990-2017. doi:10.1016/j.envres.2006.07.002.

12. Heal CF, Banks JL, Lepper PD, Kontopantelis E, van Driel ML. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011426.
13. National Institute for Health and Care Excellence (2019) Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection. NICE guideline 125. London: National Institute for Health and Care Excellence.
14. Guyat G. Preface. En: Guyatt G, Rennie D (eds.) *User's Guide to the Medical Literature. Essentials of Evidenced Medicine Clinical Practice*. AMA Press, EE.UU. 2002.
15. Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
16. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *JAMA* 2014;312:603-5. 10.1001/jama.2014.8167.
17. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evid Based Med*. 2016;21(4):125 - 127.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng125>. Published date: April 2019.
18. Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? *International Journal of Epidemiology* 2009;38:276-286.
19. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61:64-75.
20. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61:763-769.
21. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive - Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *International Journal of Epidemiology* 2009;38:287-298.
22. Thorlund K, Imberger G, Walsh M (2011) The number of patients and events required to limit the risk of overestimation of intervention effects in meta-analysis-a simulation study. *PLoS ONE* 6:e25491.

23. Thorlund K, Engstrøm J, Wetterslev J, et al. User Manual for Trial Sequential Analysis (TSA). Copenhagen, Denmark: Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, 2011:1–115.
24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
25. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM group. Improving the quality of reporting of meta-analysis of randomized controlled trials: The QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-1900.
26. Stone PW (2002) Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res* 15:197–198.
27. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al (2011) The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 343:d5928.
28. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010;1(2):97–111.
29. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, et al. Much ado about nothing: A comparison of the performance of metaanalytical methods with rare events. *Stat Med* 2007;26:53–77.
30. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327:557–560.
31. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62 939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27–40.
32. Tanhiphat C, Sangsubhan C, Vongvaravipatr V et al (1978) Wound infection in emergency appendicectomy: a prospective trial with tropical ampicillin and antiseptic solution irrigation. *Br J Surg* 65:89–91.
33. Lau WY, Wong SH (1981) Randomized, prospective trial of topical hydrogen peroxide in appendectomy wound infection. High risk factors. *Am J Surg* 142:393–397.
34. Czarnecki D, Meehan C, Nash C (1992) Prevention of post-excisional wound infections: a comparison of oral cephalexin with topical mupirocin and topical cetrimide–chlorhexidine cream. *Int J Dermatol* 31:359–360.

35. Anglen JO (2005) Comparison of soap and antibiotic solutions for irrigation of lower-limb open fracture wounds. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 87:1415–1422.
36. Tijerina J, Velasco-Rodríguez R, Va'squez C et al (2010) Effectiveness of a systemic antibiotic followed by topical ionized solution as surgical site infection prophylaxis. *J Int Med Res* 38:1287–1293.
37. Pollock AV, Evans M (1975) Povidone-iodine for the control of surgical wound infection: a controlled clinical trial against topical cephaloridine. *Br J Surg* 62:292–294.
38. Kiff RS, Lomax J, Fowler L et al (1988) Ceftriaxone versus povidone iodine in preventing wound infections following biliary surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 70:313–316.
39. Ko W, Lazenby WD, Zelano JA et al (1992) Effects of shaving methods and intraoperative irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations. *Ann Thorac Surg* 53:301–305.
40. Harihara Y, Konishi T, Kobayashi H et al (2006) Effects of applying povidone-iodine just before skin closure. *Dermatology* 212(Suppl 1):53–57.
41. Ghafouri HB, Zare M, Bazrafshan A et al (2016) Randomized, controlled trial of povidone-iodine to reduce simple traumatic wound infections in the emergency department. *Injury* 47:1913–1918.
42. Tighe B, Anderson M, Dooley C et al (1982) Betadine irrigation following appendectomy—a randomized prospective trial. *Ir Med J* 75:96.
43. Sindelar WF, Brower ST, Merkel AB et al (1985) Randomised trial of intraperitoneal irrigation with low molecular weight povidone-iodine solution to reduce intra-abdominal infectious complications. *J Hosp Infect* 6(Suppl A):103–114.
44. Sindelar WF, Mason GR (1979) Irrigation of subcutaneous tissue with povidone-iodine solution for prevention of surgical wound infections. *Surg Gynecol Obstet* 148:227–231.
45. Gilmore OJ, Sanderson PJ (1975) Prophylactic interparietal povidone-iodine in abdominal surgery. *Br J Surg* 62:792–799.
46. Sindelar WF, Mason GR (1977) Efficacy of povidone-iodine irrigation in prevention of surgical wound infections. *Surg Forum* 28:48–51.
47. Morgan WJ (1978) Povidone-iodine spray for wounds sutured in the accident department. *Lancet* 1:769.

48. Naunton Morgan TC, Firmin R, Mason B et al (1980) Prophylactic povidone iodine in minor wounds. *Injury* 12:104–106.
49. Walsh JA, Watts JM, McDonald PJ et al (1981) The effect of topical povidone-iodine on the incidence of infection in surgical wounds. *Br J Surg* 68:185–189.
50. Gray JG, Lee MJ (1981) The effect of topical povidone iodine on wound infection following abdominal surgery. *Br J Surg* 68:310–313.
51. de Jong TE, Vierhout RJ, van Vroonhoven TJ (1982) Povidoneiodine irrigation of the subcutaneous tissue to prevent surgical wound infections. *Surg Gynecol Obstet* 155:221–224.
52. Rogers DM, Blouin GS, O’Leary JP (1983) Povidone-iodine wound irrigation and wound sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 157:426–430.
53. Galland RB, Karlowski T, Midwood CJ et al (1983) Topical antiseptics in addition to peroperative antibiotics in preventing post-appendectomy wound infections. *Ann R Coll Surg Engl* 65:397–399.
54. Lau WY, Fan ST, Chu KW et al (1986) Combined topical povidone-iodine and systemic antibiotics in postappendectomy wound sepsis. *Br J Surg* 73:958–960.
55. Cheng MT, Chang MC, Wang ST et al (2005) Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:1689–1693.
56. Chang FY, Chang MC, Wang ST et al (2006) Can povidoneiodine solution be used safely in a spinal surgery? *Eur Spine J* 15:1005–1014.
57. Kokavec M, Frista’kova’ M (2008) Efficacy of antiseptics in the prevention of post-operative infections of the proximal femur, hip and pelvis regions in orthopedic pediatric patients. Analysis of the first results. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 75:106–109.
58. Walker SR, Smith A (2013) Randomized, blinded study to assess the effect of povidone-iodine on the groin wound of patients undergoing primary varicose vein surgery. *ANZ J Surg* 83:844–846.
59. Mahomed K, Ibiebele I, Buchanan J et al (2016) The Betadine trial—antiseptic wound irrigation prior to skin closure at caesarean section to prevent surgical site infection: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 56:301–306.

60. Ghafouri HB, Zavareh M, Jalili F et al (2016). Is 1% povidone iodine solution superior to normal saline for simple traumatic wound irrigation? *Wound Medicine* 2016; 15:1–5.
61. Ljungqvist U. Wound sepsis after clean operations. *Lancet* 1964;1(7342):1095-7.
62. Nash AG, Hugh TB. Topical ampicillin and wound infection in colon surgery. *Br M J* 1967;1:471–472.
63. Rickett JWS, Jackson BT. Topical ampicillin in the appendectomy wound: Report of Double-blind trial. *Br Med J* 1969; 4:206–207.
64. Mountain JC, Seal PV. Topical ampicillin in grid-iron appendectomy wounds. *Br J Clin Pract* 1970;24:111–115.
65. Madsen P, Rasmussen F, Hart Hansen O. Wound infection prophylaxis with topical ampicillin (Pentrexyl_) in gastric surgery. *Scand J Gastroenterol* 1971;6:237–240.
66. Andersen B, Korner, B, Ostergaard AH. Topical ampicillin against wound infection after colorectal surgery. *Ann Surg* 1972;176:129–132.
67. Bates T, Down RHL, Houghton MCV, et al. Topical ampicillin in the prevention of wound infection after appendectomy. *Br J Surg* 1974;61:489–492.
68. Evans C, Pollock AV, Rosenberg IL. The reduction of surgical wound infection by topical cephaloridine: A controlled clinical trial. *Br J Surg* 1974;61:133–135.
69. Jensen MJ, McKenzie RJ, Hugh TB, et al. Topical ampicillin-cloxacillin in the prevention of abdominal wound sepsis. *Br J Clin Pract* 1975;29:115–118.
70. Tanhiphat C, Sangsubhan C, Vongvaravipatr V, et al. Wound infection in emergency appendectomy: A prospective trial with topical ampicillin and antiseptic solution irrigation. *Br J Surg* 1978;65:89–91.
71. Andersen JR, Burcharth F, Larsen HW, et al. Polyglycolic acid, silk, and topical ampicillin. Their use in hernia repair and cholecystectomy. *Arch Surg* 1980;115:293–295.
72. Pitt HA, Postier RG, MacGowan WAL, et al. Prophylactic antibiotics in vascular surgery? Topical, systemic, or both? *Ann Surg* 1980;192:356–363.

73. Freischlag J, McGrattan M, Busuttill RW. Topical versus systemic cephalosporin administration in elective biliary operations. *Surgery* 1984;96:686–693.
74. Raahave D, Hesselfeldt P, Pedersen T, et al. No effect of topical ampicillin prophylaxis in elective operations of the Colon or rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1989;89;168:112– 114.
75. Moesgaard F, Nielsen ML, Hjortrup A, et al. Intra-incisional antibiotic in addition to systemic antibiotic treatment fails to reduce wound infections rates in contaminated abdominal surgery. A controlled clinical trial. *Dis Col Rectum* 1989;32:36–38.
76. Seco JL, Ojeda E, Reguilon C, et al. Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in acute appendicitis. *Am J Surg* 1990;159:226–230.
77. Lazorthes F, Chiotasso P, Massip P et al. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:569–570.
78. Al-Shehri MY, Ibrahim A, Abu-Eshy S, et al. Topical ampicillin for prophylaxis against wound infection in acute appendicitis. *Ann Saudi Med* 1994;14:233–236.
79. Moesgaard F, Lykkegaard Nielsen M. Failure of topically applied antibiotics, added to systemic prophylaxis, to reduce perineal wound infection in abdominoperineal excision of the rectum. *Acta Chir Scand* 1988;154:589–592.
80. Rosen HR, Marczell AP, Czerwenka E, et al. Local gentamicin application for perineal wound healing following abdominoperineal rectum excision. *Am J Surg* 1991;162: 438–441.
81. Vogel P, Lenz J. Die Behandlung des Sinus pilonidalis mittels Excision und Prima´rnaht unter Verwendung eines lokalen, resorbierbaren Antibioticumtra´gers Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Untersuchung. *Chirurg* 1992;63:748–753.
82. Gruessner U, Clemens M, Pahlplatz PV, et al. the Septocoll Study Group. Improvement of perineal wound healing by local administration of gentamicin-impregnated collagen fleeces after abdominoperineal excision of rectal cancer. *Am J Surg* 2001;182:502–509.
83. Musella M, Guido A, Musella S. Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce postoperative infection rate in prosthetic repair of groin hernias. *Eur J Surg* 2001; 167:130–132.

84. Nowacki MP, Rutkowski A, Oledzki J, et al. Prospective, randomized trial examining the role of gentamycin-containing collagen sponge in the reduction of postoperative morbidity in rectal cancer patients: Early results and surprising outcome at 3-year follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:114–120.
85. Friberg O, Svedjeholm R, Söderquist B et al. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2005;79:153–162.
86. Eklund AM, Valtonen M, Werkkala KA. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: Randomized controlled study in cardiac surgery. *J Hosp. Infect* 2005;59:108–112.
87. Haase O, Raue W, Böhm B, et al. Subcutaneous gentamycin implant to reduce wound infections after loop ileostomy closure: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2025–2031.
88. Buimer MG, Ankersmit MFP, Wobbes T, et al. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sulfate: A prospective randomized study. *Dermatol Surg* 2008; 34:224–227.
89. Praveen S, Rohaizak M. Local antibiotics are equivalent to intravenous antibiotics in the prevention of superficial wound infection in inguinal hernioplasty. *Asian J Surg* 2009;32:59–63.
90. Yetim I, Özkan OV, Dervisoglu A, et al. Effect of local gentamicin application on healing and wound infection in patients with modified radical mastectomy: A prospective randomized study. *J Int Med Res* 2010;38:1442–1447.
91. Bennett-Guerrero E, Ferguson TB Jr, Lin M, et al. Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:755–762.
92. Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1038–1049.
93. Andersson RE, Lukas G, Skullman S, et al. Local administration of antibiotics by gentamicin-collagen sponge does not improve wound healing or reduce recurrence rate after pilonidal excision with primary suture: A prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2010;34:3042–3046.

94. Schimmer C, Ozkur M, Sinha B, et al. Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: A controlled, prospectively randomized, doubleblind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:194–200.
95. Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, et al. Effect of peritoneal lavage with clindamycin-gentamicin solution on infections after elective colorectal cancer surgery. *J Am Coll Surg* 2012;214:202–207.
96. Collin A, Gustafsson UM, Smedh K, et al. Effect of local gentamicin-collagen on perineal wound complications and cancer recurrence after abdominoperineal resection: A multicentre randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2013;15:341–346.
97. Imberger G, Thorlund K, Gluud C, et al. False-Positive findings in Cochrane meta-analyses with and without application of trial sequential analysis: an empirical review. *BMJ Open* 2016;6:e011890 [10.1136/bmjopen-2016-011890](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011890).
98. Roberts I, Ker K, Edwards P et al (2015) The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change. *BMJ* 350:h2463.
99. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS et al (2017) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating prophylactic intra-operative wound irrigation for the prevention of surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)* 18:508–519.
100. Cruse PJ, Foord R (1980) The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62 939 wounds. *Surg Clin North Am* 60:27–40.
101. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP et al (1991) Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 91:152S–157S.
102. Pivot D, Tiv M, Luu M et al (2011) Survey of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical site infection in a French region. *J Hosp Infect* 77:363–364.
103. BusinessWire (2013) Survey conducted at AORN congress reveals need for new and better surgical site infection prevention strategies. http://www.businesswire.com/news/home/2013031100_5412/en/Survey-Conducted-AORN-Congress-Reveals-Surgical-Site. Accessed June 2018.

104. Lachapelle JM, Castel O, Fueyo Casado A et al (2013) Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine. *Clin Pract* 10:579–592.
105. Grady D, Redberg RF (2010) Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 170:749–750.
106. Prasad V, Vandross A, Toomey C et al (2013) A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc* 88:790–798.
107. Charalambous CP, Tryfonidis M, Swindell R, et al. When should old therapies be abandoned? A modern look at old studies on topical ampicillin. *J Infect* 2003;47:203–209.
108. Williams JD. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 Suppl 1:S3–7; discussion S26–7.
109. Nicolas-Chanoine MH. Impact of beta-lactamases on the clinical use of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1996;7(Suppl 1):S21–26.
110. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466–475.
111. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281– 286.
112. Bruce J, Russell EM, Mollison J, et al. The quality of measurement of surgical wound infection as the basis for monitoring: A systematic review. *J Hosp Infect* 2001;49: 99–108.
113. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, et al. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988;157:287–298.
114. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM et al. Antimicrobial resistance. *JAMA* 2016;316:1193–1204.