



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

**Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas
y Quirúrgicas.**

TESIS DOCTORAL

**“APLICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS HIPEROXIGENADOS (PREVOMEGA) EN
HERIDA QUIRÚRGICA DE TROCAR UMBILICAL TRAS COLECISTECTOMÍA
LAPAROSCÓPICA CON COLOCACIÓN DE PRÓTESIS EN PACIENTES CON FACTORES
DE RIESGO”**

Marta Bellón López de Antón-Bueno

Director: Francisco Javier Lacueva Gómez

Co-director: Laura Irene Armañanzas Ruiz

Elche, 2022.



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

“APLICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS HIPEROXIGENADOS (PREVOMEGA) EN HERIDA QUIRÚRGICA DE TROCAR UMBILICAL TRAS COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON COLOCACIÓN DE PRÓTESIS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO”

Realizada por

Dña. Marta Bellón López de Antón Bueno

Bajo la dirección de los doctores

Prof. Dr. Francisco Javier Lacueva Gómez

Catedrático de Cirugía

Departamento de Patología y Cirugía

Universidad Miguel Hernández

Director tesis doctoral

Dra. Laura Irene Armañanzas Ruiz

Profesora Asociada

Departamento de Patología y Cirugía.

Universidad Miguel Hernández

Co-directora tesis doctoral

Elche, 2022



TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Los resultados de esta Tesis Doctoral fueron publicados, previa autorización de los directores, bajo el título de:

1.- TOPICAL USE OF HYPEROXYGENATED FATTY ACIDS DECREASES SURGICAL SITE INFECTION IN PATIENTS FOLLOWING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.

International Journal of Surgery Q1 del JCR (F.I: 6,07).

Marta Bellón López de Antón Bueno M.D¹, Ana Murcia López PharmG¹, Antonio José Galiana Cabrera PhD¹, José Alberto García Gómez MBA¹, Alicia Calero Amaro PhD¹, Carlos Díaz Lara M.D¹, Antonio Arroyo Sebastián PhD¹, Francisco Javier Lacueva Gómez PhD¹, Laura Irene Armañanzas Ruiz PhD¹.

¹ **General University Hospital of Elche.** University Miguel Hernández of Elche, Alicante, Spain.



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

D. Francisco Javier Lacueva Gómez y Dña Laura Irene Armañanzas Ruiz, director y co-directora de la tesis doctoral titulada “APLICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS HIPEROXIGENADOS (PREVOMEGA) EN HERIDA QUIRÚRGICA DE TROCAR UMBILICAL TRAS COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON COLOCACIÓN DE PRÓTESIS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO”

CERTIFICAN:

Que Dña. Marta Bellón López de Antón Bueno ha realizado bajo nuestra supervisión y dirección el trabajo titulado “APLICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS HIPEROXIGENADOS (PREVOMEGA) EN HERIDA QUIRÚRGICA DE TROCAR UMBILICAL TRAS COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON COLOCACIÓN DE PRÓTESIS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO”, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

San Juan de Alicante, a 11 de Noviembre de 2022.

Prof. Dr. Francisco Javier Lacueva Gómez

Catedrático de Cirugía

Departamento de Patología y Cirugía

Universidad Miguel Hernández

Dra. Laura Irene Armañanzas Ruiz

Profesora Asociada

Departamento de Patología y Cirugía.

Universidad Miguel Hernández



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “APLICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS HIPOXIGENADOS (PREVOMEGA) EN HERIDA QUIRÚRGICA DE TROCAR UMBILICAL TRAS COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON COLOCACIÓN DE PRÓTESIS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO”, realizado por Dña. Marta Bellón López de Antón Bueno bajo la dirección del Prof. Dr. Francisco Javier Lacueva Gómez y la Dra. Laura Irene Armañanzas Ruiz.

De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas, en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En San Juan de Alicante, a 11 de Noviembre de 2022.

Fdo: Prof. Vicente Francisco Gil Guillén.

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este estudio fue valorado por FISABIO, siendo otorgada una beca para su realización con una financiación de 12.021,17 Euros.

CONVOCATORIA: G Valencia. FISABIO. Ayudas para proyectos de grupos emergentes 2015.

TÍTULO DEL PROYECTO: Aplicación de Omega 3 en herida quirúrgica de trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica en pacientes con factores de riesgo.

REFERENCIA: UGP-15-201

Cree en ti y todo será posible. Celebra tus propias victorias porque nadie más entenderá lo que te costó alcanzarlas.

A mi familia.

A mis compañeros.

A mis maestros.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por ser el motor principal de mis días. Por su apoyo incondicional y el amor continuo. Fuente de sabiduría y disciplina.

A mi hermana, mi mitad, mi otro yo. Por estar siempre a mi lado.

A Jorge, por ser mi lugar de calma, mi confidente y mi hogar.

A mis amigos, por transmitirme fuerza y ganas de seguir adelante con todo.

A Laura, gracias por ser mi guía en este camino.

A Javier, fuente inagotable de sabiduría. Gracias por haberme permitido conseguir este proyecto que sin ti no hubiera podido alcanzar.

A mis maestros, por todo lo que me habéis enseñado y mostrado para continuar mi evolución personal y profesional.

INDICE

INDICE	15
RESUMEN	20
INDICE DE FIGURAS Y GRAFICAS.....	23
INDICE DE TABLAS.....	24
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	25
1.- INTRODUCCION.....	27
1.1 Infección del sitio quirúrgico.....	28
1.2 Tipos de cirugía. Clasificación.....	29
1.3 Tipos de infección.....	31
1.4 Factores de riesgo.....	34
1.5 Microbiología.....	36
1.6 Estrategias de intervención.....	37
1.6.1 Estrategias de intervención. Asepsia-antisepsia.....	37
1.6.2 Profilaxis antibiótica.....	40
1.6.3 Revestimientos.....	42
1.6.4 Ácidos grasos hiperoxigenados.....	43
1.7 Eventración del orificio del trocar.....	46
1.7.1 Definición e incidencia.....	46
1.7.2 Factores de riesgo.....	47

1.7.3 Manifestaciones clínicas.....	48
1.7.4 Tratamiento.....	49
1.7.5 Prevención.....	50
1.8 Colectomía laparoscópica.....	52
1.8.1 Indicaciones y contraindicaciones.....	53
1.8.2 Cuidados peri-operatorios.....	54
1.8.3 Técnica quirúrgica.....	54
1.8.4 Tipos de abordaje.....	56
1.8.5 Colectomía.....	59
1.8.6 Tasas de ISQ en colectomía laparoscópica.....	63
2.- JUSTIFICACION	65
3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
4.1 Diseño del estudio.....	70
4.2 Selección de pacientes.....	71
4.3 Muestra.....	71
4.4 Instrumentación.....	72
4.5 Composición de PrevOmega. Estudio <i>in vitro</i>	72
4.6 Aleatorización.....	82
4.7 Procedimiento quirúrgico	83
4.8 Variables y medidas.....	85

4.9 Seguimiento.....	87
4.10 Métodos estadísticos.....	88
4.11 Cuestiones éticas.....	88
5.- RESULTADOS	90
5.1 Características demográficas	91
5.2 Estudio microbiológico.....	94
5.3 Complicaciones postoperatorias.....	106
5.4 ISQ.....	108
5.5 EOT.....	111
6.- DISCUSIÓN.....	114
6.1 Actividad bactericida y bacteriostática de los AGHO <i>in vitro</i>	115
6.2 Efecto clínico de los AGHO sobre las ISQ.....	119
6.3 Efecto clínico de los AGHO sobre las EOT.....	122
6.3.1 Efecto clínico de los antisépticos locales sobre las ISQ.....	122
6.3.2 Efecto clínico de los antibióticos sobre las ISQ.....	125
6.4 Efecto clínico de los AGHO sobre las EOT.....	126
6.5 Efecto clínico de los AGHO sobre la aparición de seroma, hematoma y extrusión protésica.....	128
6.6 Asociación de otras comorbilidades con un mayor tasa de ISQ.....	129
6.7.- LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	130
7.- CONCLUSIONES.....	132
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	134

ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....155

ANEXO. II. ARTICULO.....157

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la aplicación tópica de una solución de ácidos grasos hiperoxigenados (AGHO) en el trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica sobre la aparición de infección del sitio quirúrgico (ISQ) y eventración del orificio del trocar (EOT), en pacientes con factores de riesgo para ISQ y EOT.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego, en pacientes a los que se les realizó colecistectomía laparoscópica programada, y que presentaban además alguno de los siguientes factores de riesgo para la aparición de ISQ y EOT: Índice de masa corporal (IMC) $>30\text{kg/m}^2$, Diabetes Mellitus (DM), edad superior a 65 años y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de AGHO (aplicación tópica de una solución de AGHO) o al grupo no-AGHO (aplicación tópica de una solución salina fisiológica (SSF)), tras el cierre del trocar umbilical con prótesis. La ISQ fue la variable principal evaluada. También se evaluó la EOT como variable secundaria.

Resultados: Se incluyeron 103 pacientes, 51 (49.5%) en el grupo AGHO y 52 (50.5%) en el grupo no AGHO. La tasa de ISQ fue significativamente menor en el grupo AGHO en comparación con el grupo no AGHO (19.6% frente a 3.8%; $p = 0.028$).

Las tasas de EOT fueron similares en ambos grupos (3.8% frente a 2%). El análisis multivariante mostró que únicamente los AGHO se asociaron a un descenso estadísticamente significativo de las tasas de ISQ mientras que el ser hombre se asoció a un aumento estadísticamente significativo en las tasas de ISQ.

Conclusión: La aplicación tópica de una solución de AGHO a nivel del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica disminuyó la tasa de ISQ.

Abstract

Objective: To assess the effect of topical application of a HOFA solution on the umbilical trocar site after laparoscopic cholecystectomy on the appearance of SSI. The occurrence of trocar site incisional hernia (TSIH) was also analyzed.

Methods: A prospective, double-blind, randomized trial was conducted in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, who also presented at least one of the following associated risk factors for the appearance of SSI and TSIH such as Body Mass Index (BMI) above $30\text{kg} / \text{m}^2$, Diabetes Mellitus (DM), age over 65 years and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Patients were randomly allocated to topical application of a HOFA solution (HOFA arm) or saline physiological solution (non-HOFA arm) during the closure of the umbilical trocar site with a mesh. SSI was the primary outcome.

TSIH was also assessed as a secondary outcome.

Results: 103 patients were included, 51 (49.5%) in the HOFA group and 52 (50.5%) in the non-HOFA group. SSI rate was significantly lower in the HOFA group in comparison with the non-HOFA group (19.6% vs. 3.8%; $p = 0.028$). TSIH rates were similar in both groups (3.8% vs. 2%). Multivariate analysis showed that only HOFA was associated with a statistically significant decrease in SSI rates while being male was associated with a statistically significant increase in SSI rates.

Conclusion: Topical application of a HOFA solution at the umbilical trocar site after laparoscopy cholecystectomy decreased SSI rate.

INDICE DE FIGURAS

-Figura 1.1: Clasificación de la infección del sitio quirúrgico según el CDC.

-Figura 1.2: Disposición de trocares en el abordaje americano (A) y francés (B).

-Figura 4.1: Medios de cultivo Agar sangre para microorganismos que producen de forma más frecuente ISQ.

-Figura 4.2: Antibiograma para estudio de la actividad antimicrobiana de los AGHO.

-Figura 4.3: Actividad bactericida de los AGHO individualizados.

-Figura 4.4: Actividad bactericida/bacteriostática de los AGHO combinados.

-Figura 5.1: Diagrama de flujo.

-Figura 5.2: Gráfica de la actividad antimicrobiana de los AGHO individualizados.

-Figura 5.3: Gráfica de la actividad bactericida/bacteriostática de los AGHO combinados.

-Figura 5.4: Actividad antimicrobiana de la sinergia de los tres AGHO.

-Figura 5.5: Análisis multivariante para la ISQ.

INDICE DE TABLAS

-Tabla 4.1: *Antibiograma para comprobar efecto bacteriostático y bactericida.*

-Tabla 4.2: *Tabla de números aleatorios. Spiegel MR⁹⁴*

-Tabla 5.1: *Características basales y demográficas.*

-Tabla 5.2: *Complicaciones postoperatorias y clasificación Clavien Dindo.*

-Tabla 5.3: *Cultivo microbiológico de los hisopos antes y después del uso de las soluciones SSF o AGHO.*

-Tabla 5.4: *Análisis univariante para la ISQ.*

-Tabla 5.5: *Análisis univariante para la EOT.*

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Asociación Española del Medicamento y Producto Sanitario.
AGHO	Ácidos grasos hiperoxigenados.
ASA	Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos.
BMI	Body mass index.
CDC	Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades.
CI	Consentimiento informado.
CMI	Concentración mínima inhibitoria.
DM	Diabetes Mellitus.
EOT	Eventración de Orificio de Trocar.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica.
EVA	Escala Visual Analógica.
HTA	Hipertensión Arterial.
IMC	Índice de Masa Corporal.
ISQ	Infección del Sitio Quirúrgico.
SSF	Suero salino fisiológico.
TC	Tomografía Axial Computerizada.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Infección del sitio quirúrgico.

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) es una de las complicaciones más frecuentes en cirugía abdominal y continúa siendo una importante fuente de problemas clínicos y económicos para los sistemas de salud. De esta forma ocupa el segundo lugar entre las infecciones nosocomiales y es la infección más frecuente en los pacientes quirúrgicos con cifras de hasta el 26%¹⁻⁴.

Cada ISQ puede añadir hasta 11 días de ingreso y un coste medio de 4000 euros a la hospitalización. Para reducir su incidencia, el cirujano debe conocer los factores que contribuyen a la aparición de las ISQ, así como los métodos para evitarlas, cómo predecirlas y las estrategias para controlarlas⁵⁻

⁸. En la última década del siglo XX, la definición de infección de herida quirúrgica fue modificada por el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades de Atlanta (CDC) denominándola a partir de entonces ISQ, consiguiendo de esta forma una definición más holística.

Se define ISQ como aquellas infecciones que se producen por gérmenes bacterianos y/o hongos, derivadas de un acto quirúrgico, presentándose dicha infección en el periodo perioperatorio inmediato o de forma precoz tras la intervención⁸.

Así, se engloba en un mismo término infecciones que se producen en diferentes lugares de la anatomía humana pero que comparten el mismo diagnóstico, similar tratamiento y presentan una misma causa. De esta forma, podemos definir ISQ incisional superficial cuando sólo afecta a nivel cutáneo y tejido celular subcutáneo, ISQ incisional profunda cuando compromete tejidos blandos y por último ISQ de órgano/espacio cuando la infección se ha producido como resultado del procedimiento pero compromete o afecta a cualquier parte de la anatomía⁸.

Por ello, es de gran importancia abordar y prevenir esta complicación debido a la gravedad de las consecuencias clínicas y epidemiológicas, la amenaza creciente de los microorganismos resistentes y la utilización no racional de los antibióticos, realizando un planteamiento correcto de las nuevas opciones terapéuticas.

1.2. Tipos de cirugía. Clasificación.

Se define *cirugía limpia* cuando el tejido a intervenir no está inflamado, no se rompe la asepsia quirúrgica y no afecta al tracto respiratorio, digestivo ni genitourinario. No está indicada la quimioprofilaxis peri-operatoria, salvo en casos especiales como pacientes inmunodeprimidos, cirugía con implantes o en adultos mayores de 65 años.

El riesgo de infección en cirugía limpia sin profilaxis antibiótica, es aproximadamente del 5%. Ejemplos de cirugía limpia son la herniorrafia, la mastectomía o la tiroidectomía⁸⁻⁹.

Se habla de *cirugía limpia-contaminada* aquella cirugía de cavidades con contenido microbiano pero sin vertido significativo, intervención muy traumática en los tejidos limpios, tractos respiratorios o digestivos (salvo intestino grueso) y genitourinarios. El riesgo de infección sin profilaxis oscila entre el 5 y el 15% por lo que se suele recomendar la profilaxis antibiótica. Un ejemplo de este tipo de cirugía es la colecistectomía programada⁸⁻⁹.

Se define *cirugía contaminada* como la existencia de inflamación aguda sin pus, salida de contenido de víscera hueca, heridas abiertas y recientes. Riesgo de infección sin profilaxis del 15 al 30%. Dentro de este tipo de cirugía encontramos como ejemplos la gastrectomía o la colectomía⁸⁻⁹.

Y por último se define la *cirugía sucia* como la presencia de pus, víscera perforada y herida traumática de más de 4 horas de evolución. En este tipo ya no se considera profilaxis, puesto que se da por infectada, y por ello se habla de tratamiento antimicrobiano.

El riesgo de infección en este tipo de cirugía puede ascender hasta el 40%. La perforación de más de 12 horas, la presencia de abscesos o peritonitis son ejemplos de cirugía sucia⁸⁻⁹.

1.3 Tipos de infección.

El CDC elaboró en 1988 una guía con los criterios diagnósticos para la categorización de las principales infecciones intrahospitalarias. En 1992, un nuevo reporte hizo que se modificasen los criterios anteriores para la clasificación de infección de heridas quirúrgicas, siendo éstos los que actualmente se utilizan para clasificar los diferentes tipos de ISQ⁸. Figura 1.1.

Incisional:

Infección que afecta a la incisión quirúrgica desde la piel hasta los tejidos profundos (músculos y fascias). Dentro de este tipo podemos subdividirla en superficial y en profunda en función de la afectación, o no, de tejidos en profundidad.

a) Incisional superficial (piel-tejido celular subcutáneo):

Infección en el sitio de incisión que ocurre dentro de los treinta días postoperatorios si no hay prótesis, o dentro de 1 año si la hubiera y que afecta sólo a piel y tejido celular subcutáneo, cumpliendo al menos uno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento a través de la incisión superficial.
- Organismo aislado en un cultivo tomado asépticamente de la herida.
- Signos locales de inflamación (rubor, calor, eritema) y apertura deliberada de la herida a menos que el cultivo sea negativo.

- Diagnóstico de infección incisional superficial realizada por el médico tratante.

b) Incisional profunda (fascias y tejido muscular):

Infección del sitio de incisión que ocurre dentro de los treinta días postoperatorios si no hay prótesis, o dentro de 1 año si la hubiera y que parezca relacionada con la cirugía e involucre tejidos profundos (fascia y planos musculares) más cualquiera de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento de la incisión profunda.
- Herida quirúrgica espontáneamente dehiscente o deliberadamente abierta por el cirujano en presencia de signos locales de inflamación o fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, a menos que el cultivo sea negativo.
- Absceso u otra evidencia de infección involucrando tejidos profundos vista en el examen directo en la cirugía, por anatomía patológica o por radiología.
- Diagnóstico de infección incisional profunda realizada por el médico tratante.

Órganos y/o cavidades:

Infección que ocurre dentro de los treinta días postoperatorios si no hay prótesis, o dentro de 1 año si la hubiera y que parezca relacionada con una cirugía involucrando cualquier sitio anatómico distinto de la incisión, como órganos o cavidades profundas (pleura, peritoneo, retroperitoneo, espacio

aracnoideo, etc.) abiertos o manipulados durante un acto quirúrgico y al menos uno de los siguientes criterios:

- Salida de material purulento a través de un drenaje colocado en el órgano o en la cavidad afectada.
- Organismo aislado de un cultivo tomado asépticamente del órgano o cavidad afectada.
- Absceso u otra evidencia de infección involucrando tejidos profundos, vista en el examen directo en la cirugía o por anatomía patológica o por radiología.
- Diagnóstico de infección de órganos o cavidades realizada por el médico tratante.

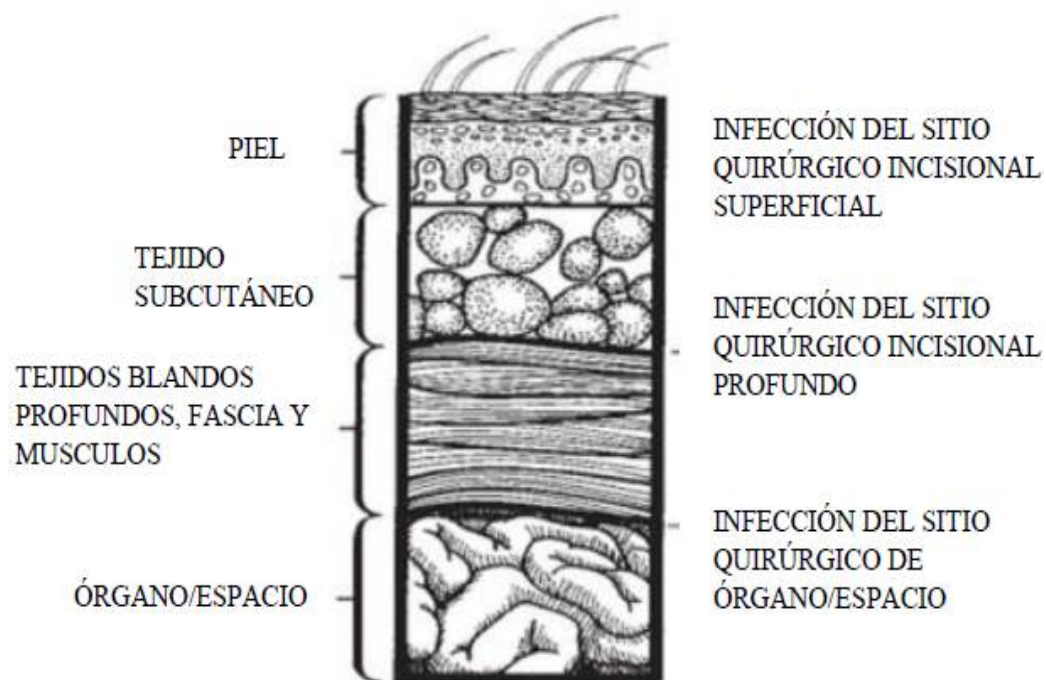


Figura 1.1: Clasificación de la infección del sitio quirúrgico (CDC)⁸. Tomado de *Guideline for prevention of Surgical Site Infection, 1999*.

1.4 Factores de riesgo.

El resultado derivado de la interacción entre el huésped y los gérmenes patógenos conlleva la aparición y desarrollo de la ISQ. Por ello, la contaminación previa de la herida por estos gérmenes es el requisito necesario para el desarrollo de la ISQ. Sin embargo, en función de la respuesta del huésped, ésta puede o no desarrollarse. Los últimos avances realizados para controlar este tipo de infecciones albergan mejoras en métodos de esterilización y técnicas quirúrgicas así como ventilación de los quirófanos y profilaxis antibiótica entre otras^{5,10-11}. Pero a pesar de ello, la ISQ continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Son múltiples los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la ISQ. Entre ellos encontramos factores relacionados con el huésped así como todos aquellos relacionados con la intervención quirúrgica de forma preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria¹²⁻¹⁷.

Hay determinados factores del huésped relacionados con un aumento de las tasas de ISQ, siendo de los más ampliamente reconocidos y estudiados la presencia de DM (relación lineal entre niveles de hemoglobina glicosilada e ISQ), obesidad (IMC >30), la edad avanzada del paciente (>65 años), el EPOC^{4,12-14}.

Otros factores de riesgo de ISQ descritos son el estado inmunitario y nutricional, hábito tabáquico o ingesta de esteroides o transfusiones perioperatorias, así como el sexo masculino entre otros¹²⁻¹⁴. El abordaje y tratamiento prequirúrgico de estos factores puede considerarse una medida activa y efectiva para disminuir la aparición de la ISQ.

Son factores dependientes del acto quirúrgico: la ducha preoperatoria con antisépticos, el rasurado, la limpieza de la piel con antisépticos previa a la cirugía, la profilaxis antibiótica e incluso la técnica quirúrgica¹⁵⁻¹⁷. Además, existen otros factores dependientes del acto quirúrgico como son la limpieza del quirófano, el uso de mascarillas, guantes, gorro, batas y calzas, así como la esterilización del material quirúrgico^{8,13,17}.

Finamente, encontramos factores postoperatorios como son el cuidado de la herida y el establecimiento de un sistema adecuado de vigilancia para las ISQ, unificando criterios y creando un sistema de notificación y estudio de los casos^{13,17}.

1.5 Microbiología.

La ISQ objetivada en las cirugías del tracto digestivo se debe mayoritariamente a bacilos Gram negativos (50-60%) y posteriormente a cocos Gram positivos (32%), siendo el microorganismo más frecuentemente aislado *Escherichia coli* seguido de *Enterococcus spp.*, *Streptococcus* y *Staphylococcus spp*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *Bacteroides fragilis*¹⁸⁻²⁰.

La flora infectante depende del tipo de intervención quirúrgica, predominando los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa-negativos*) en cirugía limpia y las bacterias de origen entérico en cirugía limpia-contaminada y contaminada (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus spp.*)^{5,18-20}.

Durante los últimos años, no se han objetivado modificaciones en el patrón microbiológico causante de la infección, pero si aumento en el porcentaje de microorganismos multirresistentes. Paulatinamente, está aumentando el número de infecciones causadas por microorganismos resistentes a antibióticos y esto es debido al uso generalizado de antibióticos de amplio espectro, así como al incremento de pacientes quirúrgicos inmunodeprimidos (predispuestos a una mala respuesta a la colonización microbiana habitual de la herida quirúrgica y, por tanto, al desarrollo y extensión sistémica de la ISQ) y con enfermedades graves^{5,21}.

1.6.1 Estrategias de intervención. Asepsia y antisepsia.

La asepsia está basada en todas aquellas medidas y procedimientos que no permiten la entrada de microorganismos a un medio libre de ellos. Sin embargo la antisepsia se basa en aquellos procedimientos cuya finalidad es inhibir o destruir los microorganismos potencialmente patógenos, utilizando los biocidas (sustancias que por medios químicos o biológicos pueden destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un efecto de control sobre cualquier organismo nocivo)²².

Se define *antiséptico* como aquel agente utilizado para reducir el número de microorganismos de la piel u otro tejido vivo, sin afectar sensiblemente a estos mismos, reduciendo por tanto el riesgo de ISQ²³. La desinfección de la piel de la zona quirúrgica siempre debe realizarse inmediatamente antes del inicio de la intervención^{8,10,17}.

A *nivel preoperatorio* es fundamental establecer una antisepsia quirúrgica (desinfección quirúrgica de las manos, utilización de ropa exclusiva para quirófano, gorro, mascarilla, gafas, calzas, bata y guantes estériles), ducha o baño antiséptico del paciente y rasurar la zona que se va a manipular con maquinilla eléctrica inmediatamente antes de la intervención²⁴⁻²⁶.

Además, el quirófano debe disponer de sistemas de ventilación que permitan mantener una presión positiva con respecto al área de pasillo, renovación de aire (al menos 15 recambios de aire por hora) y cierto grado de humedad. Así el quirófano consta de circuitos con zonas restringidas (quirófanos y antequirófanos para el lavado), zonas semi restringidas (unidad de reanimación) y zonas no restringidas (vestuarios y sala de información)^{24,26,27}.

Para la administración de profilaxis antibiótica es fundamental realizar un análisis detallado del potencial microorganismo productor de ésta, tipo de intervención quirúrgica y su duración, así como de las condiciones clínicas del paciente y las características del antibiótico más apropiado^{5,8,24}.

A nivel intraoperatorio, resulta de gran importancia la desinfección de la piel con compuestos yodados o clorhexidina. Se ha demostrado recientemente que la preparación de la piel mediante clorhexidina alcohólica tiene un efecto antiséptico superior al de la povidona iodada para disminuir el riesgo de ISQ^{28,29} con actuación un mínimo de 3 minutos y secar siempre al aire¹⁷.

En un meta-análisis²⁸, donde se evaluó la aplicación de clorhexidina alcohólica versus povidona iodada acuosa, los resultados fueron favorables para la clorhexidina tanto para la incidencia de ISQ (RR 0,70) como para la colonización bacteriana de la piel (RR 0,45).

En otro meta-análisis³⁰, donde analizaron la incidencia de ISQ postoperatoria tras la aplicación de clorhexidina alcohólica versus povidona yodada, se observó que la clorhexidina fue superior a la povidona yodada en la prevención de las ISQ postoperatorias, especialmente para la cirugía limpia-contaminada.

En base a estos antecedentes, la povidona iodada es una buena alternativa para la preparación de la piel previo a la cirugía, pero en los últimos años ha surgido evidencia de superioridad en cuanto a la utilización de clorhexidina, especialmente cuando se utiliza base alcohólica sobre acuosa. La povidona iodada está indicada en caso de alergia a clorhexidina y es de elección en cirugías que involucren mucosas como ojo y oído^{31,32}.

Además, aquellas técnicas quirúrgicas excelentes reducen el riesgo de ISQ, incluyendo una hemostasia efectiva, prevención de la hipotermia, manejo cuidadoso de los tejidos así como eliminación de espacios muertos^{17,33}.

A nivel postoperatorio, extremar el cuidado de la herida mediante un minucioso lavado de manos previo a la cura de la misma y utilización de guantes estériles, cubriendo la herida por 24-48h con apósitos estériles^{17,34}, estableciendo un sistema adecuado de vigilancia para las ISQ^{13,17}.

1.6.2 Profilaxis antibiótica

La profilaxis antibiótica en cirugía está basada en la administración de un agente antimicrobiano que permita reducir el número de patógenos hasta que las defensas del organismo sean suficientes y eficaces para evitar la infección²⁴.

La antibioticoterapia profiláctica perioperatoria es aquella que se administra desde una hora antes de la operación hasta las primeras 24 o 48 horas del postoperatorio. Su finalidad es preventiva y varía en función del tipo de antimicrobiano utilizado, las condiciones basales del enfermo y el tipo de cirugía que vayamos a realizar^{17,35}.

La elección del antibiótico se realizará teniendo en cuenta los microorganismos que con mayor probabilidad se encuentran en el lugar de la intervención. De esta forma, en el momento de la intervención ya debe existir una concentración tisular suficiente del fármaco antes de la posible contaminación.

Es importante asegurar niveles adecuados del fármaco seleccionado hasta el final del procedimiento quirúrgico para prevenir el subsecuente crecimiento bacteriano³⁵. Por tanto, además de la dosis previas a la cirugía (15-45 minutos previos al inicio, durante inducción), si los procedimientos se prolongan o se produce una pérdida sanguínea intraoperatoria importante,

se recomienda una segunda dosis del fármaco en un intervalo de tiempo no mayor a dos veces la vida media del fármaco^{17,35}.

En cuanto al fármaco empleado, generalmente se prefiere la monoterapia preoperatoria, aunque varía en función del tipo de microorganismo y de la intervención quirúrgica.

En el caso de cirugía hepato-pancreática y vía biliar (colecistectomía), se recomienda la administración de cefalosporinas de 1ª o 2ª generación (Cefazolina 2 gr vs Cefuroxima 1'5 gr) / Amoxicilina-clavulánico. En el caso de prótesis biliar se recomienda Piperacilina-Tazobactam, mientras que en alérgicos a betalactámicos se recomienda Clindamicina + Aminoglucósido (Gentamicina / Tobramicina) / Aztreonam 2 gr.

No deben utilizarse los antibióticos de última generación de forma indiscriminada, ya que reduce las posibilidades de actuación en caso de infección más grave, favoreciendo la aparición de resistencias^{17,36}.

De forma postoperatoria, en intervenciones sucias, la administración de antibiótico no se realiza como profilaxis sino como tratamiento y debe realizarse durante 5-10 días más en función del tipo de cirugía³⁵.

Por ello, es fundamental la creación de protocolos de profilaxis antibiótica (con el objetivo de obtener una disminución en la tasa de infección, sepsis postoperatoria, gasto hospitalario y la aparición de resistencias, permitiendo

un aumento de la eficacia), así como protocolos de asepsia rigurosos en cada intervención y un manejo postquirúrgico cercano, ya que la profilaxis antimicrobiana no sustituye dicha actuación^{36,37}.

1.6.3 Revestimientos

El efecto tópico de diferentes sustancias empleadas en mallas, suturas y productos sanitarios como catéteres venosos centrales o stent, está convirtiéndose en un foco de atención en los últimos años ya que presentan múltiples funciones entre las que destacan efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e incluso antimicrobiano^{7,38-41}.

En un ensayo clínico³⁹ se mostró que la impregnación de la sutura de cierre con triclosán (polidioxanona 2-0) puede disminuir las ISQ en pacientes sometidos a una laparotomía de cirugía abdominal o vascular. Asimismo, el empleo tópico de diferentes compuestos con diferentes formas de presentación (apósitos, pomadas) también ha mostrado su efecto en el control de la infección⁷. De hecho, el uso de prótesis con revestimiento de ácidos grasos hiperoxigenados (AGHO) se encuentra ampliamente aceptado y extendido, y su empleo se encuentra asociado a bajas tasas de infección^{4,42}.

Otro estudio⁴³ observó que la utilización de AGHO como revestimiento de férulas de silicona utilizadas en heridas de pacientes diabéticos, desarrolló

un efecto antiinflamatorio y acelerador de la cicatrización debido a la formación de resolvinas (RvD1).

1.6.4 Ácidos grasos hiperoxigenados

Las diferentes cadenas de AGHO forman parte de nuestro organismo, formando parte de nuestras membranas celulares. Además, lo ingerimos de forma habitual a través de diferentes alimentos, como el pescado azul, huevo, distintas frutas, frutos secos y semillas, cumpliendo un papel importante en nuestro organismo. Por ello, los AGHO se emplean en multitud de productos sanitarios, así como complementos alimenticios, sin efectos adversos documentados⁴²⁻⁴⁴.

Se ha reportado la aplicación tópica, tanto a nivel cutáneo como en mucosas, de diversos productos sanitarios con AGHO, siendo empleado para dermatitis atópica, eccemas, piel seca, sequedad o irritación, heridas, en la prevención de úlceras por presión, y en pacientes con úlceras de evolución tórpida y de difícil cicatrización, donde actúa creando una barrera antimicrobiana que protege la zona ulcerada⁴³. Asimismo, los AGHO se emplean en contacto directo con vísceras abdominales como revestimiento de prótesis^{4,42}.

También se ha comprobado que la administración sistémica de AGHO disminuye la respuesta inflamatoria y la activación endotelial en pacientes

críticos con enfermedades de tipo cardiovascular, enfermedad renal crónica, sepsis, pacientes politraumatizados y pancreatitis aguda, entre otras, ya que se ha demostrado que disminuye los niveles de quimiocinas endoteliales, RANTES y MCP-129^{40-41,45}.

Se ha descrito que los ácidos grasos libres de cadena media y sus correspondientes 1-monoglicéridos presentan un amplio espectro de actividad microbica contra virus encapsulados y diversas bacterias *in vitro*, incluyendo patógenos como el virus del *Herpes simplex*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *estreptococos del grupo A*, *estreptococos del grupo B*, y *Staphylococcus aureus*⁴⁶. Además, existen diversos ácidos grasos insaturados que poseen propiedad bactericida y bacteriostática frente a *Burkholderia cepacia complex* demostrado tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*⁴⁷.

En otro estudio⁴⁸ se emplearon diversos AGHO (entre ellos el ácido linolénico) de forma tópica en pacientes con acné frente a *Staphylococcus aureus* y *Propionobacterium acnes*. Investigaron los efectos antimicrobianos de seis ácidos grasos de cadena larga, y cada compuesto inhibió el crecimiento de ambas bacterias *in vitro*. Además, cada ácido graso fue microbica frente a *Staphylococcus aureus*, provocando la muerte celular en 30 minutos.

En otro estudio⁴, se observó una disminución en la tasa de ISQ en los pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica tras el cierre a nivel umbilical con malla con AGHO, en comparación con el grupo de cierre sin malla, en el que no había AGHO.

Entre las múltiples propiedades de los AGHO, se ha descrito también su capacidad para inhibir o interrumpir la formación de biofilms microbianos (antibiofilm) de gérmenes como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* entre otros, lo que podría prevenir el desarrollo de ISQ⁴⁹.

Son múltiples las medidas que han tratado de aplicarse para la prevención y disminución de la ISQ, basadas principalmente en compuestos químicos, sin embargo, la aplicación de un elemento natural, tan ampliamente extendido en la naturaleza, y accesible, como son los AGHO, podría mejorar los sistemas de tratamiento y prevención de las ISQ, incluyéndose y extendiéndose como medida para mejorar la calidad y seguridad del paciente quirúrgico, mediante una intervención sencilla, sin efectos adversos, y sin incrementar el coste del proceso.

1.7 Eventración del orificio del trocar.

1.7.1 Definición e incidencia

La llegada de la cirugía laparoscópica en 1987 y su posterior universalización en los últimos 30 años, nos obliga a tener en cuenta las complicaciones derivadas de la misma, fundamentalmente debido al incremento progresivo del número de pacientes intervenidos a través de dicha vía.

La eventración del orificio del trocar (EOT) es la complicación más frecuente derivada de la técnica laparoscópica y fue definida inicialmente por Crist y Gadacz⁵⁰ como el desarrollo de una hernia incisional a nivel del trocar por la inserción de las cánulas de laparoscopia.

Sin embargo fue Fear⁵¹, quien describió por primera vez esta complicación en sus largas series de laparoscopia para el diagnóstico ginecológico, siendo reconocido por varios autores como la primera referencia bibliográfica al respecto^{52,53}.

Existe una gran variabilidad entre grupos cuando nos referimos a datos sobre la incidencia de EOT, con datos entre 0.65-2.8% en el estudio de Comajuncosas⁵², sin embargo hay descritas tasas de hasta 37.1%⁵⁴ en pacientes con factores de riesgo para su desarrollo.

1.7.2. Factores de riesgo

Pueden dividirse en factores dependientes de la técnica y material quirúrgico utilizado o dependientes del paciente.

a) Factores dependientes de la técnica y material utilizado.

La localización más frecuente es a nivel del trocar umbilical, lo cual estaría relacionado con un mayor diámetro de la incisión y del trocar asociado a una mayor debilidad en esa zona anatómica (línea media)^{52,55,56}, pudiendo relacionarse también con la dilatación de la zona de la incisión debido a la extracción de la vesícula biliar a través de ese trocar umbilical⁵⁷.

b) Factores dependientes del paciente.

Se han relacionado varios factores del huésped con un aumento de las tasas de EOT, sin embargo, tras realizar una revisión de la literatura, se observó como la mayoría de series publicadas coinciden en que aumenta el riesgo de EOT la presencia de DM, obesidad (IMC >30) así como la edad del paciente (>65 años) y la patología respiratoria, seleccionados por ello como factores de riesgo de nuestro estudio^{56,57}.

Otros factores de riesgo de EOT descritos son el estado inmunitario y nutricional, hábito tabáquico o ingesta de esteroides, ISQ así como la presencia de hernia umbilical previa entre otros^{56,57}

1.7.3 Manifestaciones clínicas

La clínica derivada del desarrollo de una EOT es muy variable, y depende del momento de su aparición así como de la posible complicación de ésta. La clínica característica de las EOT de aparición temprana se caracteriza por síntomas compatibles con obstrucción intestinal, o evisceración de contenido intestinal/epiplón a través de la misma⁵⁸.

Por otro lado, la clínica típica de las EOT de aparición tardía se centra en su mayoría en la presencia de una tumoración y molestias y/o dolor relacionado con el defecto herniario. No podemos olvidar dentro de las tardías, los casos que durante su evolución se complican por incarceration y obstrucción intestinal secundaria planteando reintervención quirúrgica urgente⁵⁵.

Para el diagnóstico de las EOT de aparición temprana es suficiente con la clínica y exploración física (especialmente en los casos de evisceración de contenido intraabdominal)⁵⁵, aunque la realización de una tomografía axial computerizada (TC) es la técnica más sensible en caso de duda⁵⁹.

En el diagnóstico de las EOT de aparición tardía, un adecuado seguimiento con exploración física sería suficiente en caso de hernias asintomáticas, pudiéndose solicitar una prueba de imagen (ecografía o TC abdominal) en caso de duda diagnóstica, como en pacientes con IMC elevado.

En la actualidad no existe un protocolo de seguimiento postoperatorio a medio/largo plazo de los pacientes operados por técnicas video laparoscópicas y probablemente un elevado número de EOT no son diagnosticadas. Esto es debido a que los pacientes con frecuencia se encuentran asintomáticos, o no presentan limitación en su vida diaria, por lo que no acuden a la consulta para revisión.

1.7.4 Tratamiento

Duron⁶⁰ observó que la causa más frecuente de obstrucción intestinal precoz tras cirugía laparoscópica fue la EOT, siendo importante el correcto diagnóstico clínico de una posible hernia tipo Richter, para evitar retrasos en el tratamiento quirúrgico.

La obstrucción intestinal producida en las 2 semanas postoperatorias debe ser tratada mediante una intervención quirúrgica urgente, llevando a cabo liberación del asa encarcerada, con o sin resección intestinal asociada más reparación del defecto herniario^{55,61}.

Las EOT de aparición tardía suelen tener retraso en el diagnóstico si no se realiza un seguimiento, ya que los pacientes no dan importancia a los síntomas iniciales de la eventración. La indicación de cirugía es la misma que

la de cualquier otro tipo de eventración, estando especialmente indicada en aquellos pacientes sintomáticos, que deseen operarse, en los que el riesgo quirúrgico no sea muy elevado y en los que presenten complicación de la misma⁵⁵.

1.7.5 Prevención

En los inicios de la cirugía laparoscópica, la mayoría de autores consideró innecesario el cierre de las incisiones de los trocares, debido su pequeño tamaño. En la actualidad, la mayoría de autores coinciden en la necesidad del cierre mediante sutura aponeurótica en todos los orificios de los trocares iguales o mayores a 10mm para la prevención de las EOT^{52,55,62}. Sin embargo, el cierre de los orificios de menor tamaño se encuentra más debatido.

Autores como Crist y cols⁵⁰ defienden que aquellas incisiones creadas por trocares de 5mm no precisan ser cerradas, sin embargo otros⁶² insisten en su cierre, especialmente en niños. Otros autores defienden que el cierre rutinario de todos los orificios de 5mm no tendría que estar establecido, siendo únicamente necesario en caso de largas intervenciones con gran manipulación de los trocares⁶³.

Entre las medidas descritas, para la prevención de complicaciones, se encuentra la extracción del aire previo a la retirada de los trocares evitando

así que el epiplon o las asas intestinales puedan introducirse a través de los orificios⁶².

En la revisión realizada por Tonouchi y cols⁵⁵ concluyen que el único método efectivo para evitar las EOT es el cierre mediante sutura de las incisiones de los trocares mayores a 10mm incluyendo la capa peritoneal, pudiéndose emplear otros métodos de cierre en los peores casos ante cierres incompletos o dificultosos. Asimismo, defienden que para evitar complicaciones, los trocares de 5mm tras largas intervenciones o gran manipulación también deberían ser cerrados.

Armañanzas y cols⁴ realizaron un ensayo clínico donde analizaron la tasa de EOT a nivel del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica. Se comparó la colocación de una prótesis bilaminar a nivel umbilical al cierre versus rafia, en pacientes con factores de riesgo para EOT. El cierre del trocar umbilical mediante la colocación de una prótesis profiláctica redujo significativamente la incidencia de EOT, el dolor postoperatorio y las complicaciones de la herida, siendo esta una opción contemplada para la prevención de las EOT, especialmente en pacientes con factores de riesgo⁶⁴.

1.8 Colecistectomía laparoscópica

La colecistectomía laparoscópica, realizada por primera vez por Philippe Mouret en 1985 es el tratamiento gold standard de la colelitiasis sintomática en el momento actual⁶⁵. Además es la intervención quirúrgica más frecuentemente realizada por vía laparoscópica⁶⁶.

Las ventajas de este procedimiento seguro y eficaz, en comparación con la cirugía vía abierta son menor estancia hospitalaria, menor dolor postoperatorio, menor absentismo laboral y mejores resultados estéticos^{66,67}. Sin embargo, presenta una tasa global de complicaciones aproximadamente del 10%, con un riesgo ligeramente aumentado de lesión biliar (0.4% -0.6%)⁶⁸⁻⁷⁰ en comparación con el abordaje abierto (0,1% - 0,3%)^{71,72}.

Teniendo en cuenta dicha complicación, y realizando la intervención por cirujanos con experiencia en cirugía abdominal laparoscópica, compensa en gran medida el beneficio del enfoque mínimamente invasivo⁷³⁻⁷⁵.

1.8.1 Indicaciones y contraindicaciones.

Las indicaciones para la realización de colecistectomía laparoscópica continúan siendo las mismas que en el abordaje vía abierto, de modo que se realizará en caso de colelitiasis sintomática o cólico biliar, así como sus complicaciones como colecistitis aguda litiásica o no litiásica, pancreatitis aguda litiásica, coledocolitiasis, colangitis, hidrops vesicular e ictericia de origen vesicular. Se realizará también en pacientes con colelitiasis asintomática pero en riesgo de carcinoma vesicular, pólipos vesiculares >10mm, vesículas calcificadas/porcelana y en caso de discinesia vesicular aunque ésta última está en debate^{76,77}.

Hoy en día existen pocas contraindicaciones absolutas para la colecistectomía laparoscópica además de la incapacidad del paciente para tolerar el neumoperitoneo con CO2 y peritonitis difusa con compromiso hemodinámico^{78,79}.

Las contraindicaciones relativas suelen depender del criterio y la experiencia del cirujano e incluyen las siguientes: sospecha de cáncer de vesícula biliar, cirrosis con hipertensión portal, enfermedad cardiopulmonar grave, trastornos hemorrágicos y múltiples operaciones previas^{78,79}.

1.8.2 Cuidados peri-operatorios

Entre los cuidados peri-operatorios, se administra una dosis antibiótica profiláctica basada en cefalosporinas de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima)⁸⁰ al tratarse de una cirugía limpia-contaminada. Sin embargo, al tratarse de cirugía electiva algunos autores abogan por no administrar dicha dosis profiláctica debido al bajo riesgo de infección^{81,82}.

Entre las medidas de anticoagulación profiláctica encontramos también debate, sin embargo debido al incremento de la presión intraabdominal (derivada del neumoperitoneo) se produce una disminución del retorno venoso en los miembros inferiores, con activación del sistema fibrinolítico por lo que está justificada la administración de heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas el día posterior a la intervención con prolongación del tratamiento postoperatorio en función de los factores de riesgo, asociado incluso a medias de compresión neumática que reduzcan la estasis venosa^{83,84}.

1.8.3 Técnica quirúrgica

El tipo de anestesia que se requiere es anestesia general. No suele requerir la colocación de sonda vesical ya que es una intervención de corta duración, sin embargo la colocación de sonda nasogástrica es de gran utilidad en

muchas ocasiones ya que permite el vaciamiento gástrico antes de la intervención y con ello una mejor visibilidad. El tiempo quirúrgico no suele exceder de los 45-60 minutos y varía en función de los hallazgos encontrados intra operatoriamente.

Para la realización de la intervención se precisa de una torre laparoscópica con óptica de 0 grados (algunos cirujanos prefieren la óptica de 30º), trocares para el acceso cutáneo (habitualmente Hasson para acceso abierto por zona peri umbilical, uno de 10-12mm y uno o dos de 5mm), una o dos pinzas de agarre (cirujano principal y primer ayudante), y disector curvo o gancho que permite, mediante cauterización, realizar una disección minuciosa.

Además se precisan clips para el sellado de la arteria cística y conducto cístico tras visión crítica de seguridad y una tijera para la sección. Otros materiales disponibles son dispositivos de succión y lavado, catéteres de colangiografía (4-5 French), así como endobolsa para la extracción de la vesícula.

La colocación inicial del paciente en la mesa quirúrgica es decúbito supino, pero tras la insuflación del neumoperitoneo se debe colocar al paciente en posición de anti-Trendelenburg y decúbito lateral izquierdo para una mejor visualización y exposición de la vesícula biliar^{76,78,82}.

1.8.4 Tipos de Abordaje

En función de la posición de los trocares y la situación del cirujano podemos definir dos tipos de abordaje para la colecistectomía laparoscópica. Figura 1.2.

1. Abordaje americano

En el abordaje americano, el cirujano se sitúa a la izquierda del paciente y el asistente en el lado derecho. El asistente de cámara se colocará a la izquierda del cirujano. El monitor se coloca a la derecha a nivel de los hombros, justo en frente del cirujano. Habitualmente se emplean 4 puertos^{76,78,82}, aunque se pueden utilizar 3 puertos.

- Entrada a nivel umbilical mediante trocar de Hasson (entrada abierta) o cerrada con colocación posterior de trocar de 10-12mm. Este puerto se emplea para la entrada de la óptica.
- Trocar de 10mm colocado en la región más alta del epigastrio (sub-xifoideo) a la derecha del ligamento falciforme. Este puerto es la vía principal de trabajo, sirviendo de entrada para el instrumento que use el cirujano principal en su mano derecha. El tamaño del trocar va a depender del tamaño del instrumental que se utilice (clips e instrumental empleado en la disección principalmente).
- Trocar de 5mm en la línea medio-clavicular justo por debajo del

borde hepático, para la introducción del instrumental correspondiente a la mano izquierda del cirujano, con el que se tracciona de la bolsa de Hartmann.

- Trocar de 5 mm en el punto de cruce entre la línea axilar media y la mitad de la línea que une el reborde costal y la espina ilíaca antero-superior. A través de este puerto se introduce una pinza de agarre, con la que el ayudante sujeta el fundus vesicular y lo retrae junto con el hígado en dirección cefálica.

2. Abordaje francés

En el abordaje francés, el paciente se coloca en posición de litotomía modificada, con las piernas separadas pero al mismo nivel de la mesa. El cirujano se coloca entre las piernas del enfermo, y los ayudantes, uno a cada lado del paciente, con la enfermera instrumentista a la derecha del cirujano

76,78,82.

- Entrada a nivel umbilical mediante trocar de Hasson (entrada abierta) o cerrada con colocación posterior de trocar de 10-12mm. Este puerto se emplea para la entrada de la óptica.

- Trocar de 5 mm en epigastrio, a 1-2 cm por debajo del reborde costal y a la izquierda del ligamento redondo. A través de él se introduce una pinza con la que el asistente tracciona del fundus vesicular en

dirección cefálica, o separa el parénquima hepático del cuerpo vesicular.

- Trocar de 5mm lateral derecho, colocado un poco por delante de línea axilar anterior derecha. Por este puerto se introduce una pinza de agarre, con la que la mano izquierda del cirujano sujeta el infundíbulo de la vesícula, facilitándole la disección del pedículo vesicular.

- Trocar de 10mm colocado a la izquierda de línea media, por fuera de la vaina del recto. Este trocar será el puerto de entrada de los instrumentos que manejará el cirujano principal con su mano derecha.

- En caso de identificar coledocolitiasis por colangiografía, sería necesaria la colocación de un trocar de 10mm suplementario, por debajo del reborde costal derecho, a la altura del pedículo, que permita un correcto acceso para la extracción.

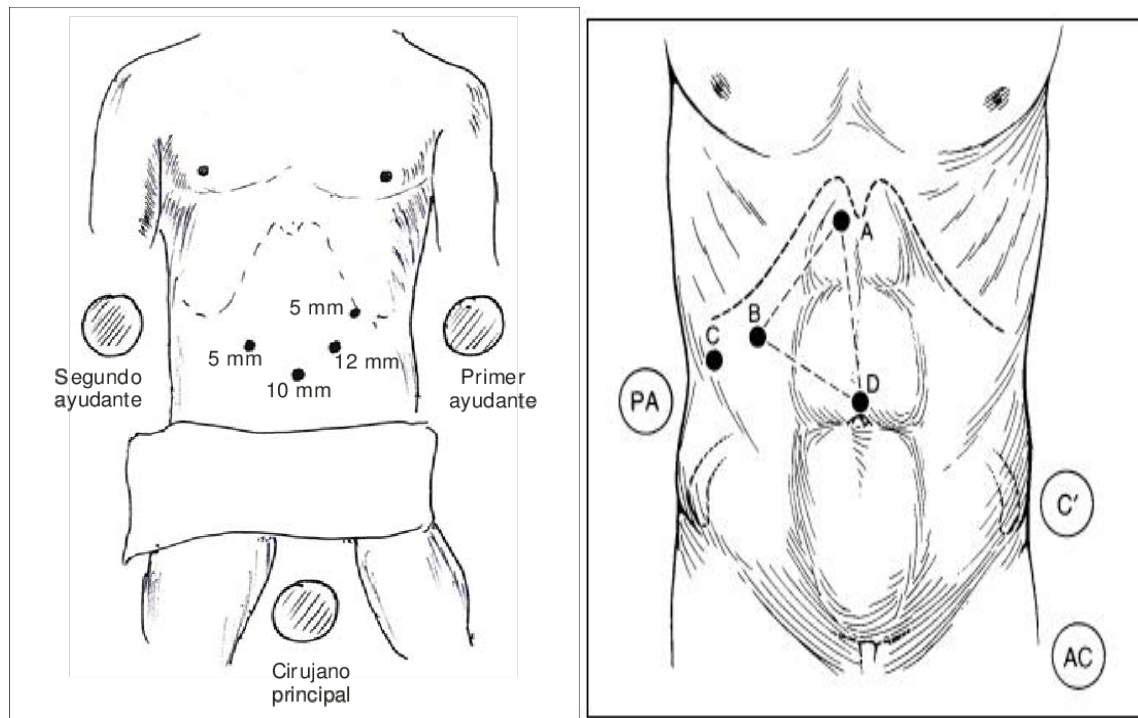


Figura 1.2: Disposición de trocares en el abordaje francés (A) y americano (B).

1.8.5 Colectistectomía

Una vez realizado el acceso a la cavidad abdominal, y tras la exploración de la misma, se procede a la ejecución de la colecistectomía siguiendo los siguientes pasos^{76,78,82}:

- **Exposición de la región infra-hepática:** En este paso el ayudante tracciona del *fundus* vesicular con una pinza de agarre en dirección cefálica y hacia la derecha, mientras el cirujano tracciona del infundíbulo de la vesícula hacia abajo y afuera para mostrar el pedículo.

- **Disección de los elementos:** La realización de una correcta disección del triángulo hepato-cístico es uno de los puntos más importantes de la intervención, el cual se encuentra limitado por: la pared vesicular, el conducto cístico y el conducto hepático común para obtener lo que se denomina “punto crítico de seguridad”⁸⁵. La identificación clara de la arteria cística y del conducto cístico es lo más importante a realizar antes de la sección de cualquier estructura.

El ganglio de Mascagni, se encuentra habitualmente adyacente y anterior a la arteria y puede ser un punto útil de referencia. La parte postero-lateral de la vesícula es un área segura para la disección inicial y puede ser expuesta retrayendo el infundíbulo superior y medialmente.

El cirujano puede utilizar el electrocauterio o la disección roma para incidir sobre la capa superficial del peritoneo asegurando el cuello de la vesícula hacia el hígado con el fin de permitir una mayor retracción del infundíbulo vesicular. Asimismo, el cirujano debe ser consciente de que pueden existir variantes anatómicas con el fin de no identificar erróneamente las estructuras.

-**Sección de arteria cística y conducto cístico:** Es fundamental una buena disección de la arteria y el conducto cístico, con una buena longitud (superior a 1cm) para poder proceder a su clipaje o para

canular el cístico y efectuar una colangiografía intraoperatoria si se precisa.

Se coloca un clip distal y 2 clips proximales. Se deben visualizar claramente ambos extremos de los clips y la completa compresión del conducto con el fin de evitar lesiones inadvertidas de estructuras que estuvieran detrás del conducto y comprobar el correcto cierre del conducto.

Por último, se seccionan ambos con las tijeras. Es conveniente inspeccionar ambos muñones para confirmar el buen cierre de los mismos.

- **Disección de la vesícula del hígado:** En este paso, tanto ayudante como cirujano realizan movimientos de tracción contra-tracción, creando la tensión necesaria que le permita al cirujano la disección de la vesícula mediante electrocauterio desde el infundíbulo hacia el fundus.

El sangrado deber ser mínimo si la disección se realiza por el plano correcto. Antes de despegar completamente la vesícula se debe revisar cuidadosamente el lecho hepático para inspeccionar áreas de sangrado o de fuga de bilis y realizar hemostasia, colocación de clips o sutura si fuese necesario.

-Lavado y extracción vesicular: Se debe irrigar el lecho quirúrgico, así como la superficie superior hepática, para la eliminación de posibles restos de sangre o bilis, que pueden resultar irritantes, condicionando cierta peritonitis química, lo cual da lugar a un aumento del dolor postoperatorio⁷⁰.

La extracción de la vesícula se realiza de forma habitual a través de la incisión umbilical. Entre las ventajas del empleo de este puerto está el hecho de que no tiene capas musculares, siendo fácil de expandir en caso necesario, y presentando mínimas secuelas de dolor o estéticas.

Para minimizar la contaminación del abdomen y de la herida, se debe utilizar una bolsa de extracción, especialmente cuando la vesícula está inflamada, friable o hubo perforación de la misma durante la cirugía.

Para ello se traslada la óptica al trocar de 10-12 mm, obteniendo una visión directa de la extracción de la vesícula. En caso de dificultad para la extracción de la vesícula, se realiza la apertura de la endobolsa, rompiendo y extrayendo los cálculos más grandes. Se debe ampliar la incisión de aponeurosis a nivel umbilical ante la imposibilidad de extracción vesicular.

- **Cierre:** Una vez extraída la vesícula se extraen bajo visión directa los trocares y se procede al cierre de la fascia umbilical. La piel se puede suturar con grapas o con puntos simples.

1.8.6 Tasas de ISQ y EOT en colecistectomía laparoscópica

La tasa de ISQ tras colecistectomía laparoscópica oscila entre 0,5-7%⁸⁵⁻⁸⁷, siendo a nivel del trocar umbilical donde encontramos una mayor tasa de ISQ. No obstante, gracias a la reciente introducción de la laparoscopia hemos objetivado una reducción en las tasas de ISQ en comparación con la cirugía abierta⁸⁸⁻⁹⁰. En un metaanálisis⁹⁰, se mostró que la cirugía laparoscópica moderna, conlleva a una incidencia menor de ISQ, estadísticamente significativa, en comparación con el abordaje abierto. Para reducir el riesgo de ISQ tras colecistectomía laparoscópica deben llevarse a cabo los métodos y estrategias que permitan alcanzar unas correctas condiciones de antisepsia.

La tasa de EOT tras colecistectomía laparoscópica oscila entre 0,6-6,3%, llegando incluso hasta un 37% en pacientes de alto riesgo con comorbilidades como la obesidad, DM, edad avanzada y EPOC^{52,54,55}. La incidencia de EOT es mayor a nivel del trocar umbilical, ya que se trata de una región débil en la

línea media del abdomen y el diámetro de la incisión es mayor que en el resto de incisiones^{4,91}.

En un ensayo clínico⁴ se observó que el cierre del trocar umbilical utilizando una prótesis profiláctica redujo significativamente la incidencia de EOT (de 31.9% a 4.4%), sin complicaciones locales y sistémicas derivadas del uso de la prótesis en comparación con la no utilización de la prótesis.

2. JUSTIFICACIÓN

Son múltiples las medidas que han tratado de aplicarse para la prevención y disminución de la ISQ, basadas principalmente en compuestos químicos⁵⁻⁷. Sin embargo, la aplicación de un elemento natural como son los AGHO, tan ampliamente extendido en la naturaleza y accesible, podría modificar los sistemas de prevención de las ISQ, mediante una intervención sencilla, sin efectos adversos, y sin incrementar el coste del proceso.

En un estudio previo, realizado en nuestro grupo⁴, objetivamos una disminución de la ISQ en el grupo de pacientes donde se realizó cierre umbilical con malla revestida con AGHO tras colecistectomía laparoscópica programada, en comparación con el grupo de cierre con sutura sin malla. Esta disminución de la ISQ podría relacionarse con el revestimiento de AGHO que contenía la prótesis empleada.

De todo lo expuesto con anterioridad se deriva la justificación de este estudio prospectivo aleatorizado, para objetivar si la administración tópica de AGHO, contribuye a la prevención de la ISQ con una disminución significativa de la misma, tras el tratamiento quirúrgico de una patología tan prevalente en nuestro medio como es la colelitiasis.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS

La aplicación de AGHO en la herida quirúrgica a nivel del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica en pacientes de riesgo para ISQ y EOT, se asocia a una disminución estadísticamente significativa en la cifra de ISQ respecto al grupo control, en el que no se aplica AGHO en la incisión umbilical.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Evaluar si la aplicación tópica de AGHO en la herida quirúrgica a nivel del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica con colocación de prótesis, respecto a la no aplicación del mismo, disminuye la aparición de ISQ en pacientes con factores de riesgo para la aparición de ISQ y EOT.

4.2 Objetivos secundarios:

- Evaluar si la aplicación de AGHO en la incisión del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica con colocación de prótesis, tiene influencia sobre la aparición de otras complicaciones postoperatorias a nivel de la herida quirúrgica, como EOT, seroma, hematoma y extrusión protésica.
- Determinar si la presencia de otras comorbilidades del paciente se asocian a mayor tasa de ISQ.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego en pacientes con colelitiasis sintomática, tratados quirúrgicamente mediante colecistectomía laparoscópica programada. Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los dos grupos dependiendo de si se aplicaba solución AGHO en la herida quirúrgica del trocar umbilical o no. Los pacientes reclutados fueron operados desde Enero de 2018 hasta Enero de 2019, con fin del seguimiento en Enero de 2020. Para el estudio se siguieron las directrices CONSORT⁹².

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital (PI 28/2019) y se registró con el número de identificación de ensayos clínicos (NCT) 04341805. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Se requirió autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la utilización de la solución de AGHO. Se obtuvo la homologación y autorización para su uso como producto sanitario con el nombre de PrevOmega y el número 628/17/CE.

4.2 Selección de pacientes

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y 90 años y que además presentaban alguno de los siguientes factores de riesgo que favorecen la aparición de ISQ y EOT: obesidad (IMC superior a 30 kg/m²), DM (insulinodependientes o con uso de fármacos antidiabéticos orales), edad superior a 65 años y EPOC tratada con inhaladores^{12-14,54,93}.

Además, se recogieron datos sobre la ingesta de esteroides, el hábito tabáquico y la puntuación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA)⁹⁴. Los criterios de exclusión fueron la negativa a participar en el estudio, la conversión a laparotomía durante el procedimiento quirúrgico o los abandonos durante el seguimiento.

4.3 Muestra

El tamaño de la muestra se calculó basado en la incidencia de ISQ tras colecistectomía laparoscópica en nuestro hospital, determinada en un estudio anterior⁴, con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación de $p < 0,05$.

En este estudio, la diferencia en la tasa de ISQ entre el cierre del sitio del trocar umbilical con una malla recubierta de AGHO en comparación con un

cierre de sutura únicamente fue del 0% frente al 8,5%. Se estimó que la incidencia de ISQ en los pacientes no-AGHO era similar a la del grupo de cierre con sutura encontrada en el estudio mencionado. Así pues, el tamaño de la muestra calculado fue de 49 pacientes para cada grupo, que finalmente se incrementó hasta un total de 106 pacientes teniendo en cuenta los posibles abandonos.

4.4 Instrumentación

El grupo experimental recibió tratamiento con una composición de PrevOmega. A continuación, se describen los estudios realizados para establecer su composición.

4.5 Composición de PrevOmega. Estudio *in vitro*.

Se realizó un estudio experimental *in vitro* en el que se evaluó el efecto antimicrobiano *in vitro* de tres AGHO, sobre los microorganismos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, seleccionados por ocasionar de forma más frecuente ISQ.

Obtención de los AGHO

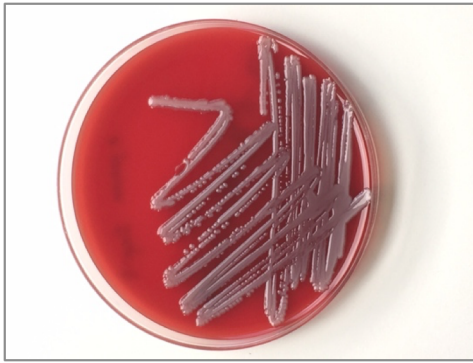
El compuesto inicial empleado en el primer ensayo, se obtuvo a través del Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Elche y consistía en una mezcla de tres diferentes AGHO, los cuales presentaban una concentración respecto al total del producto de un 33%.

Posteriormente, en los demás ensayos, se emplearon las cadenas de los 3 AGHO seleccionados purificadas e individualizadas al 100%, y se obtuvieron asimismo a través del Servicio de Microbiología del hospital.

Preparación de colonias de microorganismos y antibiogramas.

Se prepararon diversos medios de cultivo Agar sangre en una campana de flujo laminar y se sembraron los microorganismos que causan más frecuentemente ISQ en el centro de las placas de Petri por separado, favoreciendo así su crecimiento. (Figura 4.1).

Figura 4.1: Medios de cultivo Agar sangre para microorganismos que producen de forma más frecuente ISQ.



Klebsiella pneumoniae



Escherichia coli



Staphylococcus aureus



Staphylococcus epidermidis

Al séptimo día se cortaron discos de 5 mm de los bordes de las colonias sembradas en cada una de las placas de Petri. A continuación se realizó un test de turbidez introduciendo las colonias de los microorganismos en suero salino fisiológico, comparándolo con otro tubo estéril de suero salino fisiológico únicamente.

La densidad del primer tubo debía presentar valores entre 0.5 McFarland de turbidez, confirmando así la presencia de una concentración óptima de microorganismos para realizar los ensayos de sensibilidad frente a los AGHO de manera estandarizada. Posteriormente obtuvimos la solución madre, compuesta por medio Muellen Hinton (2ml) y las colonias de microorganismos obtenidas tras el test de turbidez.

Así, realizamos los antibiogramas (Figura 4.2) donde se adicionaron 2µl de la solución madre únicamente en el pocillo doce del antibiograma y 1 µl de Agar Mueller Hinton en el resto de pocillos.

Figura 4.2: Antibiograma para estudio de la actividad antimicrobiana de los AGHO.



Se hicieron diluciones seriadas de la solución madre, con un factor de dilución 1:2 desde una concentración inicial X hasta Y (pocillo 12 al 2), y se incluyó además un control (pocillo 1) donde solo teníamos medio de cultivo sin AGHO, de forma que añadimos dosis crecientes de los AGHO tras el pocillo o muestra control (sin AGHO) hasta el último pocillo (con la máxima concentración de AGHO).

El cálculo del volumen inicial se realizó mediante la fórmula $[]_i \times V_i = []_f \times V_f$, donde V_i es volumen inicial y V_f es volumen final para determinar y obtener las concentraciones crecientes de los AGHO. Posteriormente cubrimos el antibiograma e incubamos las placas a una temperatura de 37° C durante 18 horas.

Este procedimiento se realizó antes de cada uno de los ensayos del estudio, variando las dosis y composición de los AGHO en función del tipo de ensayo realizado.

Ensayos in vitro

Se realizaron de forma consecutiva 4 ensayos *in vitro*, con el objetivo de estudiar las propiedades antimicrobianas de los AGHO y la dosis necesaria. La dilución inicial de los AGHO se realizó con etanol. Con el objetivo de descartar el posible sesgo de confusión por la acción inhibitoria del etanol, se realizó una prueba control mediante el cultivo de los microorganismos estudiados por separado en etanol, comprobando su crecimiento en el medio de cultivo. La concentración mínima inhibitoria (CMI) se definió como la concentración más baja de AGHO que inhibe el crecimiento bacteriano tras la incubación.

Se define bactericida como aquellas sustancias que destruyen de forma directa la vida de las bacterias. Dicha acción bactericida la objetivamos en el ensayo al observar la ausencia de crecimiento bacteriano en uno de los pocillos del antibiograma debido a la acción de los AGHO. Para confirmar dicho hallazgo, en los gérmenes Gram positivo, se realizó un cultivo del pocillo correspondiente con CMI bactericida en un medio sólido (cultivo a 37°C durante 24 horas), confirmando la destrucción del microorganismo. (Tabla 4.1).

Se define bacteriostático como aquellas sustancias que anulan la reproducción de las bacterias, es decir imposibilitan su proliferación al interrumpir su crecimiento. Dicha acción bacteriostática la objetivamos en el ensayo al observar la ausencia de proliferación bacteriana en uno de los pocillos del antibiograma debido a la acción de los AGHO. Para confirmar dicho hallazgo, en los gérmenes Gram negativos, se realizó un cultivo del pocillo correspondiente con CMI bacteriostática en un medio sólido (cultivo a 37°C durante 24 horas), confirmando la inhibición del crecimiento y con ello su efecto bacteriostático. (Tabla 4.1).

Tabla 4.1: Antibiograma para comprobar efecto bacteriostático y bactericida.

CONCENTRACION CRECIENTE DE AGHO									
G+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
G-	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-

El *primer ensayo* se hizo de forma exploratoria para observar inicialmente el comportamiento biológico de los AGHO, frente a aquellos microorganismos que causan de forma más frecuente ISQ. El compuesto inicial fue añadido a los diferentes pocillos para observar el comportamiento antimicrobiano de los AGHO con esa composición. Se hicieron diluciones seriadas con un factor de dilución 1:2 desde una concentración inicial X hasta Y (pocillo 12 al 2) de la solución madre y se incluyó además un control (pocillo 1) donde solo teníamos medio de cultivo sin AGHO. Posteriormente se añadieron dosis crecientes de los AGHO tras el pocillo control hasta el último pocillo (pocillo número 12).

El *segundo ensayo* consistió en valorar el comportamiento antimicrobiano con los AGHO de forma individual, una vez corroborado el potencial antimicrobiano de los AGHO. Realizamos diluciones seriadas con un factor de dilución 1:2 desde una concentración inicial X hasta Y (pocillo 12 al 2) de la solución madre y añadimos los AGHO individualizados con concentraciones

crecientes tras el pocillo control (sin AGHO) hasta el último pocillo (número 12), de forma similar al estudio previo con la distinción de la utilización de cadenas de AGHO de forma individual. (Figura 4.3).

Figura 4.3: Actividad bactericida de los AGHO individualizados.



En esta figura se muestran las diferentes cadenas de AGHO individualizadas y organizadas por filas frente a los microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) descritos en la parte izquierda de la imagen. El mismo procedimiento se realizó con los gérmenes gran negativos.

A continuación realizamos el *tercer ensayo* en base a los resultados obtenidos previamente (CMI bactericida para los Gram positivos con cada

uno de los AGHO). Para ello escogimos la dosis bactericida del AGHO más potente (AGHO 1) y la fijamos. Realizamos antibiogramas con los ácidos grasos combinados (AGHO 1+2 y AGHO 1+3) para obtener la CMI de los dos ácidos grasos combinados, valorando así una posible acción sinérgica y bactericida/bacteriostática derivada de su combinación. (Figura 4.4).

Figura 4.4: Actividad bactericida/bacteriostática de los AGHO combinados.



Una vez obtenidas las CMI de los AGHO (combinados por parejas) para cada microorganismo, se realizó un *cuarto ensayo*, donde realizamos una combinación de los tres AGHO en base a los resultados obtenidos previamente (CMI bactericida/bacteriostática con los AGHO combinados en parejas).

Para ello escogimos la dosis bactericida de la combinación de AGHO más potente (AGHO 1+2) y la fijamos. Realizamos antibiogramas con los ácidos grasos combinados (AGHO 1+2 y AGHO 3) para obtener la CMI de los tres ácidos grasos combinados. Obteniendo un compuesto final que permitió disminuir aún más sus dosis previas. Dicho producto final fue aprobado como producto sanitario por la AEMPS y denominado con el nombre de PrevOmega.

4.6 Aleatorización

Tanto las soluciones de SSF al 0,9% como las de AGHO fueron envasadas en frascos opacos y numeradas idénticamente por el Servicio de Farmacia de nuestro hospital, del número 1 al 106, siguiendo una aleatorización basada en una secuencia obtenida de una tabla de números aleatorios⁹⁵, con una asignación 1:1. (Tabla 4.2).

Posteriormente, cuando los pacientes entraban en el área quirúrgica, se asignaba el frasco correspondiente en orden correlativo siendo los pacientes asignados a cada grupo. Los pacientes y los cirujanos fueron ciegos al grupo asignado durante todo el ensayo.

Tabla 4.2: Tabla de números aleatorios. Spiegel⁹⁵

51772	09448
24033	21631
45939	91097
30586	50532
03585	07136
64937	27989
15630	85184

4.7 Procedimiento quirúrgico

Todos los pacientes recibieron una ducha preoperatoria con digluconato de clorhexidina al 0,8% antes de la colecistectomía laparoscópica. El rasurado del campo quirúrgico se realizó con maquinilla eléctrica y se utilizó povidona yodada como antisepsia cutánea según el protocolo establecido en el ensayo. Se administró 1,5 g de cefuroxima intravenosa como profilaxis antibiótica y se llevó a cabo el mismo procedimiento de colecistectomía laparoscópica en todos los pacientes (un trocar umbilical de Hasson de 12 mm, dos trocares de 5 mm en el abdomen derecho y un trocar subxifoideo de 11 mm).

La vesícula biliar se extrajo con una endobolsa a través del trocar umbilical. En caso de dificultad para la extracción de la vesícula, ésta se abrió dentro de

la endobolsa, rompiendo y extrayendo los cálculos más grandes. La incisión del trocar umbilical se cerró con una malla circular profiláctica de 6,4 cm de diámetro (BARD Hernia Patch). Cada tira se suturó a uno de los bordes de la fascia con 2 puntos de Vicryl 2/0, y la tira sobrante se seccionó.

El equipo quirúrgico estaba compuesto por siete cirujanos experimentados en esta cirugía y según el protocolo realizaron el mismo procedimiento quirúrgico laparoscópico. La aplicación tópica de la solución de AGHO descrita previamente a nivel del trocar umbilical fue la única intervención diferenciadora entre los 2 grupos.

En el grupo no-AGHO, tras la colocación de la malla, se pasó un primer hisopo para cultivo sobre la incisión umbilical. A continuación, se vertieron tópicamente sobre la herida 10 ml de suero salino fisiológico (SSF 0,9%, Ecolav) contenido en un frasco opaco durante un minuto antes de secar el exceso de líquido con una compresa estéril. Posteriormente, se tomó una segunda muestra de cultivo antes de cerrar la piel con grapas. Se siguió el mismo procedimiento en el grupo de pacientes AGHO, salvo que el frasco opaco contenía 10 ml de la solución AGHO en lugar de SSF 0,9%.

4.8 Variables y medidas

Las variables dependientes fueron la ISQ, EOT, dolor según escala EVA, seroma, hematoma, reacción a cuerpo extraño o extrusión, íleo, absceso intraabdominal así como el tiempo quirúrgico y la estancia hospitalaria. Las variables independientes fueron la escala ASA, DM, EPOC, IMC, edad, sexo, hábito tabáquico e ingesta de esteroides.

La ISQ fue definida según la definición del CDC en su última revisión⁸, que incluye la presencia de al menos 1 de los siguientes hallazgos:

- Salida o presencia de pus por debajo o a través de la incisión quirúrgica a nivel del trocar umbilical.
- Al menos 1 cultivo microbiológico positivo de líquido o tejido tomado asépticamente con un hisopo en la incisión del trocar umbilical. En nuestro estudio, determinamos ISQ con positividad en el segundo hisopo.
- La presencia de uno de los siguientes signos o síntomas de infección en la incisión del trocar umbilical, como dolor, edema localizado, eritema o calor.

La EOT fue definida como una protrusión de las vísceras abdominales bajo el trocar a nivel umbilical y fue una variable secundaria. El diagnóstico de EOT fue clínico, y se confirmó mediante una prueba de imagen en caso de sospecha, especialmente en pacientes con un IMC >30.

Se definió el dolor según la escala EVA que va desde 0 (ausencia de dolor) a 10 (dolor insoportable). Se definió seroma como aquella tumoración resultado de una acumulación de suero a nivel de la incisión umbilical y se definió hematoma como el acúmulo de sangre ocasionado por un sangrado en el trocar umbilical, secundarios a la colecistectomía laparoscópica.

Se definió extrusión como la exposición del material protésico a través de la incisión del trocar umbilical secundario a reacción a cuerpo extraño. Definimos íleo abdominal como la parálisis de la motilidad intestinal secundaria a la agresión quirúrgica o medicamentosa.

También definimos absceso intraabdominal como el acúmulo de pus en forma de colección intraabdominal tras colecistectomía laparoscópica. Por último, dentro de las variables dependientes, definimos tiempo quirúrgico desde la hora de inicio de la intervención hasta el cierre de la herida quirúrgica (medido en minutos) así como estancia hospitalaria definida como periodo transcurrido (días) desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

Dentro de las variables independientes encontramos el ASA que fue definido como una escala de riesgo anestésico en base a los antecedentes del paciente, clasificado desde ASA I (paciente sano, menor de 65 años donde su única patología es la que motiva la cirugía) hasta ASA IV (paciente muy grave, severamente descompensado).

Definimos obesidad como IMC superior a 30 kg/m², DM en pacientes insulino dependientes o con uso de fármacos antidiabéticos orales, pacientes con edad superior a 65 años y pacientes con EPOC tratado con inhaladores.

Asimismo, entre las variables independientes se encuentra el hábito tabáquico, definido como el consumo habitual de tabaco así como la ingesta de esteroides definido como tratamiento crónico esteroideo para una determinada patología. Por último, las complicaciones postoperatorias se calificaron según la clasificación de Clavien-Dindo⁹⁶.

4.9 Seguimiento

Al alta, los pacientes recibieron la misma pauta analgésica (1 g de paracetamol cada 8 horas con 575 mg de Metamizol cada 8 horas en caso de mayor dolor) durante 7 días. Tras la misma, se realizaron dos revisiones entre el 7º y el 30º día postoperatorio en las consultas externas del Servicio de Cirugía General, y una tercera revisión final al año de la cirugía para descartar complicaciones a largo plazo. En caso de que los pacientes refirieran alguna complicación durante este periodo, se les facilitó un teléfono de contacto para solicitar una cita adicional en consultas externas.

4.10 Método estadístico

Las variables cuantitativas con una distribución normal se presentaron mediante la media y la desviación estándar, y las variables con una distribución no gaussiana se expresaron como la mediana y el rango intercuartíl. Las variables cualitativas se presentaron como número de casos y porcentajes. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student y las pruebas no paramétricas correspondientes cuando ninguna de las variables seguía una distribución normal.

Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado, cuantificando las diferencias mediante la odds ratio, y en el caso de las tablas de 2 por 2, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis multivariante con regresión logística para evaluar el riesgo de presentar una ISQ en relación con la AGHO y los factores de riesgo. Los valores se consideraron significativos cuando $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con R versión 3.6.2 (R Core Team, 2019).

4.11 Cuestiones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario de Elche en su reunión del 30 de Noviembre de 2017 y está registrado en el Instituto Nacional de EEUU de la base de datos de ensayos clínicos de salud (www.clinicaltrials.gov) con identificador NCT 04341805.

Toda información personal fue eliminada durante el proceso de análisis estadístico. Todos los pacientes recibieron una hoja de información al paciente y firmaron un CI para colecistectomía laparoscópica con colocación de prótesis umbilical más aplicación o no de los AGHO según la secuencia de aleatorización.

Se requirió la autorización de la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios (AEMPS) obteniendo la aprobación y autorización como producto sanitario con número de expediente 628/17/EC, con el nombre de PrevOmega.

5. RESULTADOS

5.1- Características demográficas

Inicialmente, se incluyeron 106 pacientes en el estudio, pero finalmente se analizaron 103 pacientes debido a las pérdidas en el estudio. (Figura 5.1). De ellos, 51 (49.5%) pacientes fueron asignados al grupo AGHO y 52 (50.5%) pacientes al grupo no-AGHO. Las mujeres fueron más prevalentes que los hombres, pero se distribuyeron por igual entre los 2 grupos. (Tabla 5.1).

En cuanto a las comorbilidades, cincuenta y siete (55.3%) pacientes presentaban un IMC superior a 30kg/m². Cincuenta (48.5%) pacientes mostraban un factor de riesgo asociado a la ISQ y a la EOT, 38 (36.9%) pacientes tenían dos y 15 (14.6%) pacientes tenían tres factores de riesgo sin que hubiera diferencias entre ambos grupos. (Tabla 5.1).

Asimismo, no hubo diferencias entre la puntuación ASA de los pacientes del grupo AGHO y grupo no-AGHO. El tiempo de operación y la estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos, así como el dolor postoperatorio medido con la escala EVA. (Tabla 5.1).

Figura 5.1: Diagrama de flujo.

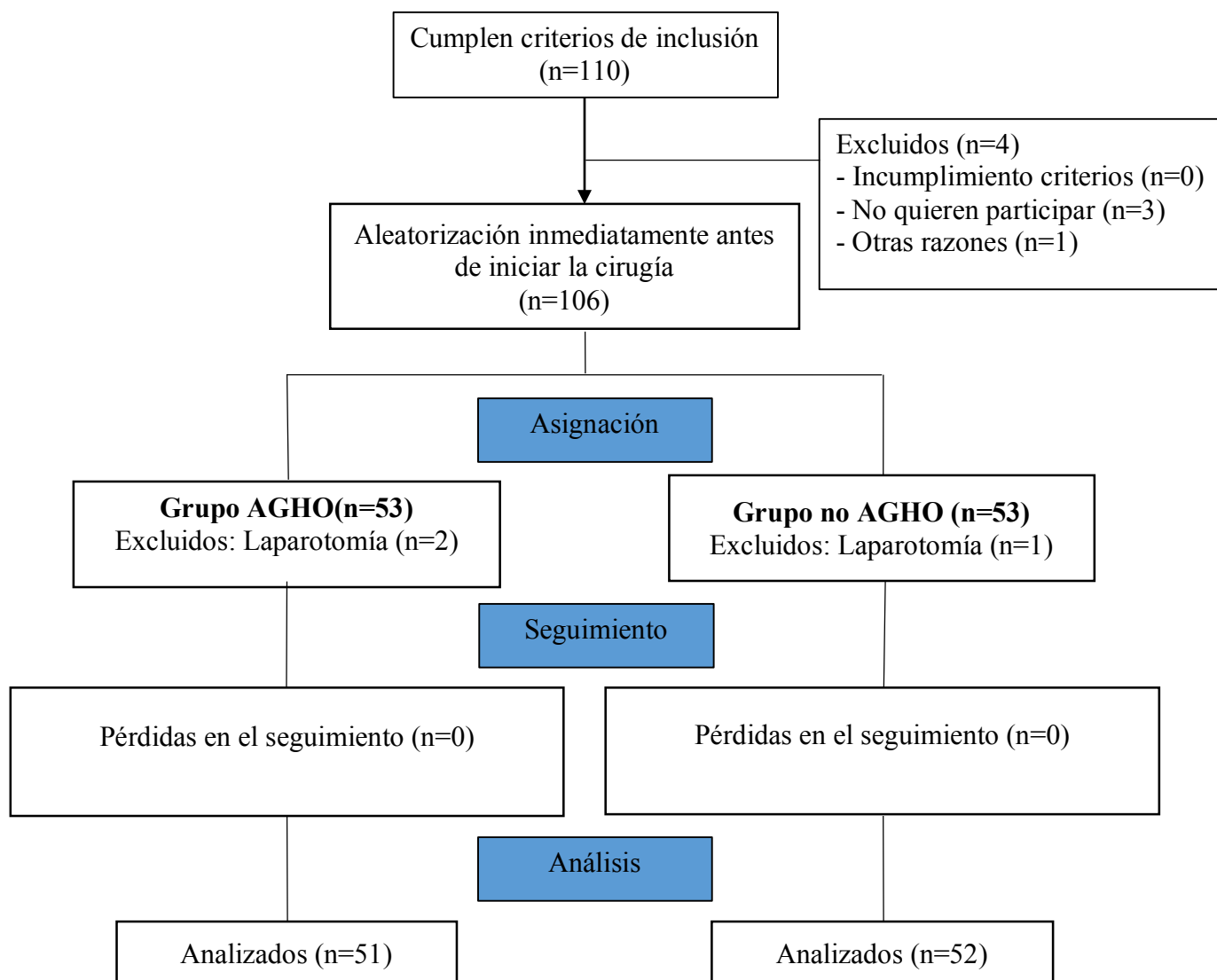


Tabla 5.1: Características basales y demográficas.

	Total n=103	AGHO n= 51	No-AGHO n= 52	Valor p
Sexo				0.79
Hombre	41 (39.8%)	20 (48.8%)	21 (51.2%)	
Mujer	62 (60.2%)	31 (50%)	31 (50%)	
Edad, mediana (rango)	66 (50-73)	61 (44-72)	65 (39-72)	0.62
IMC >30 kg/m ²	57 (55.3%)	29 (50.9%)	28 (49.1%)	0.15
DM	31 (30.1%)	17 (54.8%)	14 (45.2%)	0.28
EPOC	5 (4.8%)	2 (40%)	3 (60%)	0.64
Números factores riesgo				
1	50 (48.5%)	28 (54.9%)	22 (42.3%)	0.78
2	38 (36.9%)	17 (33.3%)	21 (40.4%)	0.62
3	15 (14.6%)	7 (13.7%)	8 (15.4%)	0.89
Hábito tabáquico	15 (14.6%)	9 (17.6%)	6 (11.5%)	0.54
Ingesta de esteroides	3 (2.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	0.85
ASA escala				
II	54 (52.4%)	27 (53%)	27 (52%)	0.87
III	47 (45.6%)	22 (43.1%)	25 (48%)	0.77
IV	2 (1.9%)	2 (3.9%)	0	0.47
Tiempo quirúrgico		65.2 ± 28	75.5 ± 25	0.31
Estancia hospitalaria		2 (1-2)	2 (1-2)	0.64
Dolor (EVA) , mediana (rango)		1 (0-6)	2 (1-6)	0.65

IMC (índice de masa corporal), DM (diabetes mellitus), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ASA (American Standards Association), EVA (escala visual analógica).

5.2 Estudio microbiológico

Frente a gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) se obtuvo una CMI con efecto bactericida, mientras que en gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) los AGHO tuvieron un efecto bacteriostático. Adicionalmente, se detectaron interacciones sinérgicas entre los tres AGHO, obteniendo gracias a éste un efecto tanto bactericida (frente a gérmenes Gram positivos) como bacteriostático (para Gram negativos) con dosis menores de AGHO.

a) Primer ensayo

El primer antibiograma permitió determinar la CMI para *Staphylococcus aureus*, utilizando los AGHO a una pureza del 33%, no inhibiendo el resto de microorganismos del estudio.

b) Segundo ensayo

En el segundo ensayo, obtuvimos una CMI bactericida del AGHO más potente (AGHO 1) frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Sin embargo, no se alcanzaron concentraciones bactericidas pero sí

bacteriostáticas para los microorganismos Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) con los AGHO a las dosis exploradas. (Figura 4.3 y Figura 5.2).

Figura 4.3: Actividad bactericida de los AGHO individualizados.



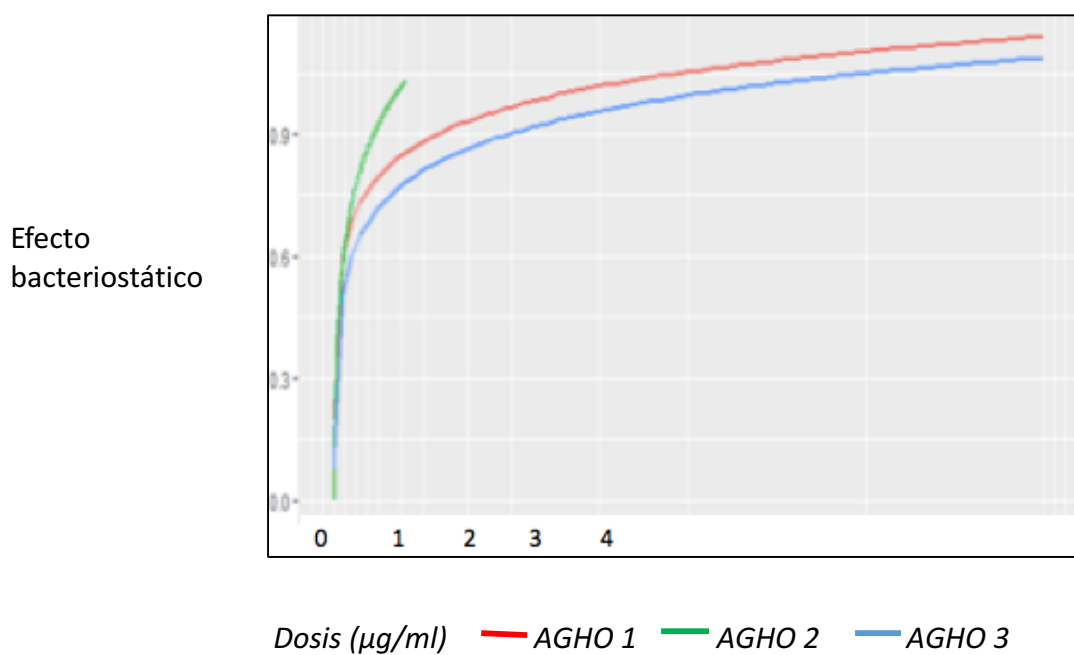
En esta figura observamos las diferentes cadenas de AGHO individualizadas y organizadas por filas frente a los microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) descritos en la parte izquierda de la imagen. En ellas, observamos las CMI de los AGHO frente al microorganismo a estudio. Se observa el crecimiento del microorganismo Gram positivo (punto blanco central del pocillo) hasta un determinado

pocillo donde el AGHO ha llevado a cabo su efecto bactericida (CMI) sin observar el crecimiento del mismo (no se observa punto blanco central).

El mismo procedimiento se realizó con los gérmenes gran negativos, objetivando una inhibición del microorganismo por lo que el punto central blanco no desapareció pero mantenía su tamaño.

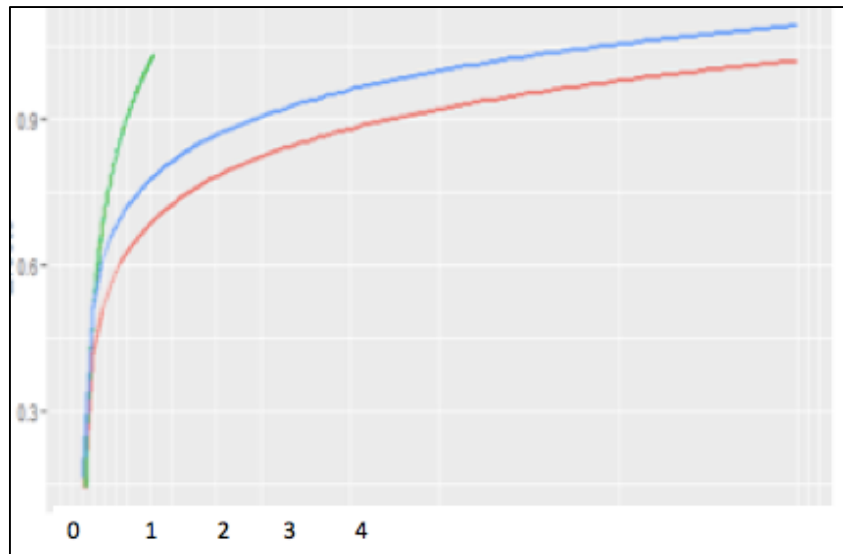
Figura 5.2: Actividad bactericida/bacteriostática de los ácidos grasos individualizados.

Eschericcia coli



Klebsiella pneumoniae

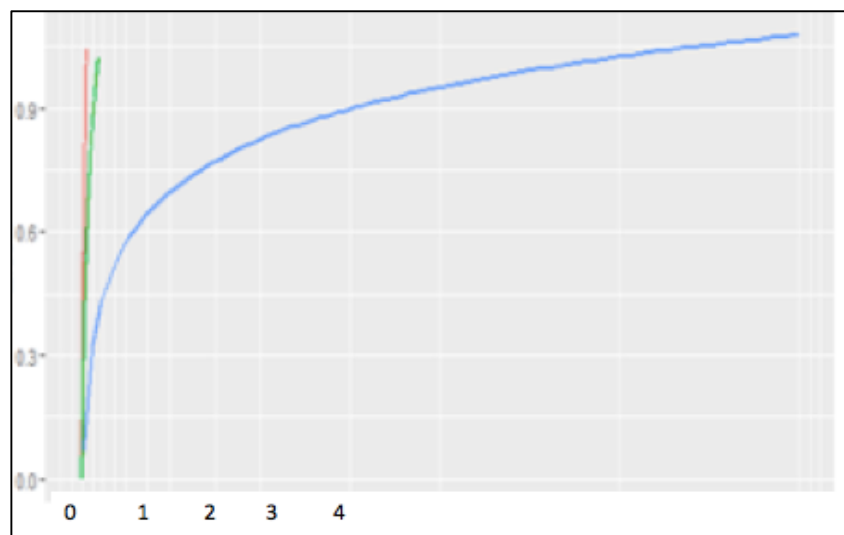
Efecto
bacteriostático



Dosis (µg/ml) — AGHO 1 — AGHO 2 — AGHO 3

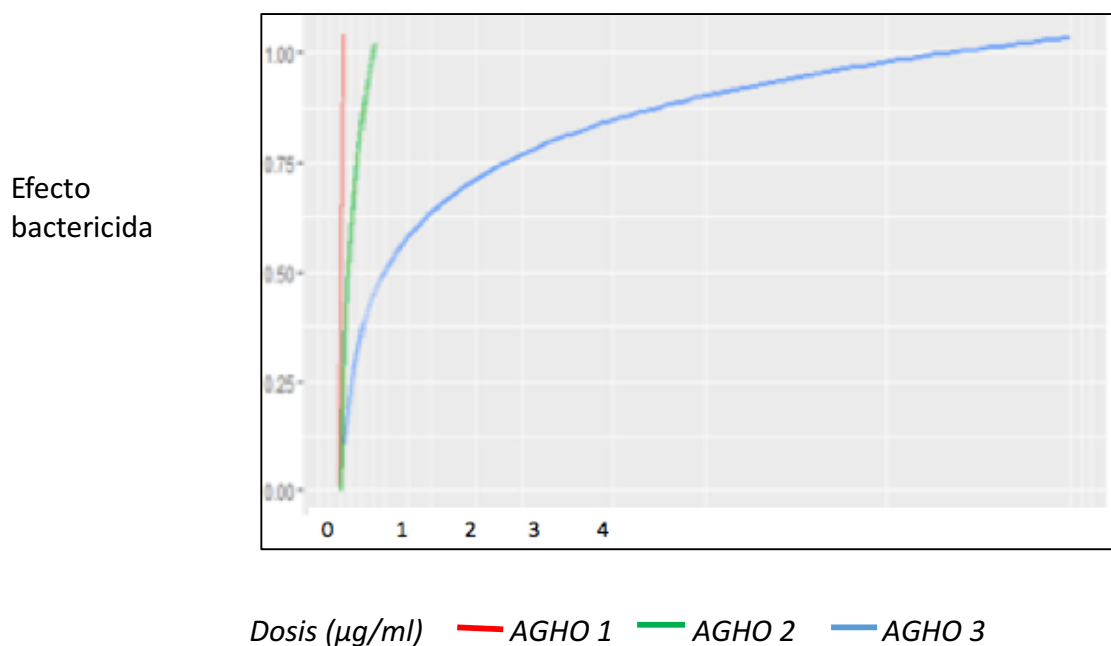
Staphylococcus epidermidis

Efecto
bactericida



Dosis (µg/ml) — AGHO 1 — AGHO 2 — AGHO 3

Staphylococcus aureus



En la figura 5.2 observamos cuatro gráficas con la actividad antimicrobiana de los tres AGHO a estudio, frente a los microorganismos que causan de forma más frecuente ISQ. En el eje de ordenadas se muestra el efecto antimicrobiano de los AGHO (efecto=1 corresponde a efecto bactericida para los dos gráficas de gérmenes Gram positivos así como efecto bacteriostático para las dos gráficas de los dos gérmenes Gram negativos) y en el eje de abscisas se muestran las dosis utilizadas.

Para gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) el AGHO 1 (línea roja) presenta un efecto bactericida a menores dosis que los otros dos AGHO (ordenada de la gráfica con valor de 1),

considerándose el AGHO más potente y fijando dicha dosis para su posterior combinación con AGHO 2 y AGHO 3.

Con el AGHO 2 (línea verde) también obtuvimos concentraciones bactericidas frente a Gram positivos (ordenada de la gráfica con valor de 1) pero con mayores dosis que el AGHO 1 y dosis bacteriostáticas frente a gérmenes Gram negativos. Sin embargo, con el AGHO 3 (línea azul) se consiguió efecto bactericida y bacteriostático aumentando sus dosis. Por el contrario, no se alcanzaron concentraciones bactericidas pero sí bacteriostáticas para los microorganismos Gram negativos con los AGHO descritos.

c) Tercer ensayo

En el tercer ensayo, realizamos antibiogramas con los AGHO combinados por parejas frente a los microorganismos que ocasionan ISQ de forma más frecuente. El AGHO 1 fue el AGHO más potente en el ensayo previo, por lo que tras fijar su dosis, se combinó con el AGHO 2 y con el AGHO 3 a menores dosis que en el ensayo previo. De esta forma obtuvimos aquellas CMI con efecto bactericida del AGHO 2 y del AGHO 3 tras su combinación con AGHO1 frente a microorganismos Gram positivos.

Frente a los Gram negativos no presentaron efecto bactericida, pero se obtuvo dosis con efecto bacteriostático. Las dosis utilizadas en este ensayo

por parejas fueron menores que las que se utilizaron en el ensayo previo con los AGHO por separado. (Figura 4.4 y 5.3).

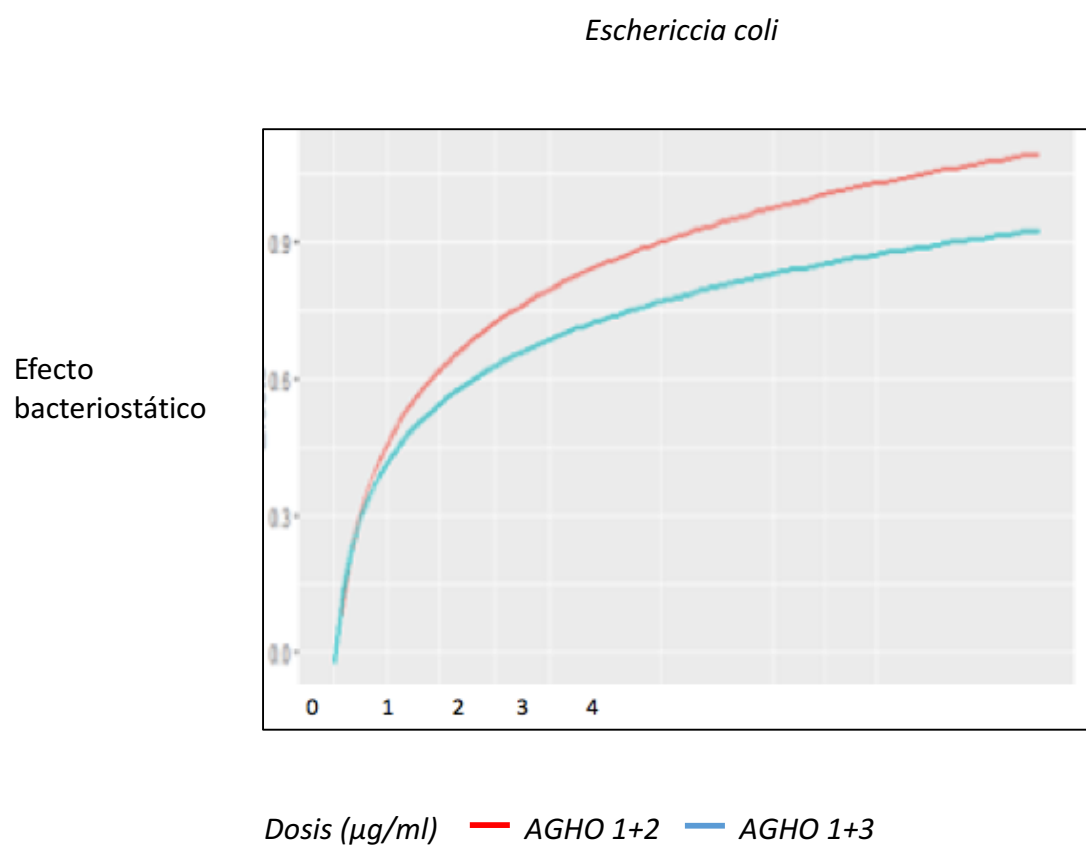
Figura 4.4: Actividad bactericida/bacteriostática de los AGHO combinados.



En esta figura observamos las diferentes cadenas de AGHO combinadas en parejas y organizadas por filas frente a los microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) y Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Se observa el crecimiento del microorganismo Gram positivo (punto blanco central del pocillo) hasta un determinado pocillo donde la combinación de AGHO ha llevado a cabo su efecto bactericida (CMI) sin observar el crecimiento del mismo (no se observa punto blanco central). El mismo procedimiento se realizó con los gérmenes Gram negativos, objetivando una inhibición del microorganismo.

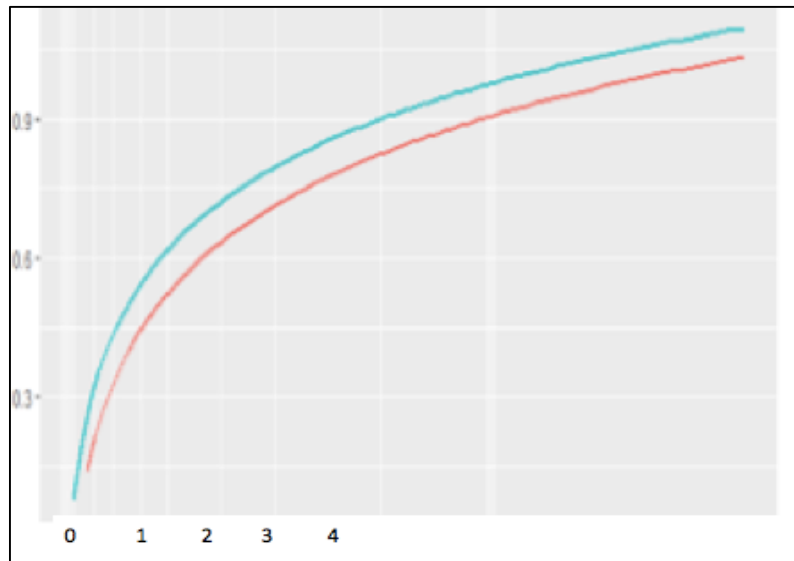
Así, el punto central blanco redujo su tamaño hasta finalmente mantenerlo, sin llegar a desaparecer.

Figura 5.3: Actividad bactericida/bacteriostática de la sinergia de ácidos grasos combinados.



Klebsiella pneumoniae

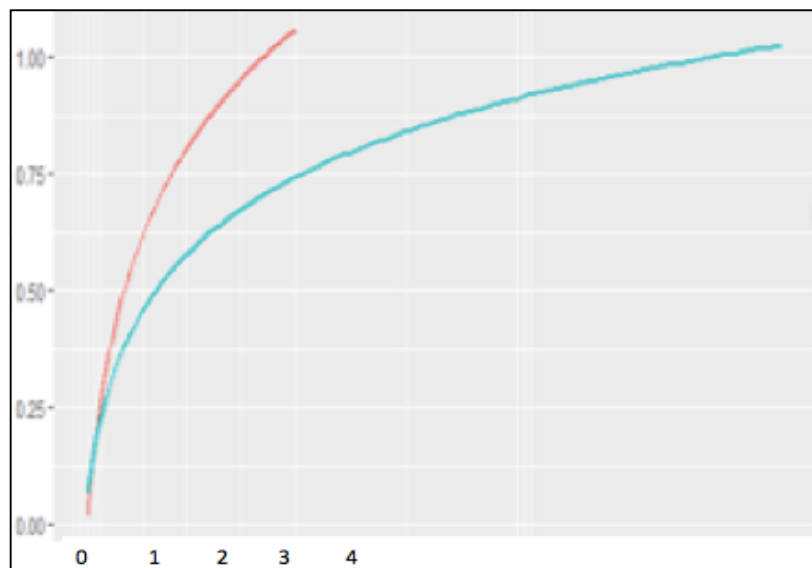
Efecto
bacteriostático



Dosis (µg/ml) — AGHO 1+2 — AGHO 1+3

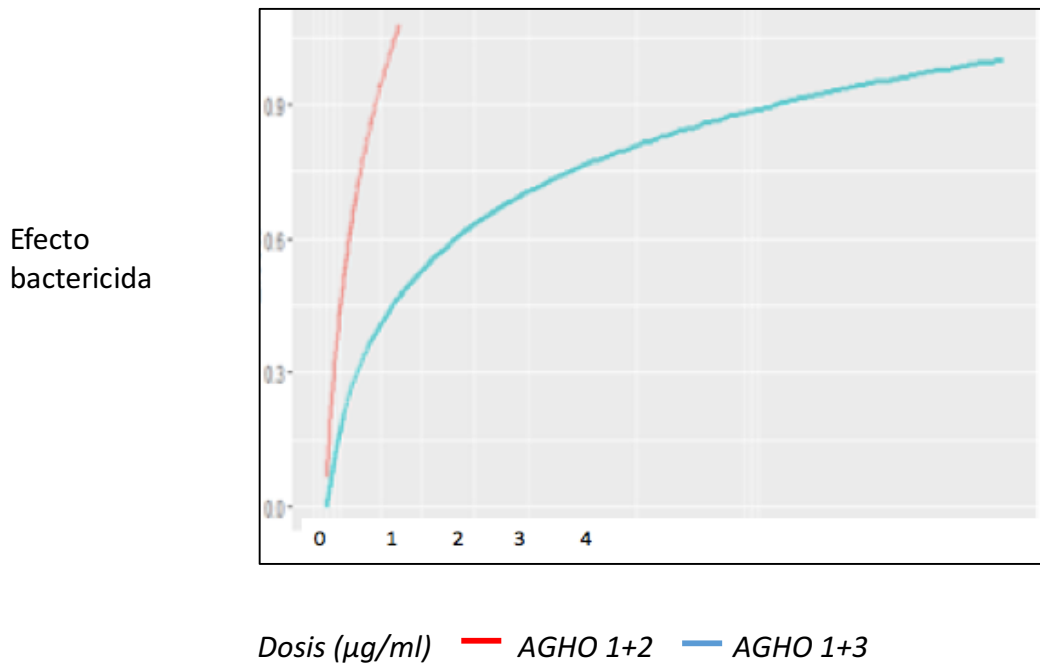
Staphylococcus epidermidis

Efecto
bactericida



Dosis (µg/ml) — AGHO 1+2 — AGHO 1+3

Staphylococcus aureus



En la figura 5.3 observamos cuatro gráficas con la actividad antimicrobiana de los tres AGHO, combinados por parejas, frente a los microorganismos que causan de forma más frecuente ISQ. En el eje de ordenadas se muestra el efecto antimicrobiano de los AGHO (efecto=1 corresponde a efecto bactericida para las dos gráficas de los dos gérmes Gram positivos así como efecto bacteriostático para las dos gráficas de los dos gérmes Gram negativos) y en el eje de abscisas se muestran las dosis utilizadas.

Para gérmes Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) la combinación del AGHO 1 y el AGHO 2 (línea roja) presenta un efecto bactericida a menores dosis (ordenada de la gráfica con valor de 1),

considerándose la combinación más potente y fijamos dicha dosis para su posterior combinación con AGHO 3. También obtuvimos dosis bacteriostáticas frente a gérmenes Gram negativos con ambas combinaciones de AGHO. Por tanto, podemos observar como la combinación de los AGHO combinados por parejas demostró un efecto bactericida frente a microorganismos Gram positivos. Sin embargo, no se alcanzaron concentraciones bactericidas pero si bacteriostáticas para los microorganismos Gram negativos.

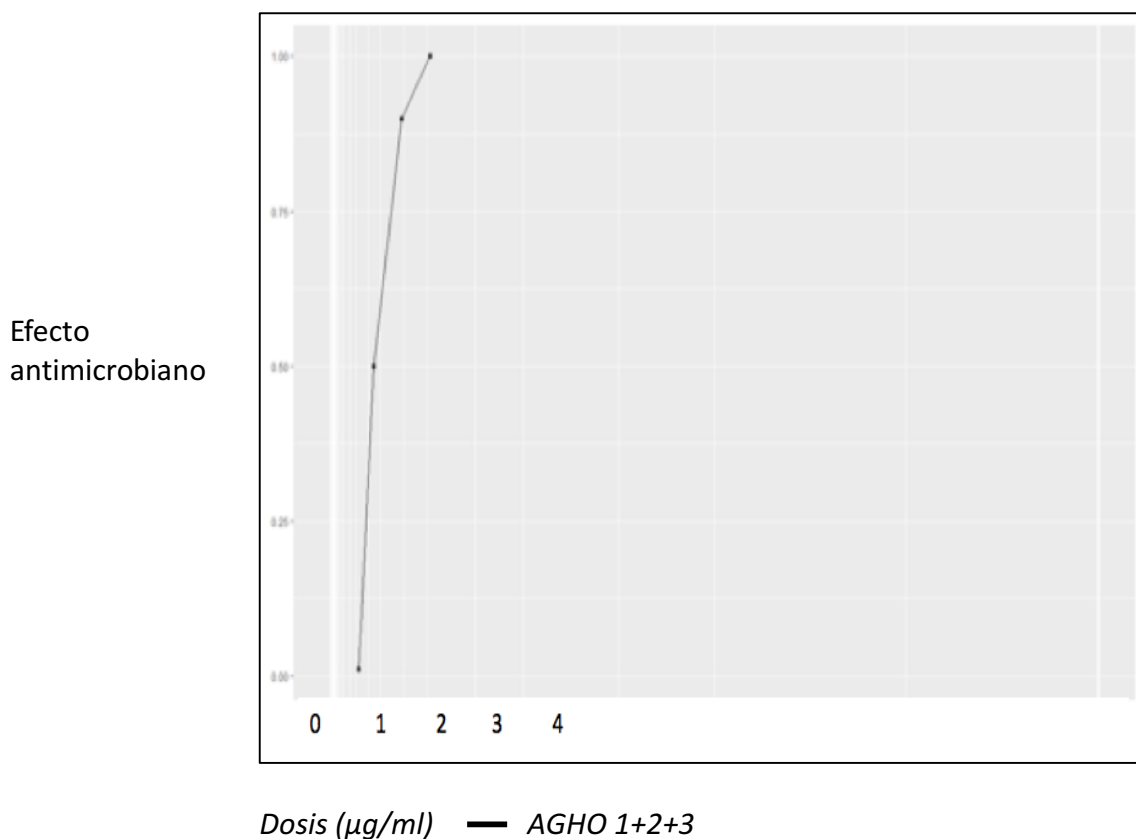
d) Cuarto ensayo

En el cuarto ensayo, gracias a las dosis obtenidas en el tercer ensayo, obtuvimos una CMI bactericida de los tres AGHO frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Sin embargo, para los microorganismos Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) se obtuvieron concentraciones bacteriostáticas (Figura 5.4).

Así, con la combinación de los tres AGHO, se obtuvo el mismo efecto bactericida frente a Gram positivos y bacteriostático en Gram negativos, utilizando una dosis mucho menor de cada uno de los AGHO de forma individualizada. Se mostró así el efecto sinérgico derivado de la combinación de estos AGHO, permitiendo así determinar la menor dosis necesaria de cada uno de ellos para lograr el efecto deseado.

De esta forma, se estableció la composición final del producto empleado en estudios posteriores, que fue aprobada por la AEMPS como producto sanitario y denominado con el nombre de PrevOmega.

Figura 5.4: Actividad antimicrobiana de la sinergia de los tres AGHO.



En la figura 5.4 se describe en el eje de ordenadas el efecto antimicrobiano de los AGHO y en el eje de abscisas las dosis de los AGHO.

Gracias a los ensayos previos obtuvimos las dosis de AGHO 1 y AGHO 2 más potente y en éste último ensayo hemos obtenido las dosis de AGHO 3, que junto a los otros AGHO constituyen el producto sanitario final con efecto

bactericida para microorganismos Gram positivos y bacteriostático para microorganismos Gram negativos.

5.3 Complicaciones postoperatorias

En la tabla 5.2 se detallan los hallazgos en relación a las complicaciones postoperatorias observadas en el grupo intervención (AGHO) y control (no AGHO). Solo se observaron diferencias significativas en la tasa de ISQ entre ambos grupos.

Ocho (15.7%) pacientes del grupo AGHO y 15 (28.8%) del grupo no AGHO presentaron algunas complicaciones en el postoperatorio temprano que se detallan en la Tabla 5.2 sin diferencias entre ambos grupos. Según la clasificación de Clavien Dindo, 23 (22.3%) pacientes desarrollaron morbilidad de grado I-II. Un paciente perteneciente al grupo no AGHO fue clasificado como morbilidad de grado III-a debido a un absceso intraabdominal junto al lecho de la colecistectomía que requirió la colocación de un catéter de drenaje bajo anestesia local. (Tabla 5.2).

Tabla 5.2: *Complicaciones postoperatorias.*

	Total n=103	AGHO n=51	No-AGHO n=52	Valor p
ISQ	12 (11.6%)	2 (3.8%)	10 (19.6%)	0.028
Hematoma	1 (1%)	1 (2%)	0	0.72
Seroma	5 (4.8%)	3 (5.8%)	2 (3.9%)	0.29
EOT	3 (2.9%)	1 (2%)	2 (3.8%)	0.6
Extrusión	-	-	-	-
Íleo	1 (1%)	1 (2%)	0	0.72
Absceso intraabdominal	1 (1%)	0	1(1.9%)	0.9
Clasificación Clavien Dindo				
Grado 0	79 (76.7%)	43 (84.4%)	36 (69.2%)	0.11
Grado I	19 (18.4%)	8 (15.6%)	11 (21.2%)	0.64
Grado II	4 (3.9%)	0	4 (7.7%)	0.13
Grado III-a	1 (1%)	0	1 (1.9%)	0.89

ISQ: infección del sitio quirúrgico; EOT: eventración del orificio del trocar.

5.4 ISQ

La tasa de ISQ en el trocar umbilical fue significativamente menor en el grupo AGHO en comparación con el grupo no AGHO (3.8% vs 19.6% respectivamente, $p= 0.028$) (Tabla 5.2). Los hallazgos sobre los cultivos microbiológicos de los hisopos 1 y 2 se muestran en la Tabla 5.3. En el grupo AGHO los 2 pacientes con cultivo positivo en el segundo hisopo no desarrollaron absceso o signos y síntomas de infección a nivel umbilical. Por el contrario, 4 de los 10 pacientes pertenecientes al grupo no AGHO con cultivo positivo en el segundo hisopo desarrollaron un absceso que necesitó drenaje y antibióticos. En los 6 pacientes restantes, 3 desarrollaron eritema, 2 edema localizado y 1 presentó ligero dolor en la herida sin requerir tratamiento adicional salvo analgesia. Tras el análisis univariante y multivariante (Tabla 5.4 y Figura 5.5) únicamente la administración de AGHO se asoció a un descenso estadísticamente significativo de las tasas de ISQ mientras que el sexo masculino se asoció a un aumento estadísticamente significativo de las tasas de ISQ. El aumento del número de factores de riesgo no se asoció a un aumento en las tasas de ISQ.

Tabla 5.3: Cultivo microbiológico de los hisopos antes y después del uso de las soluciones SSF o AGHO.

No-AGHO	Paciente	Hisopo 1	Hisopo 2	Signos o síntomas
Microorganismo	1	<i>Morganella morganii</i>	<i>Morganella morganii</i>	Eritema
	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Absceso
	3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Absceso
	4	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	Absceso
	5	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	Edema
	6	<i>Enterococcus faecium</i>	-	-
	7	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	Dolor
	8	<i>Enterococcus durans</i>	<i>Enterococcus durans</i>	Edema
	9	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	Eritema
	10	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	Absceso
	11	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	Eritema
AGHO				
Microorganismo	1	<i>Escherichia coli</i>	-	-
	2	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	-
	3	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-
	4	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	-
	5	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-

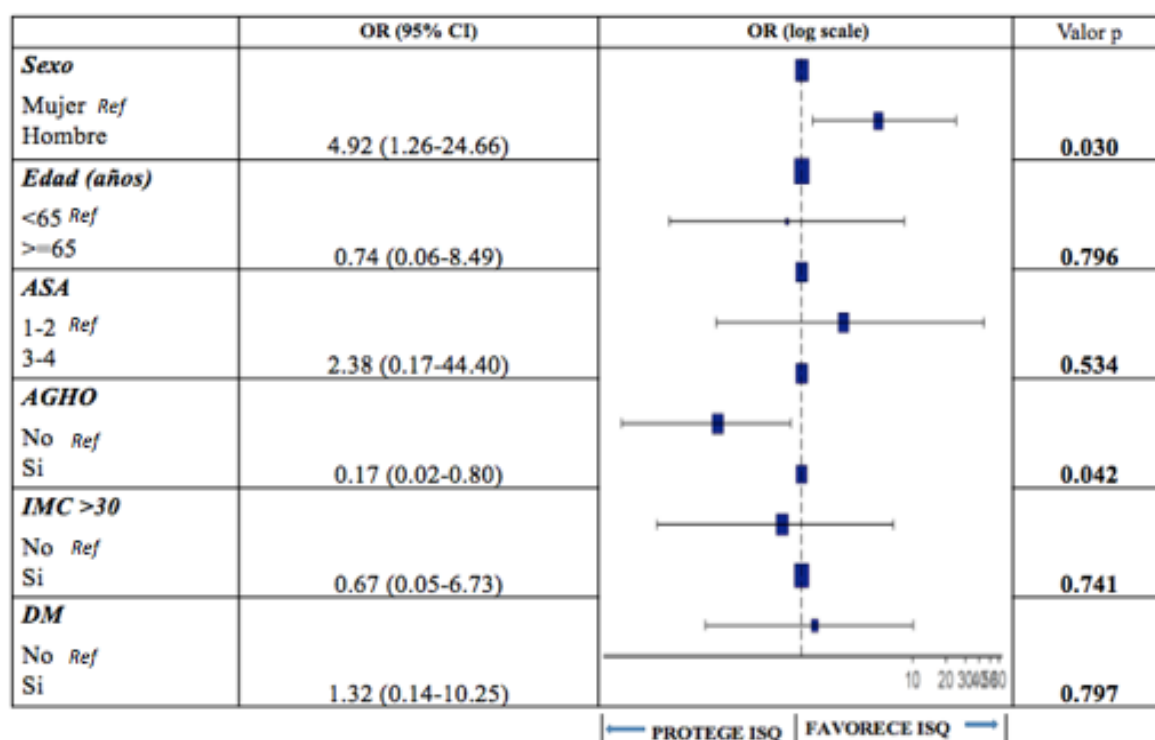
AGHO: Ácidos grasos hiperoxigenados. SSF: suero salino fisiológico.

Tabla 5.4: Análisis univariante para ISQ.

		ISQ		Valor p
		No (91)	Si (12)	
Edad	<65	68 (87.2)	10 (12.8)	0.517
	>=65	23 (92.0)	2 (8.0)	
Sexo	Hombre	32 (78.0)	9 (22.0)	0.015
	Mujer	59 (95.2)	3 (4.8)	
ASA	1-2	50 (92.6)	4 (7.4)	0.169
	3-4	41 (83.7)	8 (16.3)	
AGHO	Si	49 (96.1)	2 (3.9)	0.028
	No	42 (80.8)	10 (19.2)	
IMC >30	Si	50 (87.7)	7 (12.3)	0.824
	No	41(89.1)	5 (10.9)	
EPOC	Si	5(100)	0	0.993
	No	86(87.8)	12 (12.2)	
DM	Si	26 (83.9)	5 (16.1)	0.357
	No	65 (90.3)	7 (9.7)	
Factores de riesgo	1	44 (86.4)	6 (13.6)	0.493
	2	34 (88.2)	4 (11.8)	
	3	13 (86.7)	2 (13.3)	

IMC (índice de masa corporal), DM (diabetes mellitus), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ASA (American Standards Association).

Figura 5.5: Análisis multivariante para ISQ.



5.5 EOT.

Se detectó EOT en 3 pacientes, 1 (2%) paciente en el grupo AGHO, y 2 (3.8%) pacientes en el grupo no AGHO ($p = 0.6$). Dos de ellos fueron diagnosticados de EOT mediante pruebas de imagen tras la sospecha de eventración. Por otra parte, 2 de estos pacientes presentaban dos factores de riesgo (edad mayor de 65 años y DM, y edad mayor de 65 años e IMC >30) y el tercero sólo presentaba un factor de riesgo (IMC>30).

Los resultados del análisis univariante (tabla 5.5) no muestran diferencias estadísticamente significativas en la aparición de EOT asociada a ninguna de las variables estudiadas. Tampoco ninguna de las variables estudiadas se asoció a la aparición de EOT en el análisis multivariante.

Tabla 5.5: *Análisis univariante para EOT.*

		EOT		Valor p
		No (100)	Si (3)	
Edad	<65	76 (97.4)	2 (2.6)	0.712
	>=65	24 (96.0)	1 (4.0)	
Sexo	Hombre	39 (95.1)	2 (4.9)	0.358
	Mujer	61 (98.4)	1 (1.6)	
ASA	1-2	51 (94.4)	3 (5.6)	0.244
	3-4	49 (100.0)	0 (0.0)	
AGHO	Si	50 (98.0)	1 (2.0)	0.576
	No	50 (96.2)	2 (3.8)	
IMC >30	Si	56 (98.2)	1 (1.8)	0.452
	No	44(95.7)	2 (4.3)	
EPOC	Si	5(100)	0	0.996
	No	95 (96.9)	3 (3.1)	

DM		Si	31 (100.0)	0 (0.0)	
		No	69 (95.8)	3 (4.2)	0.996
Factores de riesgo		1	49 (98)	1 (2)	
		2	36 (94.7)	2 (5.3)	
		3	15 (100)	0 (0)	0.534

IMC (índice de masa corporal), DM (diabetes mellitus), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ASA (American Standards Association).

6.DISCUSIÓN

6.1 Actividad bactericida y bacteriostática de los AGHO *in vitro*.

La flora infectante depende del tipo de cirugía, predominando los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa-negativos*) en cirugía limpia y las bacterias de origen entérico en cirugía limpia-contaminada y contaminada (*Enterococcus spp.* y *Escherichia coli*)^{5,18-20}. Así, *Staphylococcus epidermidis*, bacteria coagulasa negativa y comensal de la piel y mucosas, puede producir infecciones graves y septicemias mediante la formación de biopelículas en dispositivos e implantes médicos⁹⁷⁻⁹⁹.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio *in vitro* nos muestran el efecto bactericida de la combinación de los tres AGHO frente a microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*). Hasta el momento, este es el primer estudio que muestra la actividad antibacteriana y sinérgica derivada de la combinación de diferentes AGHO frente a microorganismos que producen de forma más frecuente ISQ. En nuestro trabajo se muestra que los tres AGHO utilizados son bactericidas frente a *Staphylococcus epidermidis*, además de su acción bactericida frente a *Staphylococcus aureus* ya descrita previamente por otros^{48,100-102}

De esta forma, la acción bactericida derivada de la combinación de los AGHO frente a *Staphylococcus epidermidis* objetivada en nuestros resultados, podría formar parte de la estrategia preventiva de las ISQ, fundamentalmente tras la colocación de una prótesis a nivel umbilical, al tratarse de un material extraño.

En otro estudio *in vitro*⁴⁸ se investigaron los efectos antimicrobianos de seis ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) frente a *Propionobacterium acnes* y *Staphylococcus aureus*. Se comprobó que los LC-PUFAs inhibían el crecimiento bacteriano entre 32-1024 mg/L. En general, *Propionobacterium acnes* fue más susceptible a las acciones inhibitorias del crecimiento de los LC-PUFAs, pero estos compuestos fueron bactericidas sólo para *Staphylococcus aureus* en 15-30 minutos, lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio *in vitro* nos muestran el efecto bacteriostático de la combinación de los tres AGHO frente a microorganismos Gram – (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). En otro estudio⁴⁷ se evaluó la eficacia antimicrobiana *in vitro* de ocho ácidos grasos insaturados frente a *Bulkholderia cenocepacia* (bacilo Gram negativo), donde se demostró su efecto bacteriostático dependiendo de la concentración utilizada.

Otro estudio *in vitro*¹⁰³ que evaluó la acción de los AGHO (D-esfingosina, dihidroesfingosina y fitoesfingosina) sobre la estructura celular de *Eschericcia coli*, objetivó que la membrana celular permanecía íntegra, pero provocaba daños a nivel intracelular y con ello un efecto bacteriostático. Este estudio, demostró el efecto bactericida de los AGHO frente a *Staphylococcus aureus* (produciendo daño intra y extracelular y consecuentemente la lisis celular) y efecto bacteriostático frente a *Eschericcia coli* (daños intracelulares), al igual que lo observado en nuestro estudio.

En nuestra investigación, además de observar y demostrar su acción antimicrobiana, hemos podido objetivar un efecto sinérgico con la combinación de los tres AGHO, utilizando dosis menores, pudiendo reducir hasta 20 veces la dosis de alguno de los AGHO componentes con respecto a los estudios *in vitro* iniciales. Se ha descrito en la literatura el efecto bactericida y bacteriostático de determinados AGHO ante algún microorganismo concreto y de forma aislada, pero no se ha estudiado su efecto sinérgico, frente aquellos microorganismos que producen ISQ de forma más frecuente, así como su utilización de forma preventiva frente a la ISQ.

El efecto de sinergia ha sido descrito por otros autores como resultado del uso conjunto de los AGHO con otros productos^{48,104,105}, pero no derivado de

la combinación exclusiva de los AGHO. En el estudio previamente citado⁴⁸ se detectaron interacciones sinérgicas en las combinaciones de peróxido de benzoilo con LC-PUFAs y de neomicina con LC-PUFAs (frecuentemente empleados para el acné) contra *Staphylococcus aureus*, sin que ninguno de los LC-PUFAs antagonizara el efecto tópico antimicrobiano del tratamiento previo. En otro estudio¹⁰⁴, se analizó la combinación de la curcumina (agente quimioterápico) junto a los LC-PUFAs, demostrando los efectos sinérgicos antiinflamatorios y frente al estrés oxidativo derivado de su acción conjunta.

Adicionalmente, se ha objetivado que los AGHO, además de sus múltiples funciones, desempeñan un efecto barrera frente a la infección. Se ha descrito también su capacidad para inhibir o interrumpir la formación de biopelículas microbianas (antibiofilm) de gérmenes como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* entre otros, lo que podría prevenir el desarrollo de ISQ⁴⁹. Así, en un estudio¹⁰⁶ que evaluó la expresión de genes para restaurar la barrera epidérmica y mejorar la hidratación de la piel, observaron que el di-Linoleato/Oleato de isosorbida, obtenido a través de la esterificación de ácidos grasos, mejora la hidratación de la piel y la función de la barrera epidérmica.

También, en otro estudio¹⁰⁷, donde se estudió el efecto de los AGHO sobre la pared y la membrana bacteriana se observó una notable actividad antibiofilm

contra *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, que fue capaz tanto de prevenir la formación de biofilms como de erradicar los biofilms maduros de estas bacterias.

6.2 Efecto clínico de los AGHO sobre la ISQ

Los AGHO utilizados como monoterapia o en combinación con otros agentes han mostrado efectos antimicrobianos¹⁰⁸⁻¹¹², sin embargo su uso para la prevención o el tratamiento de las ISQ apenas ha sido estudiado hasta ahora.

La acción de los AGHO también ha sido evaluada en otros estudios además de los estudios *in vitro*. En dos estudios^{113,114} (prospectivo y serie de casos) que analizaron la colocación de injertos de piel intacta de pescado rica en AGHO, se demostró que su aplicación acelera la cicatrización de heridas complejas en pie diabético así como una reepitelización completa en quemaduras de espesor parcial con efecto analgésico en tiempo relativamente corto, sin efectos adversos descritos e incidencia de infección cero, mostrando que se tratan de productos seguros para su aplicación en heridas.

Nuestro ensayo clínico ha demostrado que la administración tópica de la solución AGHO en el puerto umbilical disminuyó las tasas de ISQ tras colecistectomía laparoscópica en pacientes con factores de riesgo para ISQ y

EOT. Éste es el primer ensayo controlado y aleatorizado, que ha evaluado el efecto preventivo de la aplicación tópica de AGHO sobre la ISQ a nivel umbilical tras su cierre con prótesis.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo⁴ se comparó la utilización de una prótesis de polipropileno bilaminar V-Patch recubierta con AGHO Omega 3 versus la rafia con sutura irreabsorbible para el cierre del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica. Ninguno de los pacientes tratados con la prótesis recubierta de AGHO Omega 3 desarrolló ISQ, mientras que los pacientes a los que se realizó sólo la rafia mostraron una tasa de ISQ del 8,5%. En este estudio previo no se realizaron cultivos microbiológico con hisopos, lo que podría explicar las tasas más bajas de ISQ que las encontradas en el presente estudio. Hay que destacar que ni los pacientes tratados con la prótesis de polipropileno recubierta con AGHO en ese estudio ni los pacientes tratados con la prótesis de polipropileno más aplicación tópica de la solución AGHO en el presente estudio desarrollaron abscesos o signos o síntomas de infección a nivel umbilical.

Dos estudios no aleatorizados evaluaron el efecto de la prótesis V-Patch recubierta de AGHO sobre las ISQ en el tratamiento de hernias umbilicales, epigástricas e incisionales. Mientras que en uno de los estudios se obtuvo una tasa de ISQ baja (1,9%), lo que apoya el efecto de los AGHO en la

prevención de las ISQ⁴², en el otro estudio, donde la prótesis se colocó por vía preperitoneal, la tasa de ISQ fue mayor (7,7%)¹¹⁵. En este último estudio, una cuarta parte de las ISQ se produjeron después del cuarto mes postoperatorio, y un elevado porcentaje requirió la retirada de la prótesis.

En el grupo no-AGHO de nuestro estudio, la tasa de negativización del hisopo 2 fue notablemente inferior a la observada en el grupo con AGHO. Además, todos los pacientes que requirieron drenaje y tratamiento antibiótico pertenecían al grupo no-AGHO. Se ha descrito la capacidad de los AGHO para inhibir o interrumpir la formación de biofilms microbianos (antibiofilm) de gérmenes como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* entre otros, lo que podría prevenir el desarrollo de ISQ^{49,109,116}. Esto podría explicar por qué los 2 pacientes pertenecientes al grupo AGHO con cultivo microbiológico positivo en el hisopo 2 no desarrollaron abscesos ni signos o síntomas de infección a nivel umbilical. Sin embargo, los pacientes del grupo no-AGHO con cultivo microbiológico positivo en el hisopo 2, sí presentaron absceso, eritema o dolor.

La aplicación de un elemento natural, ampliamente extendido en la naturaleza, y accesible para todos, como son los AGHO, podría modificar los sistemas de tratamiento y prevención de las ISQ, incluyéndose y extendiéndose como medida para mejorar la seguridad del paciente

quirúrgico, mediante una intervención sencilla, sin efectos adversos, y sin incrementar el coste del proceso.

6.3 Efecto clínico de otros compuestos sobre la ISQ

Son múltiples las medidas que han tratado de aplicarse hasta el día de hoy para la prevención y disminución de la ISQ, basadas principalmente en compuestos químicos^{5,8,15-17} como la aplicación pre o intraoperatoria de antisépticos o la administración profiláctica de antibióticos.

6.3.1 Efecto clínico de los antisépticos locales sobre la ISQ

Actualmente disponemos de una gran variedad de productos para realizar la desinfección de la piel, pero el CDC⁸ recomienda la utilización de un antiséptico con alcohol como la clorhexidina o la povidona yodada.

En un meta-análisis²⁸, donde se evaluó la aplicación de clorhexidina alcohólica versus povidona yodada acuosa, la clorhexidina redujo tanto la incidencia de ISQ (RR 0,70) como la colonización bacteriana de la piel (RR 0,45). En otro meta-análisis³⁰, donde analizaron la incidencia de ISQ postoperatoria tras la aplicación de clorhexidina alcohólica versus povidona yodada, se observó que la clorhexidina fue superior a la povidona yodada en

la prevención de las ISQ postoperatorias, especialmente para la cirugía limpia-contaminada.

En nuestro estudio, la antisepsia cutánea se realizó con povidona yodada ya que al redactar el proyecto con el protocolo de actuación, la povidona yodada era el antiséptico de elección empleado en nuestro centro.

En otro estudio³⁹ en el que se utilizaron materiales de sutura recubiertos de triclosán (antibacteriano y fungicida) se observó que la impregnación de la sutura puede disminuir las ISQ en pacientes sometidos a una laparotomía para procedimientos vasculares generales y abdominales. Otro estudio¹¹⁷ demostró que las suturas recubiertas de triclosán reducían significativamente el riesgo de ISQ en comparación con las suturas estándar. Estas pruebas de calidad moderada recomiendan el uso de suturas recubiertas de triclosán para reducir el riesgo de ISQ, especialmente en procedimientos quirúrgicos limpios y contaminados. Todo ello se corroboró posteriormente en un ensayo clínico y un metaanálisis¹¹⁸ donde mostraron que el uso de suturas antimicrobianas con triclosán redujo la incidencia de ISQ después de una cirugía limpia, limpia-contaminada y contaminada. Así, otro reciente meta-análisis¹¹⁹, que evaluó la eficacia de las suturas recubiertas de triclosán en el cierre de la fascia abdominal para prevenir las ISQ postoperatorias, observó que su utilización redujo la incidencia de las ISQ tras la cirugía programada del cáncer colorrectal. Sin embargo^{120,121} se han

descrito múltiples efectos adversos derivados de los metabolitos químicos del triclosán, desde alteraciones endocrinas o en el sistema reproductivo hasta carcinogénesis.

Otro estudio⁴⁰ evaluó la efectividad del recubrimiento de catéteres o dispositivos con agentes antimicrobianos o antibióticos como la clorhexidina-sulfadiazina o minociclina-rifampicina para reducir las tasas de ISQ, evidenciando una reducción en las tasas de ISQ relacionadas con la colonización del catéter.

Como ya se ha discutido previamente, en nuestro estudio se objetivó que los AGHO utilizados a nivel de la herida umbilical tras colecistectomía laparoscópica en pacientes con factores de riesgo permiten una reducción de la incidencia de ISQ en cirugía limpia contaminada.

6.3.2 Efecto clínico de los antibióticos sobre la ISQ

En un estudio de cohorte retrospectivo¹²² donde se estudió la incidencia, la microbiología y aquellos factores de riesgo asociados a la ISQ en pacientes sometidos a cirugía abdominal, se recomendaba adaptar el protocolo profiláctico antibiótico a aquellos organismos comúnmente aislados en los pacientes con mayor riesgo de ISQ.

Un estudio¹²³ evaluó el papel de la profilaxis antibiótica para la prevención de complicaciones infecciosas tras colecistectomía laparoscópica programada, observando que el uso de antibióticos profilácticos en el momento de la inducción tiene la ventaja clínicamente demostrada de reducir las complicaciones infecciosas postoperatorias. En dos revisiones sistemáticas^{124,125} se evidenció que el uso de antibióticos perioperatorios en la colecistectomía laparoscópica era eficaz en pacientes de bajo riesgo, disminuyendo la incidencia de ISQ, infecciones a distancia e infecciones generales. Así, en un ensayo controlado aleatorizado¹²⁶ sobre el papel de los antibióticos profilácticos en la colecistectomía laparoscópica de bajo riesgo se observó que la administración de antibióticos profilácticos perioperatoria debe recomendarse como acción preventiva para las complicaciones infecciosas postoperatorias y reducir costes médicos. Sin embargo¹²⁷ otros autores no apoyan el uso profiláctico rutinario de antibióticos en la colecistectomía laparoscópica programada debido a la baja incidencia de ISQ.

Es una actuación frecuente el mantenimiento de la profilaxis antibiótica varias dosis postoperatorias o incluso días tras la cirugía. Sin embargo, en una revisión sistemática¹²⁸ no se identificaron pruebas concluyentes de que el mantenimiento postoperatorio de la profilaxis antibiótica aporte algún beneficio sobre su interrupción. Así, cuando se llevan a cabo las normas de buenas prácticas frente a la ISQ, el mantenimiento antibiótico postoperatorio no produce ningún beneficio adicional en la disminución de las tasas de ISQ.

6.4 Efecto clínico de los AGHO sobre la EOT

En el presente estudio, la aplicación tópica de AGHO a nivel umbilical no disminuyó las tasas de EOT en el seguimiento a corto plazo y ninguno de los 3 pacientes con EOT presentaba ISQ asociada. En un estudio previo⁴ en el que se comparó el cierre con sutura versus la colocación de prótesis a nivel umbilical, se observó una disminución significativa de la tasa de EOT tras la colocación de la prótesis. Es interesante observar que la tasa de EOT en ambos grupos de pacientes del presente estudio fue similar a la obtenida en aquellos pacientes que fueron tratados con prótesis recubiertas de AGHO en el estudio mencionado⁴. Este hecho hace pensar que el desarrollo de la EOT está más relacionado con la técnica quirúrgica de colocación de la prótesis que con su composición. Esta suposición vendría apoyada por los hallazgos

de un ensayo clínico¹²⁹ donde compararon la utilización de prótesis de polipropileno versus herniorrafia para el tratamiento de las hernias umbilicales en 200 pacientes adultos con una hernia umbilical primaria, donde se observó una tasa de recidiva herniaria mayor tras la reparación con sutura (11%) que tras la reparación con malla (1%), disminuyendo de forma significativa la recidiva herniaria.

Con posterioridad, un metaanálisis¹³⁰, que incluyó 12 ensayos clínicos, demostró que el refuerzo profiláctico con prótesis no compuesta, era eficaz para prevenir la hernia incisional tras cirugía abdominal, concluyendo que debía recomendarse de forma rutinaria en pacientes de alto riesgo para EOT. En conjunto, estos resultados sugieren que, o bien la administración tópica de AGHO no es lo suficientemente importante como para disminuir significativamente las tasas de EOT en el seguimiento a corto plazo, o bien se necesita un seguimiento más largo para detectar un posible beneficio adicional de los AGHO en la prevención de la EOT. Además, podría ser necesario aumentar el tamaño de muestra para evaluar la tasa de EOT como objetivo principal.

6.5 Efecto clínico de los AGHO sobre la aparición de seroma, hematoma y extrusión protésica.

En nuestro estudio, la aplicación de AGHO a nivel del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica en pacientes con factores de riesgo para ISQ y EOT no influyó en el desarrollo de hematoma y seroma postquirúrgico. De la misma forma, en otro estudio⁴ donde se colocó una prótesis con AGHO a nivel umbilical tras colecistectomía laparoscópica versus rafia umbilical no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la tasa de seroma y hematoma postquirúrgico entre ambos grupos.

No se ha observado ningún caso de extrusión protésica en los grupos de nuestro estudio. Dos estudios no aleatorizados^{42,115} evaluaron el efecto de la prótesis V-Patch recubierta de AGHO sobre las ISQ en el tratamiento de las hernias umbilicales, epigástricas y hernias incisionales. En el primer estudio una cuarta parte de las ISQ tuvo lugar después del cuarto mes de la operación, lo que a menudo requirió la retirada de la malla. En el segundo estudio, se evidenciaron infecciones tardías y consecuente extrusión protésica con retirada de las prótesis en 4 casos. Sin embargo, en otro estudio⁴ no se objetivó ninguna extrusión protésica ni consecuente retirada de la prótesis, siendo concordante con los resultados de nuestro estudio y mostrando así la seguridad de su aplicación ante la ausencia de complicaciones locales^{109,110,113}.

6.6 Asociación de otras comorbilidades con una mayor tasa de ISQ.

Tras el análisis realizado, donde valoramos si la asociación de más de un factor de riesgo aumenta el riesgo de desarrollar ISQ, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en otros estudios^{12,14} se describe que la presencia de varios factores de riesgo aumenta el riesgo de padecer ISQ. En una revisión sistemática y un ensayo clínico^{131,132} se evaluó la relación entre el aumento del número de comorbilidades y su relación con el aumento de tasas de las ISQ, detectando una asociación estadísticamente significativa entre el aumento del número de comorbilidades y las ISQ.

En nuestro estudio, el sexo masculino se comportó como factor de riesgo para el desarrollo de ISQ, asociándose a una mayor tasa de ISQ de forma estadísticamente significativa. En otro estudio¹³³ cuyo objetivo fue determinar la incidencia e identificar los factores de riesgo de las ISQ en pacientes sometidos a cirugía por tumores espinales, el sexo masculino fue predictor independiente de ISQ. Del mismo modo, en otro estudio¹³⁴ donde analizaron los factores asociados a la ISQ tras cirugía hepatobiliar y pancreática, el sexo masculino fue un factor de riesgo para todos los tipos de cirugía hepatobiliar y pancreática en el análisis univariante y multivariante.

Así, en otro estudio de cohorte prospectivo¹²², la tasa de ISQ fue significativamente menor en las mujeres, siendo el sexo masculino un factor

asociado a mayor riesgo de ISQ. Como posibles condicionantes se han postulado el diferente grosor cutáneo, sebo y pH de la piel que favorece en el hombre el desarrollo de ISQ. Por lo anteriormente expuesto, parece que el sexo masculino es un factor predisponente para ISQ independientemente del tipo de cirugía.

En un metanálisis¹⁴, se mostró que la obesidad (IMC >30), DM, sexo masculino así como la clasificación ASA >3 constituían factores de riesgo significativos para el desarrollo de ISQ. Así, otros factores como la edad mayor a 65 años, la presencia de EPOC, el hábito tabáquico, uso de corticoides son también factores de riesgo de ISQ y EOT reportados en otros estudios^{12,14,18,132} aunque los resultados de nuestro estudio no lo han corroborado.

6.7.- Limitaciones y fortalezas del estudio.

La principal limitación de este estudio estriba, en que el tamaño de muestra fue calculado para evaluar la tasa de ISQ (objetivo principal), y probablemente fue insuficiente para detectar diferencias en la aparición de EOT (objetivo secundario).

Por otra parte, hemos estudiado y objetivado el beneficio de la aplicación de los AGHO sobre las ISQ en pacientes con factores de riesgo. Sería interesante su estudio en pacientes sin factores de riesgo.

En nuestra opinión, una fortaleza importante de este estudio es que combina el estudio de la actividad antimicrobiana de los AGHO frente a los microorganismos que producen de forma más frecuente ISQ *in vitro* con el efecto clínico evaluado mediante un ensayo clínico aleatorizado. Otra fortaleza a destacar es la realización del ensayo clínico mediante la utilización del cultivo de los hisopos, obtenidos antes y después de la intervención mediante la solución AGHO. Gracias a ellos hemos podido realizar un estudio de los microorganismos causantes de las ISQ del estudio así como establecer sobre cuáles de ellos pueden desempeñar un efecto bactericida y bacteriostático los AGHO utilizados.

7. CONCLUSIONES

1. La administración de AGHO en la herida del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica en pacientes con factores de riesgo de ISQ y EOT disminuyó significativamente la tasa de ISQ.
2. La administración de AGHO en la herida del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica en pacientes con factores de riesgo de ISQ y EOT no disminuyó la tasa de EOT.
3. El sexo masculino se asoció a una tasa superior de ISQ estadísticamente significativa en la herida del trocar umbilical tras colecistectomía laparoscópica.
4. Los AGHO desempeñan una acción bactericida frente a gérmenes Gram positivos como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*.
5. Los AGHO desempeñan una acción bacteriostática frente a gérmenes Gram negativos como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
6. La combinación de los tres AGHO confiere una actividad antimicrobiana y sinérgica frente a microorganismos que producen ISQ de forma más frecuente.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kirby JP, Mazuski JE. Prevention of surgical site infection. Surg Clin North Am. 2009;89(2):365–389
- 2.- Tomioka K, Murakami M, Fujimori A et al. Risk factors for transumbilical wound complications in laparoscopic gastric and colorectal surgery. In Vivo. 2017;31(5): 943–948.
- 3.- Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2014;35(S2):S66–88.
- 4.- Armañanzas L, Ruiz-Tovar J, Arroyo A, García-Peche P, Armañanzas E, Díez M, et al. Prophylactic mesh vs suture in the closure of the umbilical trocar site after laparoscopic cholecystectomy in high-risk patients for incisional hernia. A randomized clinical trial. J Am Coll Surg [Internet]. 2014;218(5):960–968.
- 5.- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Surg Infect (Larchmt). 2013;14(1): 80-89.
- 6.- Maicas VT, Rochina JJ. Linoleic acid emulsion on the peri-lesion skin of venal ulcers. Action and cicatrizant effect. Corpus study. Rev Enferm. 2008;31(4):26–32.

- 7.- Bowler PG, Jones SA, Walker M et al. Microbicidal properties of a silver-containing hydrofiber dressing against a variety of burn wound pathogens. *J Burn Care Rehabil.* 2004;25(2):192–196.
- 8.- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al. Guideline for prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999;27(2):97–132.
- 9.- Niederstätter IM, Schiefer JL, Fuchs PC. Surgical strategies to promote cutaneous healing. *Med Sci (Basel).* 2021;9(2):45.
- 10.- Waltz PK, Zuckerbraun BS. Surgical site infections and associated operative characteristics. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(4):447–450.
- 11.- Leaper D, Ousey K. Evidence update on prevention of surgical site infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(2):158–163.
- 12.- Mueck KM, Kao LS. Patients at high-risk for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(4):440–446.
- 13.- Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surg Clin North Am.* 2014; 94(6):1245–1264.
- 14.- Xu Z, Qu H, Kanani G, Guo Z, Ren Y, Chen X. Update on risk factors of surgical site infection in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(12):2147–2156.

- 15.- Liu Z, Dumville JC, Norman G, Westby MJ, Blazeby J, McFarlane E, et al. Intraoperative interventions for preventing surgical site infection: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Libr.* 2018;2018(2).
- 16.- Papadakis M. Wound irrigation for preventing surgical site infections. *World J Methodol.* 2021;11(4):222–227.
- 17.- Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, 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(12).
- 18.- Carvalho RLR de, Campos CC, Franco LM de C, Rocha ADM, Ercole FF. Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017; 25(0).
- 19.- Múñez E, Ramos A, Espejo TÁ de, Vaqué J, Sánchez-Payá J, Pastor V, et al. Microbiología de las infecciones del sitio quirúrgico en pacientes intervenidos del tracto digestivo. *Cir Esp.* 2011;89(9):606–612.
- 20.- Badia Pérez J, Guirao Garriga X. Infecciones quirúrgicas. En: *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.* Madrid: Arán; 2016.
- 21.- Diallo OO, Baron SA, Abat C, Colson P, Chaudet H, Rolain J-M. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23:430–438.

- 22.- Alverdy, J. C., Hyman, N., & Gilbert, J. (2020). Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3): 38-43.
- 23.- Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM, Hudson T, et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Libr [Internet]*. 2017;
- 24.- Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784–791.
- 25.- Guzman-Pruneda FA, Husain SG, Jones CD, Beal EW, Porter E, Grove M, et al. Compliance with preoperative care measures reduces surgical site infection after colorectal operation: Guzman-Pruneda et al. *J Surg Oncol*. 2019;119(4):497–502.
- 26.- Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD004985.
- 27.- Moola S, Lockwood C. The effectiveness of strategies for the management and/or prevention of hypothermia within the adult perioperative environment: systematic review. *JB I Database System Rev Implement Rep*. 2010;8(19):752–792.
- 28.- Privitera GP, Costa AL, Brusafferro S, Chirletti P, Crosasso P, Massimetti G, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine versus iodine for the prevention

of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017;45(2):180–189.

29.- Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD003949.

30.- Chen S, Chen JW, Guo B, Xu CC. Preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine for the prevention of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2020;44(5):1412–1424.

31.- Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, Martin S, Cahill AG, Odibo AO, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(7):647–655.

32.- Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1(S1): S51-61.

33.- Zhao X, Zhang L, Brackett A, Dai F, Xu J, Meng L. Hemodynamic management and surgical site infection: Network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2020;67(110021):110021.

34.- Badia JM, Rubio Pérez I, Manuel A, Membrilla E, Ruiz-Tovar J, Muñoz-Casares C, et al. Surgical site infection prevention measures in general surgery: Position statement by the surgical infections division of the Spanish association of surgery. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2020;98(4):187–203.

- 35.- Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American college of surgeons and surgical infection society: Surgical site infection guidelines, 2016 update. *J Am Coll Surg*. 2017;224(1):59–74.
- 36.- Del Toro López MD, Arias Díaz J, Balibrea JM, Benito N, Canut Blasco A, Esteve E, et al. Executive summary of the Consensus Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. 2021;39(1):29–40.
- 37.- Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):41–47.
- 38.- Norman G, Atkinson RA, Smith TA, et al. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10 (10): CD012234.
- 39.- Justinger C, Slotta JE, Ningel S et al. Surgical-site infection after abdominal wall closure with triclosan-impregnated polydioxanone sutures: results of a randomized clinical pathway facilitated trial (NCT00998907). *Surgery*. 2013;154(3):589–595.
- 40.- Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA et al. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD007878

- 41.- Minar E, Schillinger M. Innovative technologies for SFA occlusions: drug coated balloons in SFA lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(4):481–486.
- 42.- Keating JJ, Kennedy GT, Datta J et al. Outcomes of 157 V-patchTM implants in the repair of umbilical, epigastric, and incisional hernias. *Am Surg*. 2016;82(1):6–10.
- 43.- Tang Y, Zhang MJ, Hellmann J, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Proresolution therapy for the treatment of delayed healing of diabetic wounds. *Diabetes*. 2013;62(2):618–627.
- 44.- Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2(S2): S159-170.
- 45.- Hung AM, Booker C, Ellis CD, Siew ED, Graves AJ, Shintani A, et al. Omega-3 fatty acids inhibit the up-regulation of endothelial chemokines in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):266–274.
- 46.- Bergsson G, Arnfinnsson J, Steingrímsson O, Thormar H. In vitro killing of *Candida albicans* by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(11):3209–3212.
- 47.- Mil-Homens D, Bernardes N, Fialho AM. The antibacterial properties of docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant

pathogen *Burkholderia cenocepacia*. FEMS Microbiol Lett. 2012;328(1):61–69.

48.- Desbois AP, Lawlor KC. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. Mar Drugs. 2013;11(11):4544–4557.

49.- Kumar P, Lee J-H, Beyenal H, Lee J. Fatty acids as antibiofilm and antivirulence agents. Trends Microbiol. 2020; 28(9): 753–768.

50.- Crist DW, Gadacz TR. Complications of Laparoscopic surgery. Sur Clin North Am. 1993;73: 265-289.

51.- Fear RE. Laparoscopy: a valuable aid in gynecologic diagnosis. Obstet Gynecol.1968;31: 297-309.

52.- Comajuncosas J, Vallverdú H, Orbeal R, et al. Eventración de los orificios de los trocares en cirugía laparoscópica. Cir Esp. 2011; 89: 72-76.

53.- Rabinerson D, Avrech O, Neri A, et al. Incisional hernias after laparoscopy. Obstet Gynecol Surv. 1997;52: 701-703.

54.- Pereira JA, Pera M, Grande L. Incidence of incisional hernia after open and laparoscopic colorectal cancer resection. Cir Esp (Engl Ed). 2013;91(1):44–49.

55.- Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, et al. Trocar site hernia. Arch Surg 2004; 139: 1248-1256.

56.- Comajuncosas J, Hermoso J, Gris P, Jimeno J, Orbeal R, Vallverdú H, et al. Risk factors for umbilical trocar site incisional hernia in laparoscopic

cholecystectomy: a prospective 3-year follow-up study. *Am J Surg.* 2014;207(1):1–6.

57.- Hidalgo MP, Ferrero EH, Ortiz MA, Castillo JMF, Hidalgo AG. Incisional hernia in patients at risk: can it be prevented? *Hernia.* 2011;15(4):371–5.

58.- Velasco JM, Vallina VL, Bonomo SR, et al. Post laparoscopic small bowel obstruction: rethinking its management. *Surg Endosc.* 1998;12: 1043-1045.

59.- Cottam DR, Gorecki PJ, Curvelo M, et al. Preperitoneal herniation into a laparoscopic port site without a fascial defect. *Obes Surg.* 2002;12: 121-123.

60.- Duron JJ, Hay JM, Msika S, et al. Prevalence and mechanisms of small intestinal obstruction following laparoscopic abdominal surgery: a retrospective multicenter study. *Arch Surg.* 2000;135: 208-212.

61.- Cadeddu MO, Schalachta CM, Mamazza J, et al. Soft-tissue images: trocar site hernia after laparoscopic procedures. *Can J Surg.* 2002;45: 9-10.

62.- Sanz-López R, Martínez-Ramos C, Núñez-Peña JR, et al. Incisional hernias after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1999;13: 922-924.

63.- Lee JH, Kim W. Strangulated small bowel hernia through the port site: a case report. *World J Gastroenterol.* 2008;14: 6881-6883.

64.- Timmermans L, De Goede B, Eker HH. Meta-analysis of primary mesh augmentation as prophylactic measure to prevent incisional hernia. *Dig Surg.* 2013;30: 401-409.

65.- Sanford DE. An update on technical aspects of cholecystectomy. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):245–258.

- 66.- Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55–72.
- 67.- Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92(1):44–49.
- 68.- Feng X, Dong J. Surgical management for bile duct injury. *Biosci Trends.* 2017;11(4):399–405.
- 69.- Mishra PK, Saluja SS, Nayeem M, Sharma BC, Patil N. Bile duct injury- from injury to repair: An analysis of management and outcome. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 2):536–542.
- 70.- Tantia O, Jain M, Khanna S, Sen B. Iatrogenic biliary injury: 13,305 cholecystectomies experienced by a single surgical team over more than 13 years. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1077–1086.
- 71.- Wysocki AP. Population-based studies should not be used to justify a policy of routine cholangiography to prevent major bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 2017;41(1):82–89.
- 72.- Martin D, Uldry E, Demartines N, Halkic N. Bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: 11-year experience in a tertiary center. *Biosci Trends.* 2016;10(3):197–201.

- 73.- Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(2):62–84.
- 74.- Berci G, Hunter J, Morgenstern L, Arregui M, Brunt M, Carroll B, et al. Laparoscopic cholecystectomy: first, do no harm; second, take care of bile duct stones. *Surg Endosc.* 2013;27(4): 1051–1054.
- 75.- Tonolini M, Ierardi AM, Patella F, Carrafiello G. Early cross-sectional imaging following open and laparoscopic cholecystectomy: a primer for radiologists. *Insights Imaging.* 2018;9(6): 925–941.
- 76.- Targarona EM, Trías M. Patología de la vesícula biliar. En: Parrilla P, Iñando JI. *Cirugía AEC, Manual de la Asociación Española de Cirujanos.* Madrid: Panamericana; 2010.p.705-711.
- 77.- Kurinchi S, Sameer J, Marwan F, et al. Colecistectomía para la presunta discinesia vesicular (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
- 78.- Ravi S, Shimul A. Sistema Biliar. En: Townsend M, Beauchamp RD, Evers B, Mattox KL. *Sabiston Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna.* Barcelona: Elsevier Science; 2009.p.1547-1623.
- 79.- Sanford DE. An update on technical aspects of cholecystectomy. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2): 245–258.

- 80.- Ruiz Tovar J, Badia JM. Medidas de prevención de la infección del sitio quirúrgico en cirugía abdominal. Revisión crítica de la evidencia. Cir Esp. 2014;92(4):223–231.
- 81.- Sharma N, Garg PK, Hadke NS, et al. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy and risk factors for surgical site infection: a randomized controlled trial. Surg Infect (Larchmt). 2010; 11: 367-370.
- 82.- Paredes JP, Puñal JA. Colecistectomía laparoscópica. En: Targarona EM. Cirugía Endoscópica. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán; 2003.p. 239-252.
- 83.- Gundogdu RH, Oduncu M, Bozkirli BO, Yazicioglu MO, Akbaba S. Does thromboprophylaxis cause bleeding after laparoscopic cholecystectomy? Bratisl Lek Listy. 2017;118(3):156–159.
- 84.-Gudz IM, Tkachuk-Grygorchuk OO, Tkachuk OL. Hemostasiologic indices after laparoscopic cholecystectomy for an acute cholecystitis. Klin Khir. 2016;(1):38–40.
- 85.- Conrad C, Wakabayashi G, Asbun HJ, Dallemagne B, Demartines N, Diana M, et al. IRCAD recommendation on safe laparoscopic cholecystectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(11): 603–615.
- 86.- Biscione FM, Couto RC, Pedrosa TM, Neto MC. Comparison of the risk of surgical site infection after laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 1103-1106.

- 87.- National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-485
- 88.- Romy S, Eisenring M-C, Bettschart V, Petignat C, Francioli P, Troillet N. Laparoscope use and surgical site infections in digestive surgery. *Ann Surg.* 2008;247(4): 627–632.
- 89.- Varela JE, Wilson SE, Nguyen NT. Laparoscopic surgery significantly reduces surgical-site infections compared with open surgery. *Surg Endosc.* 2010;24(2): 270–276.
- 90.- Kulkarni N, Arulampalam T. Laparoscopic surgery reduces the incidence of surgical site infections compared to the open approach for colorectal procedures: a meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2020;24(10): 1017–1024.
- 91.- Moreno-Sanz, C., Picazo-Yeste, J. S., Manzanera-Díaz, M., Herrero-Bogajo, M. L., Cortina-Oliva, J., & Tadeo-Ruiz, G. (2008). Prevention of trocar site hernias: description of the safe port plug technique and preliminary results. *Surgical Innovation*, 15(2), 100–104.
- 92.- The Consort Statement. Koneka, 2018. Available at: <http://www.consort-statement.org/>
- 93.- Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia.* 2015;19(1): 1–24.

- 94.- Mayhew, D., Mendonca, V., & Murthy, B. V. S. (2019). A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*, 74(3), 373–379.
- 95.- Spiegel MR. Estadística. Apéndice VII: tabla de Números Aleatorios. Madrid: Mc Graw Hill;1970.p.349.
- 96.- Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004, 240, 205–213.
- 97.- Kleinschmidt S, Huygens F, Faoagali J, Rathnayake IU, Hafner LM. *Staphylococcus epidermidis* as a cause of bacteremia. *Future Microbiol.* 2015;10(11):1859–1879.
- 98.- Büttner H, Mack D, Rohde H. Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5: 14.
- 99.- Desbois AP, Mearns-Spragg A, Smith VJ. A fatty acid from the diatom *Phaeodactylum tricornutum* is antibacterial against diverse bacteria including multi-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Mar Biotechnol* (NY). 2009;11(1): 45–52.
- 100.- Shin SY, Bajpai VK, Kim HR, Kang SC. Antibacterial activity of bioconverted eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) against foodborne pathogenic bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2007;113(2): 233–236.

- 101.- Das UN. Arachidonic acid and other unsaturated fatty acids and some of their metabolites function as endogenous antimicrobial molecules: A review. *J Adv Res.* 2018;11: 57–66.
- 102.- Chanda W, Joseph TP, Guo X-F, Wang W-D, Liu M, Vuai MS, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids against microbial pathogens. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2018;19(4): 253–262.
- 103.- Fischer CL, Walters KS, Drake DR, Blanchette DR, Dawson DV, Brogden KA, et al. Sphingoid bases are taken up by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and induce ultrastructural damage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26(1): 36–44.
- 104.- Saw CLL, Huang Y, Kong A-N. Synergistic anti-inflammatory effects of low doses of curcumin in combination with polyunsaturated fatty acids: docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(3):421–430.
- 105.- Hadad N, Levy R. Combination of EPA with carotenoids and polyphenol synergistically attenuated the transformation of microglia to M1 phenotype via inhibition of NF- κ B. *Neuromolecular Med.* 2017;19(2–3):436–51.
- 106.- Bojanowski K, Swindell WR, Cantor S, Chaudhuri RK. Isosorbide Di-(linoleate/oleate) stimulates prodifferentiation gene expression to restore the epidermal barrier and improve skin hydration. *J Invest Dermatol.* 2021;141(6): 1416-1427.

- 107.- Liu J, Jiang J, Zong J, Li B, Pan T, Diao Y, et al. Antibacterial and anti-biofilm effects of fatty acids extract of dried *Lucilia sericata* larvae against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *Nat Prod Res.* 2021;35(10): 1702–1705
- 108.- Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrob Chemoter.* 2007;59(4): 587–590.
- 109.- Torra i Bou J-E, Rueda López J, Segovia Gómez T, Bermejo Martinez M. Topical administration of an hyperoxygenated fatty acid compound. Preventive and curative effects on pressure ulcer. *Rev Enferm.* 2003;26(1): 54–61.
- 110.- Brouwers H, Jónasdóttir HS, Kuipers ME, Kwekkeboom JC, Auger JL, Gonzalez-Torres M, et al. Anti-inflammatory and proresolving effects of the omega-6 polyunsaturated fatty acid adrenic acid. *J Immunol.* 2020;205(10): 2840–2849.
- 111.- Huang CB, George B, Ebersole JL. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. *Arch Oral Biol.* 2010;55(8): 555–560.
- 112.- Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients.* 2021;13(7): 2421.

- 113.- Woodrow T, Chant T, Chant H. Treatment of diabetic foot wounds with acellular fish skin graft rich in omega-3: a prospective evaluation. *J Wound Care*. 2019;28(2): 76–80.
- 114.- Alam K, Jeffery SLA. Acellular fish skin grafts for management of split thickness donor sites and partial thickness burns: A case series. *Mil Med*. 2019;184(Suppl 1): 16–20.
- 115.- Cheng D, Bonato L, Leinkram C. Infection and recurrence rates of the C-QUR V-Patch™ in ventral hernia repairs. *Hernia*. 2018;22(5): 767–772.
- 116.- Martinez JG, Waldon M, Huang Q, Alvarez S, Oren A, Sandoval N, et al. Membrane-targeted synergistic activity of docosahexaenoic acid and lysozyme against *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem J*. 2009;419(1):193–200.
- 117.- Ahmed I, Boulton AJ, Rizvi S, Carlos W, Dickenson E, Smith NA, et al. The use of triclosan-coated sutures to prevent surgical site infections: a systematic review and meta-analysis of the literature. *BMJ Open*. 2019;9(9): e029727.
- 118.- Daoud FC, Edmiston CE Jr, Leaper D. Meta-analysis of prevention of surgical site infections following incision closure with triclosan-coated sutures: robustness to new evidence. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(3):165–181.
- 119.- Miyoshi N, Fujino S, Nishimura J, Suzuki Y, Ueda M, Uemura M, et al. Effectiveness of triclosan-coated sutures compared with uncoated sutures in

preventing surgical site infection after abdominal wall closure in open/laparoscopic colorectal surgery. J Am Coll Surg. 2022;234(6):1147–1159.

120.- Liu M, Li N, Zhang Y, Zheng Z, Zhuo Y, Sun B, et al. Characterization of covalent protein modification by triclosan in vivo and *in vitro* via three-dimensional liquid chromatography-mass spectrometry: New insight into its adverse effects. Environ Int. 2020;136(105423):105423

121.- Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2017;20(8):447–469.

122.- Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, et al. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. Can J Surg. 2019;62(2):111–117.

123.- Sajid MS, Bovis J, Rehman S, Singh KK. Prophylactic antibiotics at the time of elective cholecystectomy are effective in reducing the post-operative infective complications: a systematic review and meta-analysis. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018; 3:22

124.- Yang J, Gong S, Lu T, Tian H, Jing W, Liu Y, et al. Reduction of risk of infection during elective laparoscopic cholecystectomy using prophylactic antibiotics: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021;35(12):6397–6412.

- 125.- Liang B, Dai M, Zou Z. Safety and efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis: Antibiotics for cholecystectomy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):921–928.
- 126.- Matsui Y, Satoi S, Kaibori M, Toyokawa H, Yanagimoto H, Matsui K, et al. Antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(9): e106702.
- 127.- Li, X., He, L., Yang, Z., & Chen, W. (2022). A Commentary on “Topical use of hyperoxygenated fatty acids decreases surgical site infection in patients following laparoscopic cholecystectomy. A randomized controlled trial” (*Int J Surg* 2022;99: 106253). *International Journal of Surgery (London, England)*, 101(106627), 106627.
- 128.- de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1182–1192.
- 129.- Arroyo A, García P, Pérez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults: Suture versus mesh repair of umbilical hernia in adults. *Br J Surg.* 2001;88(10): 1321–1323.

- 130.- Wang X-C, Zhang D, Yang Z-X, Gan J-X, Yin L-N. Mesh reinforcement for the prevention of incisional hernia formation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* . 2017;209: 17–29.
- 131.- Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. *PLoS One*. 2013;8(12): e83743.
- 132.- Omeis IA, Dhir M, Sciubba DM, Gottfried ON, McGirt MJ, Attenello FJ, et al. Postoperative surgical site infections in patients undergoing spinal tumor surgery: incidence and risk factors: Incidence and risk factors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(17):1410–1419.
133. Peng X-Q, Sun G-C, Fei Z-G, Zhou Q-J. Risk factors for surgical site infection after spinal surgery: a systematic review and meta-analysis based on twenty-seven studies. *World Neurosurg*. 2019; 123: 318-329.
- 134.- K. Morikane. Epidemiology and risk factors associated with surgical site infection after different types of hepatobiliary and pancreatic surgery. *Surg Today*. 2017; (10): 1208–1214.

ANEXO 1

OMEGA 3: INFECCIÓN SITIO QUIRÚRGICO

Pegatina del paciente

ANTECEDENTES PERSONALES:

- Talla:cms
- Peso:kgs
- Edad:
- DM: Sí No
- Broncopatía crónica: Sí No
- Patologías concomitantes:

COMPLICACIONES POSTOPERATORIO:

- Seroma:
- Hematoma:
- Eventración:
- Dolor:
- Infección herida quirúrgica:
- Otras:

Estancia hospitalaria (días):

HERIDA QUIRÚRGICA AL ALTA Y A LA SEMANA:

- Supuración:
- Dolor:
- Celulitis:
- Cultivo:

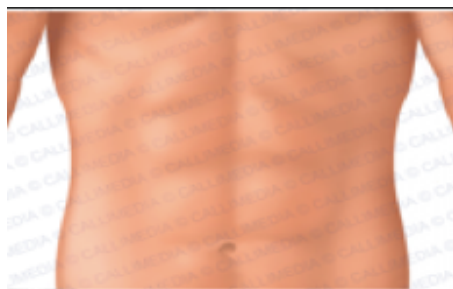
- Fecha de intervención:
- Cirujano:
- Sexo: hombre/mujer
-

RELACIONADOS CON EL ESTUDIO:

- GRUPO: A / B
- Número de trocares.
-

HERIDA QUIRÚRGICA AL MES:

- Supuración:
- Dolor:
- Celulitis:
- Cultivo:



RESULTADO MICROBIOLOGÍA:

- Hisopo 1:
- Hisopo 2:

NÚMERO DE VIAL EMPLEADO:

ANEXO 2

Los resultados de esta Tesis Doctoral fueron publicados, previa autorización de los directores, bajo el título de:

1.- TOPICAL USE OF HYPEROXYGENATED FATTY ACIDS DECREASES SURGICAL SITE INFECTION IN PATIENTS FOLLOWING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. International Journal of Surgery Q1 del JCR (F.I: 6,07).

Bellón López de Antón Bueno M, Murcia López A, Galiana Cabrera A, García Gómez JA, Calero Amaro A, Díaz Lara C, Arroyo Sebastián A, Lacueva Gómez FJ, Armañanzas Ruiz L. Topical use of hyperoxygenated fatty acids decreases surgical site infection in patients following laparoscopic cholecystectomy. A randomized controlled trial. Int J Surg. 2022;99(106253):106253.