

Artículo Original

ANÁLISIS SECUENCIAL DE EXPERIMENTOS SOBRE HIPEROXIA INTRAOPERATORIA PARA PREVENIR LA INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

¹David Rincón, ²Alexandra Benavides

1. Anestesiólogo - candidato a magíster en epidemiología clínica - departamento de anestesiología Clínica Universitaria Colombia.

2. Anestesióloga- especialista en bioética y neuroanestesia - departamento de anestesiología Clínica Universitaria Colombia

RESUMEN

Introducción: en todos los procedimientos anestésicos de rutina se administra oxígeno. Sin embargo, la concentración varía entre el 30 y 100%. Se ha considerado que la administración de una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) alta puede disminuir el riesgo de infección del sitio operatorio (ISO). **Objetivo:** evaluar la efectividad de la FiO₂ alta ($\geq 60\%$) comparada con FiO₂ baja ($\leq 40\%$) para disminuir el riesgo de ISO. **Materiales y métodos:** se realizó un análisis secuencial de experimentos mediante una revisión sistemática con la metodología de la Colaboración Cochrane, y las recomendaciones de la declaración PRISMA, el instrumento R-AMSTAR y el grupo del Doctor Wetterslev. **Resultados:** se encontraron siete estudios que agruparon 4480 pacientes. No se encontró diferencias entre FiO₂ cuando se agruparon todos los estudios (OR 0.73 [0.50, 1.05]). Sin embargo, cuando solo se tuvieron en cuenta estudios en los que todos los participantes fueron sometidos a resección intestinal, se encontró una reducción significativa en el riesgo de ISQ (OR 0.45 [0.30, 0.69]). Este efecto no se modificó cuando se analizaron exclusivamente estudios con bajo riesgo de sesgo (OR 0.46 [0.29, 0.74]). No se encontró evidencia de sesgo de publicación. El análisis secuencial de experimentos permite establecer que este meta-análisis aporta evidencia firme. **Conclusiones:** el oxígeno suplementario intraoperatorio con FiO₂ alta ($\approx 80\%$) durante la anestesia general disminuye el riesgo de ISQ exclusivamente en cirugías en la que se realiza resección intestinal (p. ej. cirugía colorrectal), aunque este efecto no se produce cuando se analiza una población quirúrgica general.

Palabras clave: oxígeno suplementario, infección del sitio quirúrgico, anestesia general, meta-análisis, análisis secuencial de experimentos.

• Correspondencia: davidrincon2810@gmail.com

Fecha de recepción: 18 de julio de 2011 - Fecha de aceptación: 20 de diciembre de 2011

TRIAL SEQUENTIAL ANALYSIS ON INTRAOPERATIVE HYPEROXIA FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION

ABSTRACT

Background: In almost all anesthetic procedures, oxygen is administered routinely to patients. However, the concentration used varies between 30 and 100%. It has been considered that administration of a high fraction of inspired oxygen (FiO₂) could reduce the risk of surgical site infection (SSI). **Objective:** to evaluate the effectiveness of higher FiO₂ ($\geq 60\%$) compared with lower FiO₂ ($\leq 40\%$) to decrease the risk of SSI in patients undergoing surgical procedures under general anesthesia, through the tool of sequential analysis of experiments. **Materials and methods:** we conducted a sequence analysis of experiments using a systematic review with the Cochrane Collaboration methodology, and recommendations of the declaration PRISMA, the R-AMSTAR instrument and the group of Dr. Wetterslev. **Results:** we found seven studies that pooled 4480 patients. We did not find FiO₂ differences when pooling all studies (OR 0.73 [0.50, 1.05]). However, when we analyzed only studies in which all participants underwent to intestinal resection, resulted in a significant reduction in the risk of SSI (OR 0.45 [0.30, 0.69]). This effect was unchanged when analyzing only studies with low risk of bias (OR 0.46 [0.29, 0.74]). There was no evidence of publication bias. Sequence analysis of experiments can establish that this meta-analysis provides firm evidence. **Conclusion:** the use of supplemental oxygen in high concentrations (FiO₂ $\approx 80\%$) during general anesthesia, reduces the risk of SSI when performing intestinal resection procedures (eg. colorectal surgery). However, this effect was not present when analyzing the general surgical population.

Key words: supplemental oxygen, surgical site infection, general anesthesia, meta-analysis, Trial, sequential analysis.

INTRODUCCIÓN

En todos los procedimientos anestésicos de rutina se administra oxígeno (O₂) a los pacientes. Sin embargo, la concentración usada varía entre el 30 y 100% (1). En las dos décadas previas se han publicado algunos estudios observacionales y experimentales que han evaluado la posibilidad de que la administración de fracciones inspiradas de O₂ (FiO₂) altas puede afectar desenlaces después de algunos tipos de cirugías (2).

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) continúa siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la población quirúrgica (3,4). Es la segunda causa más frecuente de infección asociada a la atención médica después de la infección del tracto urinario, y da cuenta de casi una quinta parte de las infecciones adquiridas en el ámbito hospitalario (5). La ISQ aumenta la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en hospitalización, aumenta el riesgo de mortalidad y contribuye de manera significativa al aumento en los costos de atención en salud (6). En Colombia se han identificado algunas dificultades para la determinación precisa del impacto de la ISQ sobre el sistema de salud (7). La incidencia de ISQ varía según cada proce-

dimiento quirúrgico, cada cirujano y cada hospital. Además, cada paciente tiene un perfil único de riesgo para desarrollar ISQ. Aunque la técnica quirúrgica estéril es extremadamente importante para la prevención de la ISQ (8), ha aumentado la evidencia del papel que juegan los anestesiólogos en su prevención (3,4). Mientras las ISQ se presentan varios días después de la cirugía, las primeras horas después de la colonización bacteriana son la ventana crítica para el establecimiento de la infección (9). Por lo tanto, la disminución del riesgo de ISQ involucra la optimización de las condiciones perioperatorias (especialmente prevención de la hipotermia y mantenimiento de la hiperoxia), las cuales pueden ser controladas por el anestesiólogo (10). La tensión de O₂ tisular se encuentra disminuida en las heridas quirúrgicas y esto puede deteriorar el proceso de reparación del tejido mediante la disminución de la capacidad bactericida de los neutrófilos y por la reducción en la formación de colágeno, neovascularización y epitelización (11-15). La tensión de O₂ arterial y en la herida se puede incrementar de manera proporcional mediante la FiO₂ (14,16).

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la efectividad de la FiO₂ alta ($\geq 60\%$) comparada con FiO₂ baja

($\leq 40\%$) para disminuir el riesgo de ISQ en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general, mediante la herramienta de análisis secuencial de experimentos (TSA, del inglés, trial sequential analysis).

MÉTODOS

Este análisis secuencial de experimentos se realizó mediante una revisión sistemática con la metodología de la Colaboración Cochrane (17), y las recomendaciones de la declaración PRISMA (18), el instrumento R-AMSTAR (19) y el grupo de Wetterslev et al (20).

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Tipo de estudios

Se incluyeron exclusivamente experimentos controlados aleatorizados.

Tipo de participantes y escenarios clínicos

Se incluyeron estudios realizados en pacientes de todas las edades que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Se excluyeron estudios realizados en pacientes obstétricas o en los que se haya usado anestesia regional.

Tipo de intervenciones

Se definió como intervención experimental la administración de oxígeno suplementario intraoperatorio a concentraciones altas ($FiO_2 \geq 60\%$). Esta se comparó con la intervención control que fue a concentraciones bajas de oxígeno ($FiO_2 \leq 40\%$).

Tipo de desenlaces

El único desenlace evaluado fue la infección del sitio quirúrgico. Se usó la definición del desenlace establecida por los autores de cada estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Búsquedas electrónicas en bases de datos

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (Ovid SP, desde 1966 al presente)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (The Cochrane Library, número actual).

- LILACS (BIREME interface, desde 1982 al presente).

Se usaron estrategias específicas para cada base de datos. Todas las estrategias se desarrollaron a partir de una estrategia diseñada para MEDLINE (Apéndice I).

Búsqueda de otras fuentes

A partir de los artículos relevantes identificados, se identificaron nuevos términos de búsqueda para enriquecer las estrategias iniciales. Se realizó una búsqueda manual en la lista de referencias de las publicaciones relevantes para identificar estudios adicionales en artículos, memorias de congresos (conference proceedings) y resúmenes (abstracts). Se usó la estrategia de búsqueda en “bola de nieve” (en inglés, snowballing) a partir de las publicaciones relevantes mediante la función “related articles” de PubMed y “citing articles” en ISI Web of Science. Se identificaron experimentos en curso: www.who.int/trialsearch. También se realizaron búsquedas en fuentes de literatura gris: Clinical Medicine Netprints Collection Index to Theses Canada Portal Networked Digital Library of Theses and Dissertations.

- New York Academy of Science Grey Source.
- Australian Digital Thesis Program Proquest.
- Digital Theses ISTP on Web of Science British Library INSIDE (www.bl.uk)
- www.nhmrc.gov.au/nics/asp/index.asp
- <http://opensigle.inist.fr>
- www.nyam.org/library/pages/grey_literature_report
- www.inist.fr
- www.science.gov
- www.scirus.com

Finalmente se contactaron a los autores de las publicaciones relevantes con el fin de identificar estudios adicionales publicados y no publicados. No se usaron restricciones de lenguaje ni de fecha de publicación.

RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Identificación y selección de estudios

Los autores hicieron una selección inicial de los títulos y los resúmenes encontrados en las búsquedas electrónica, manual, “snowballing”, estudios en curso, literatura gris, contacto con expertos y con la industria. Cada título y resumen se clasificó como relevante, irrelevante o incierto. Se seleccionaron los textos completos de los artículos que fueron clasificados como relevantes o inciertos por al menos

uno de los autores. Posteriormente los autores hicieron una selección independiente de las publicaciones identificadas que cumplían con los criterios de selección mediante una lista de chequeo. Se calculó el estadístico kappa para cuantificar la concordancia entre evaluadores. No se enmascararon los títulos, los autores, ni la fuente de los estudios. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo.

Extracción y manejo de datos

Un autor (DARV) hizo una extracción inicial de datos relacionados con aspectos descriptivos de los métodos, participantes e intervenciones de cada estudio mediante un formato electrónico. Posteriormente, ambos autores extrajeron los datos de los resultados de las intervenciones de manera independiente, y se registraron en un formato electrónico. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo. No se enmascararon los títulos, los autores, ni la fuente de los estudios.

Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos

Ambos autores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo en cada estudio mediante un formato electrónico. Se evaluaron los siguientes aspectos de acuerdo con el Cochrane Handbook for Reviews of Interventions (17):

- Generación de la secuencia de aleatorización
- Ocultamiento de la asignación
- Enmascaramiento de participantes y personal
- Enmascaramiento en la evaluación del desenlace
- Datos incompletos de desenlaces
- Reporte selectivo
- Otras fuentes de sesgo

Cuando los datos requeridos no estaban disponibles en los reportes, se buscó información adicional contactando al autor principal del estudio mediante correo electrónico.

Medida del efecto del tratamiento

El riesgo de infección del sitio quirúrgico se mide como un desenlace dicotómico. Por este motivo se calculó la razón de razones (OR, del inglés, Odds Ratio). Para todos los análisis se calcularon intervalos de confianza de 95% (IC 95%).

Unidad de análisis

Se tomó como unidad de análisis cada paciente aleatorizado. Con respecto al manejo de estudios con múltiples grupos de tratamiento se evitó el “error de unidad de análisis” al com-

binar los grupos similares para realizar una comparación única (17).

Manejo de datos perdidos

Cuando fue necesario se contactaron los autores de los estudios incluidos con el fin de recuperar datos perdidos. Cuando fue posible contactar a los autores del estudio, se buscaron datos disponibles y en la otras ocasiones se calcularon los datos perdidos (por ejemplo, se calcularon desviaciones estándar a partir de errores estándar o intervalos de confianza). Si a pesar de estos esfuerzos no se obtuvieron los datos perdidos, se realizó el análisis incluyendo solo los datos disponibles.

Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad e inconsistencia se evaluaron mediante cuatro estrategias: comparación de los métodos, participantes e intervenciones de los estudios (heterogeneidad metodológica), comparación del tipo de pacientes (heterogeneidad clínica), evaluación visual del gráfico de bosque (en inglés, forrest plot), estadísticos Chi², Tau² e I². La heterogeneidad estadística existirá cuando el valor P del estadístico Chi² sea menor a 0.10 o la prueba I² sea mayor a 50%. La infravaloración del valor P para detectar heterogeneidad se hace con el fin de evitar resultados falsos negativos cuando se evalúan pocos estudios o estudios con muestras pequeñas. También se evaluó el grado de inconsistencia entre los estudios mediante el estadístico I², donde un valor mayor a 50% indica la presencia de inconsistencia significativa (17,21).

Evaluación del sesgo de reporte

El sesgo de reporte se abordará mediante una evaluación detallada a la metodología de los estudios. El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (en inglés, funnel plot) (17).

Síntesis de datos (meta-análisis)

Los resultados de los estudios se combinaron cuantitativamente con el programa estadístico de la Colaboración Cochrane, Review Manager (RevMan 5.1). El análisis cuantitativo de los desenlaces se realizó con base en la “intención a tratar”. Sin embargo, y cuando no fue posible obtener los datos necesarios, se optó por analizar los datos por protocolo. Se calcularon estimados agrupados usando un modelo de “efectos aleatorios” (22).

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos se realizó dividiendo los estudios según el riesgo de sesgo (bajo vs. incierto/alto).

Análisis de sensibilidad

Se realizó con el fin de explorar el origen de la heterogeneidad. Se realizó excluyendo los estudios en los que no se realizó resección intestinal en todos los participantes, ya que datos recientes han sugerido que la FiO2 alta puede tener efectos diferenciales según el grado de manipulación intestinal (23).

Análisis secuencial de experimentos (TSA)

El TSA requiere que se defina a priori el tamaño de la muestra requerido para demostrar un efecto (con impacto clínico) de la intervención (μ), teniendo en cuenta el riesgo de error tipo 1 (α , o falso positivo) y tipo 2 (β , o falso negativo). De la misma manera que para un experimento controlado aleatorizado, el tamaño de muestra (n) se debe calcular para un meta-análisis (20).

Para este TSA se fijaron los niveles de error estadístico $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,20$ ($1 - \beta = 80\%$ de poder). Además, se fijó el estimado a priori de un efecto de tratamiento realista y relevante, con una reducción relativa de riesgo (RRR) de 33% (24). Con estos datos se determinaron tres tipos de tamaño de muestra (o información) requerida para probar hipótesis a dos colas: el primero es al tamaño de información requerido a priori (APIS, del inglés, a priori information size). El segundo es el tamaño de información de bajo riesgo de sesgo (LBIS, del inglés, Low-bias information size). El tercero es el tamaño de información de bajo riesgo de sesgo ajustado a la heterogeneidad (LBHIS, del inglés, Low-bias heterogeneity-adjusted information size) (20).

El tamaño de muestra APIS y LBIS se calcularon usando la siguiente fórmula (25): $v = 2 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot 2 \cdot \delta^2 / \sigma^2$ Donde: $\delta = \pi_C - \pi_E$; siendo la incidencia en el grupo control (π_C) y experimental (π_E), $\sigma^2 = \pi - (1 - \pi^*)$; siendo la varianza, $\pi^* = (\pi_C + \pi_E) / 2$; asumiendo igual tamaño entre los grupos intervención y control.

Los datos requeridos (π_C , π_E , I^2 , n y valor Z acumulados) para el cálculo de los tamaños de muestra se obtuvieron de un meta-análisis acumulativo realizado con RevMan 5.1. Se determinaron los valores para (π_C) y (π_E), meta-analizando la proporción de eventos en el grupo control y experimental, respectivamente, a partir de los experimentos

con bajo riesgo de sesgo (25). La fórmula usada para el cálculo de tamaño de muestra trabaja bajo la presunción de homogeneidad. Cuando el tamaño de muestra se calcula para un meta-análisis se debe ajustar cuando la heterogeneidad está presente. Para el cálculo de LBHIS, con el fin de preservar α y β , el factor de corrección debe incrementar el tamaño de la información de acuerdo con el impacto de la heterogeneidad sobre el meta-análisis (20).

$$LBHIS = LBIS / (1 - I^2).$$

Se determinó la fracción de información (IF, del inglés, information fraction) aportada después de incluir cada nuevo estudio según la fecha de su publicación para APIS, LBIS y LBHIS (20): IFd-APIS = $(\sum ni) / APIS$, IFd-LBIS = $(\sum ni) / LBIS$ y IFd-LBHIS = $(\sum ni) / LBHIS$, donde: (ni) es el número de participantes en el i ésimo estudio, y $(\sum ni)$ con $i = (1, \dots, d)$ representa el número acumulado de participantes incluidos después de los primeros estudios.

La curva Z acumulada se construyó con cada valor calculado después de incluir cada nuevo estudio de acuerdo con el orden del año de publicación. Si dos o más estudios fueron publicados el mismo año, fueron ordenados alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor. El valor Z fue truncado en 8.

Con base en los tamaños de información (IS, del inglés, information size) y los IF se construyeron dos Límites de Monitorización Secuencial de Experimentos (TSMB, del inglés, Trial Sequential Monitoring Boundary), con base en APIS, y LBHIS (TSMB_{APIS} y TSMB_{LBHIS}). Los TSMB fueron construidos mediante el programa de Reboussin y cols (26). Se emularon análisis interinos después de la terminación de cada estudio. La secuencia de los estudios se determinó de la misma manera que para la curva Z acumulada. Los TSMB se basan en la función de desgaste de α de Lan-DeMets que controla el error tipo 1 global ajustándolo de una manera apropiada, como una prueba estadística usada a través de la acumulación de los estudios (25,27). Para este TSA se eligió la función de desgaste de α que resulta en los límites de monitorización de OI Brien-Fleming (25,28). Este desgaste de α es particularmente útil en meta-análisis ya que ajusta el error tipo 1 exponencialmente ante el incremento acumulativo de pacientes, y de esta manera asegura que los TSMB son insensibles al número de análisis interino realizados antes de alcanzar el IS. La interpretación de los TSA se hizo de acuerdo con la metodología propuesta por Wetterslev y cols (20,25,29).

RESULTADOS

El proceso de selección de los estudios se describe en la figura 1. Los estudios incluidos se relacionan en la tabla 1. Se incluyeron siete estudios que contaron con 12 publicaciones. Tres estudios (43%) fueron clasificados como de bajo riesgo de sesgo. Cuando se meta-analizaron todos los estudios, en subgrupos según el riesgo de sesgo, no se encontró evidencia de ningún efecto estadísticamente significativo de la FiO₂ alta sobre el riesgo de ISQ. (Figura 2) Se encontró un grado de inconsistencia alta entre los estudios (I² = 64%). No se demostró diferencia significativa entre subgrupos.

Se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo en el análisis solo los estudios en los que todos sus participantes fueron sometidos a resección intestinal. En la figura 3 se evidencia que cuando el análisis se limita a esto estudios se evidencia una disminución significativa en el riesgo de ISQ. Cuando solo se tienen en cuenta los estudios con bajo riesgo de sesgo este efecto se mantiene. Con respecto al análisis de todos los estudios, se encontró una disminución de la inconsistencia de los estudios (I² = 0%). No se demostró diferencia significativa entre subgrupos. El análisis del gráfico de embudo no evidenció la posibilidad de riesgo de

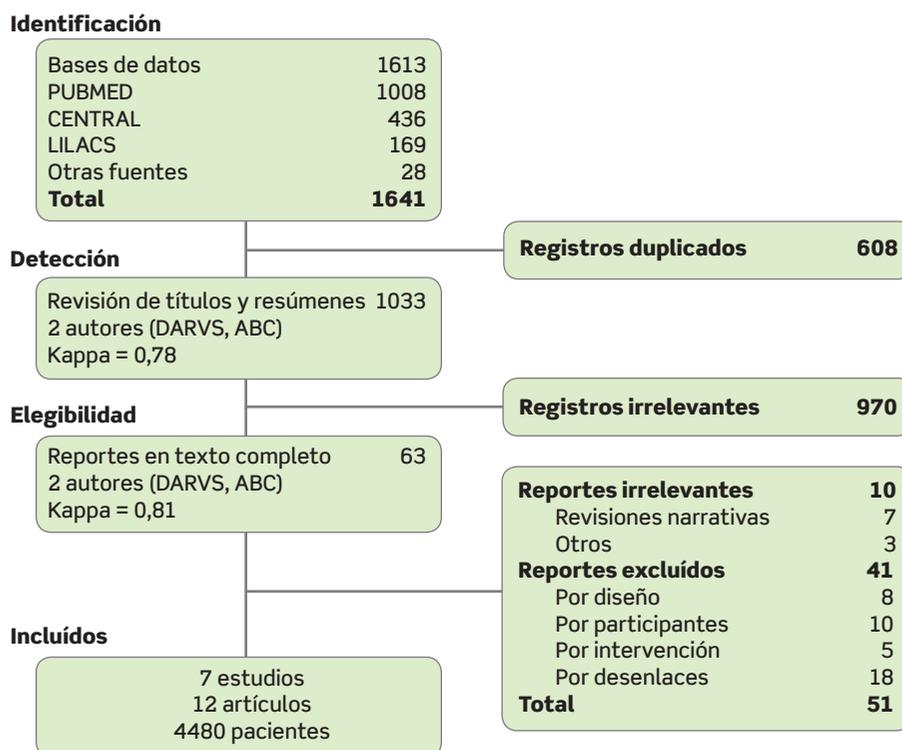


Figura 1. Identificación y selección de los estudios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio y Referencias	Procedimiento	Edad (años)	ASA	FiO ₂ alta (n)	FiO ₂ baja (n)	N ₂ O	O ₂ post OP	Resección intestinal	Riesgo de Sesgo
Greif 1999 (30-32)	Cirugía colorrectal	18-80	1-3	80% (250)	30% (250)	No	2 horas	Si	Bajo
Pryor 2004 (33)	Laparotomía	34-72	1-4	80% (85)	35% (80)	Si	2 horas	No	Alto
Belda 2005 (34,35)	Cirugía colorrectal	18-80	1-3	80% (150)	30% (150)	No	6 horas	Si	Bajo
Mayzler 2005 (36)	Cirugía colorrectal	49-92	1,2	80% (19)	30% (19)	Si	2 horas	Si	Alto
Myles 2007 (37)	Cirugía electiva	55±17	1-4	80% (997)	30% (1015)	Si	No	No	Alto
PROXI 2009 (24,38,39)	Laparotomía	18-85	1-4	80% (700)	30% (700)	No	2 horas	No	Bajo
Bickel 2011 (40)	Apendicectomía	15-71	1,2	80% (107)	30% (103)	Si	2 horas	Si	Alto

Items usados en la evaluación del riesgo de sesgo (17): Generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes y personal, enmascaramiento en la evaluación del desenlace, datos incompletos de desenlaces, reporte selectivo y otras fuentes de sesgo.

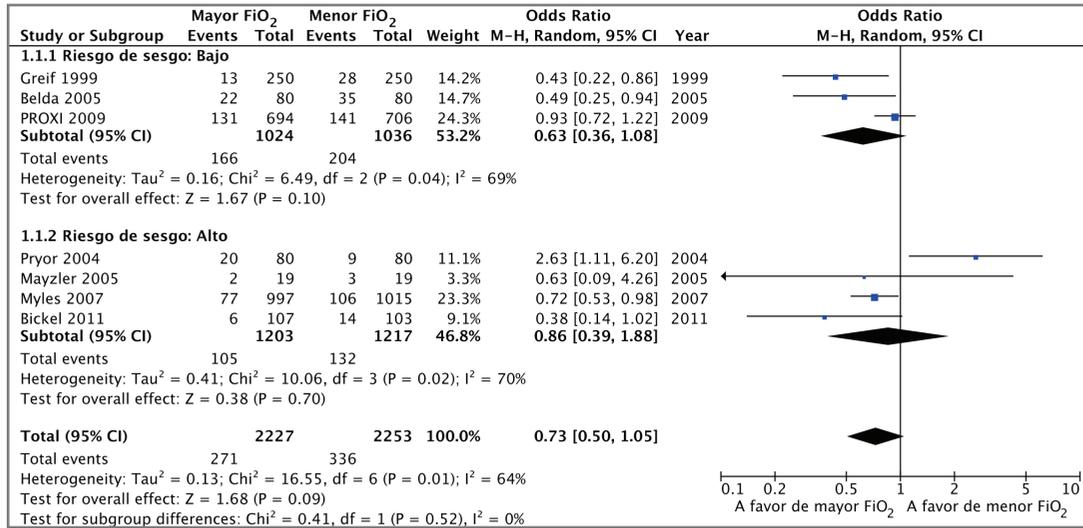


Figura 2. Efectos de la FiO₂ alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo (alto vs bajo).

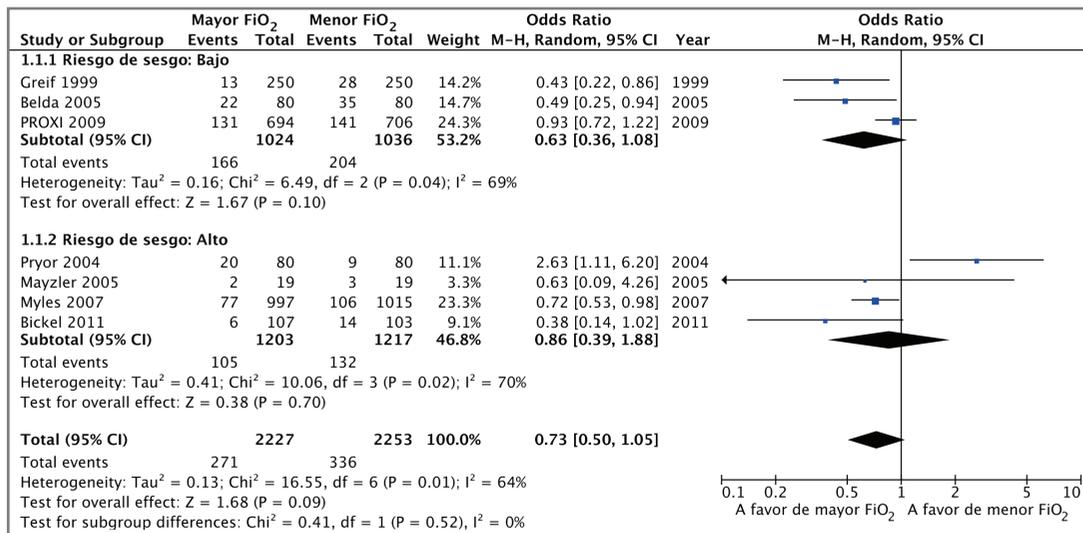


Figura 3. Efectos de la FiO₂ alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico en estudios en los que todos los participantes fueron sometidos a resección de intestino. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo (alto vs bajo).

sesgo de publicación. (Figura 4) No se realizó ninguna prueba estadística por tratarse de un análisis de menos de diez estudios (17). Los TSA se realizaron en cuatro escenarios: 1) incluyendo todos los estudios, 2) estudios con bajo riesgo de sesgo, 3) estudios en los que todos los pacientes fueron sometidos a resección intestinal, y 4) estudios con bajo riesgo de sesgo en los que todos los pacientes fueron sometidos a resección intestinal.

En la figura 5 se encuentra el TSA para todos los estudios. La curva Z acumulada cruza el APIS, lo que indica que hay suficiente evidencia para descartar una reducción del riesgo de ISQ cuando se usa FiO₂ alta en todas las poblaciones de pacientes.

En la figura 6 es evidente que este resultado se mantiene aun cuando solo se analizan los estudios con bajo riesgo de sesgo.

En la figura 7 se encuentra el TSA para los estudios en los que todos los participantes fueron sometidos a resección de intestino. La curva Z acumulada cruza ambos límites de monitorización planteados TSMBAPIS y TSMBLBHS, lo que indica que hay suficiente evidencia para confirmar una reducción del riesgo de ISQ cuando se usa FiO₂ alta en pacientes sometidos a cualquier tipo de resección intestinal.

En la figura 8 es evidente que este resultado se mantiene aun cuando solo se analizan los estudios con bajo riesgo de sesgo.

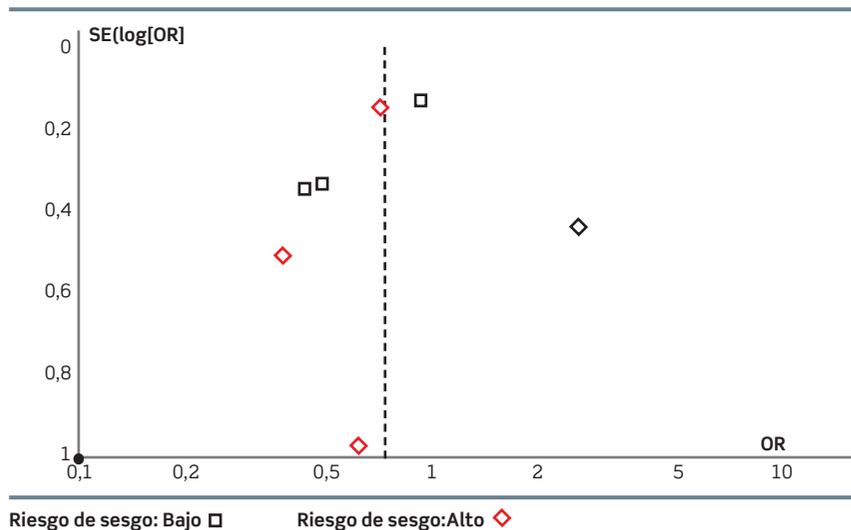


Figura 4. Gráfico de embudo (Funnel plots) sobre el efecto de la FiO2 alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico. Subgrupos definidos según el riesgo de sesgo (alto vs bajo).

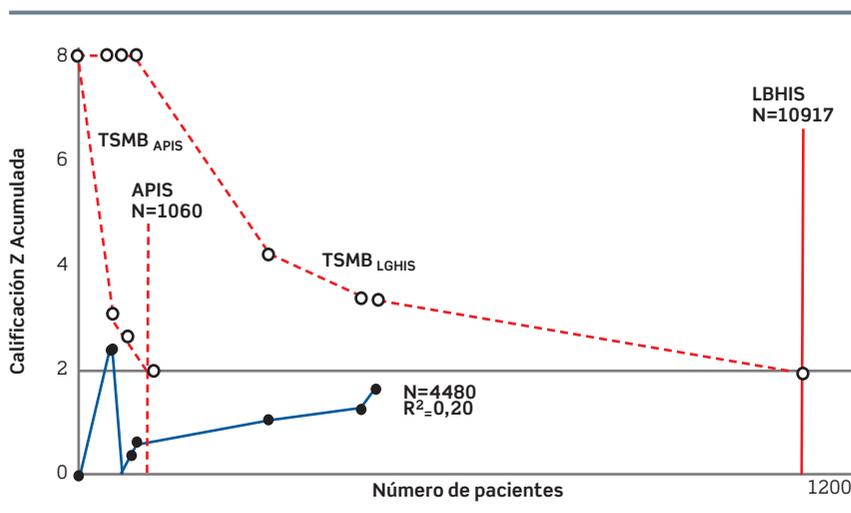


Figura 5. Análisis secuencial de experimentos (TSA, del inglés, trial sequential analysis) sobre el efecto de la FiO2 alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico. Se incluyen todos los estudios (curva Z acumulada, línea sólida con puntos negros): Greif 1999, Pryor 2004, Belda 2005, Mayzler 2005, Myles 2007, PROXI 2009 y Bickel 2011 respectivamente.

APIS: tamaño de información requerido a priori (del inglés, a priori information size) basado en una reducción relativa del riesgo (RRR) de 33% (límite de línea punteada).

LBHIS: tamaño de información de bajo riesgo de sesgo ajustado a la heterogeneidad (del inglés, Low-bias heterogeneity-adjusted information size, límite de línea sólida).

TSMBAPIS: de monitorización secuencial de experimentos (del inglés, Trial Sequential Monitoring Boundary) construido para el límite APIS (curva de línea punteada con puntos claros).

TSMBLBHIS: Límites de monitorización secuencial de experimentos construido para el límite LBHIS (curva de línea sólida de puntos claros). El coeficiente de correlación R² se relaciona de manera inversa con la heterogeneidad entre los estudios analizados.

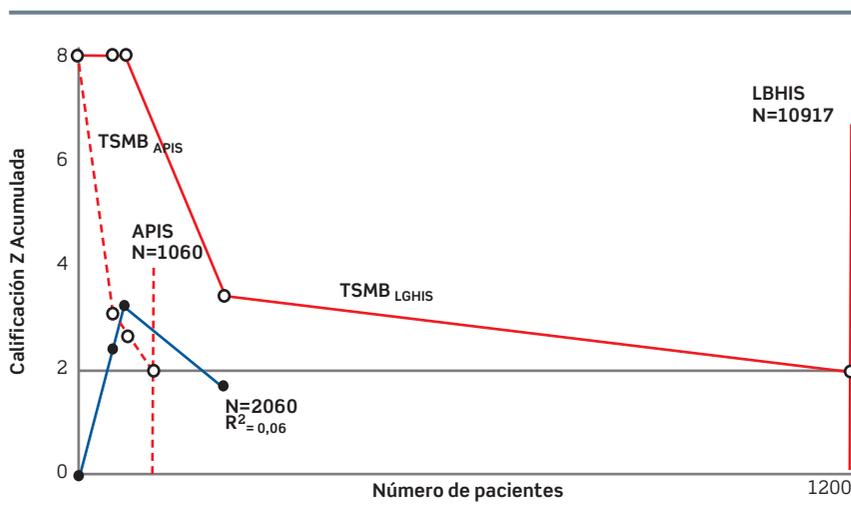


Figura 6. Análisis secuencial de experimentos (TSA, del inglés, trial sequential analysis) sobre el efecto de la FiO2 alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico en estudios con bajo riesgo de sesgo. Se incluyen todos los estudios (curva Z acumulada, línea sólida con puntos negros): Greif 1999, Belda 2005 y PROXI 2009 respectivamente.

APIS: tamaño de información requerido a priori (del inglés, a priori information size) basado en una reducción relativa del riesgo (RRR) de 33% (límite de línea punteada).

LBHIS: tamaño de información de bajo riesgo de sesgo ajustado a la heterogeneidad (del inglés, Low-bias heterogeneity-adjusted information size, límite de línea sólida).

TSMBAPIS: de monitorización secuencial de experimentos (del inglés, Trial Sequential Monitoring Boundary) construido para el límite APIS (curva de línea punteada con puntos claros).

TSMBLBHIS: Límites de monitorización secuencial de experimentos construido para el límite LBHIS (curva de línea sólida de puntos claros). El coeficiente de correlación R² se relaciona de manera inversa con la heterogeneidad entre los estudios analizados.

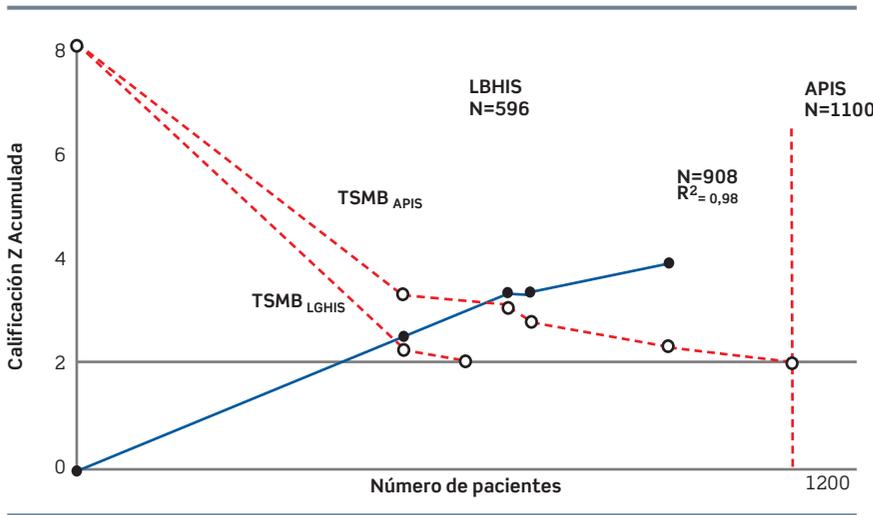


Figura 7.

Análisis secuencial de experimentos (TSA, del inglés, trial sequential analysis) sobre el efecto de la FiO₂ alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico en estudios en los que todos los participantes fueron sometidos a resección de intestino. Se incluyen todos los estudios (curva Z acumulada, línea sólida con puntos negros): Greif 1999, Belda 2005, Mayzler 2005, y Bickel 2011 respectivamente.

APIS: tamaño de información requerido a priori (del inglés, a priori information size) basado en una reducción relativa del riesgo (RRR) de 33% (límite de línea punteada).

LBHIS: Tamaño de información de bajo riesgo de sesgo ajustado a la heterogeneidad (del inglés, Low-bias heterogeneity-adjusted information size, límite de línea sólida)

TSMBAPIS: de monitorización secuencial de experimentos (del inglés, Trial Sequential Monitoring Boundary) construido para el límite APIS (curva de línea punteada con puntos claros).

TSMBLBHIS: límites de monitorización secuencial de experimentos construido para el límite LBHIS (curva de línea sólida con puntos claros).

El coeficiente de correlación R² se relaciona de manera inversa con la heterogeneidad entre los estudios analizados.

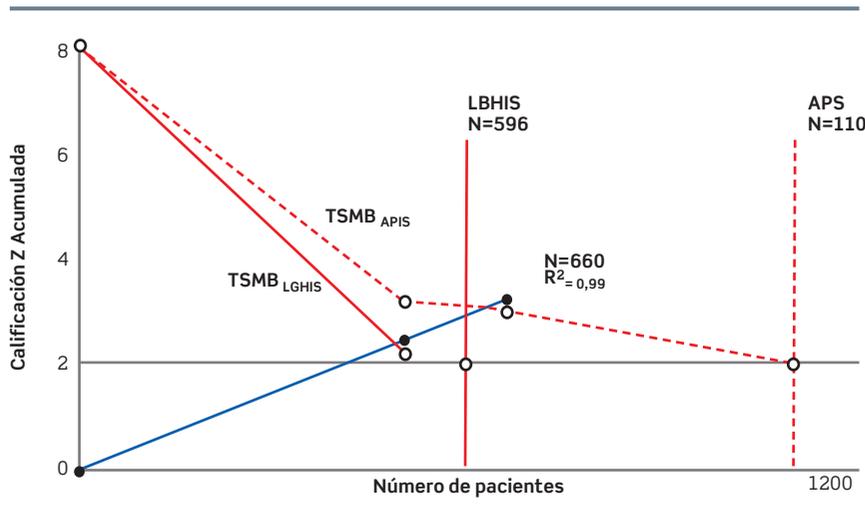


Figura 8.

Análisis secuencial de experimentos (TSA, del inglés, trial sequential analysis) sobre el efecto de la FiO₂ alta vs baja sobre el riesgo de infección del sitio quirúrgico en estudios con bajo riesgo de sesgo en los que todos los participantes fueron sometidos a resección de intestino.

Se incluyen todos los estudios (curva Z acumulada, línea sólida con puntos negros): Greif 1999 y Belda 2005, respectivamente.

APIS: tamaño de información requerido a priori (del inglés, a priori information size) basado en una reducción relativa del riesgo (RRR) de 33% (límite de línea punteada).

LBHIS: tamaño de información de bajo riesgo de sesgo ajustado a la heterogeneidad (del inglés, Low-bias heterogeneity-adjusted information size, límite de línea sólida).

TSMBAPIS: de monitorización secuencial de experimentos (del inglés, Trial Sequential Monitoring Boundary) construido para el límite APIS (curva de línea punteada con puntos claros).

TSMBLBHIS: límites de monitorización secuencial de experimentos construido para el límite LBHIS (curva de línea sólida con puntos claros).

El coeficiente de correlación R² se relaciona de manera inversa con la heterogeneidad entre los estudios analizados.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se encontraron siete estudios relevantes para responder la pregunta de investigación planteada. No se puede pasar por alto el hecho de que cuatro de siete artículos (57%) fueron clasificados con riesgo de sesgo alto, lo que disminuye la cantidad de evidencia con resultados confiables sobre este tema.

Fue evidente que el efecto de diferentes FiO₂ sobre el desenlace estudiado (infección del sitio quirúrgico) depende en gran parte del grado de manipulación intestinal a la que es sometido el paciente, especialmente si es sometido a resección intestinal. Aunque entre los estudios incluidos existen varios procedimientos quirúrgicos que no fueron estudiados, como cirugía vascular mayor (p. ej. reparación

de aneurisma de aorta abdominal), en la cual la isquemia y la manipulación intestinal son considerables.

Se debe destacar el hecho de que estudios previos en los que se han evaluado desenlaces de seguridad (atelectasias y neumonía) no han demostrado que el riesgo de dichas complicaciones este influenciado por diferentes FiO₂, aunque se debe tener en cuenta que en la mayoría de los estudios se usó presión positiva al final de la espiración (PEEP) de por lo menos 5 mmHg (32,63,38).

Algunas revisiones sistemáticas con meta-análisis ya habían estudiado el efecto de las FiO₂ altas en varios desenlaces, especialmente para la disminución de la NVPO (63,62) y la disminución de ISQ (59,65,66,77,73). Sin embargo, ninguna de estas había contemplado de manera sistemática el

Tabla 2. Estudios excluidos

Estudio y referencia	Motivo de la exclusión
Goll 2001 (41)	No evaluó desenlaces de interés
Khaw 2002 (42)	Anestesia regional para cesárea
Kober 2002 (43)	Paciente durante transporte después de trauma menor
Ngan 2002 (44)	Anestesia general para cesárea
Parpaglioni 2002 (45)	Anestesia general para cesárea
Joris 2003 (46)	No evaluó desenlaces de interés
Purhonen 2003a (47)	No evaluó desenlaces de interés
Purhonen 2003b (48)	Comparó FiO ₂ 30% vs 50%
IMPACT 2004 (49-51)	No evaluó desenlaces de interés
Bhatnagar 2005 (52)	No evaluó desenlaces de interés
Donaldson 2005 (53)	No evaluó desenlaces de interés
Ghods 2005 (54)	Anestesia regional para cesárea
Treschan 2005 (55)	No evaluó desenlaces de interés
Piper 2006 (56)	No evaluó desenlaces de interés
Purhonen 2006 (57)	No evaluó desenlaces de interés
Sinha 2006 (58)	No evaluó desenlaces de interés
Chura 2007 (59)	Revisión sistemática
Philips 2007 (60)	Anestesia regional para cesárea
Gardella 2008 (61)	Anestesia regional para cesárea
Orhan-Sungur 2008 (62)	Revisión sistemática
Rincon 2008 (63)	Revisión sistemática
Sadrolsadat 2008 (64)	No evaluó desenlaces de interés
Al Niaimi 2009 (65)	Revisión sistemática
Brar 2009 (66)	Revisión sistemática
Khaw 2009 (67)	Anestesia regional para cesárea
McKeen 2009 (68)	No evaluó desenlaces de interés
Pecora 2009 (69)	Anestesia regional para cesárea
Qadan 2009 (16)	Revisión sistemática
Anthony 2010 (70)	Evaluó una intervención compuesta
Kabon 2010 (71)	Solo se modificó la FiO ₂ postoperatoria
Khaw 2010 (72)	Anestesia general para cesárea
Murray 2010 (73)	Revisión sistemática
Ochmann 2010 (23)	No evaluó desenlaces de interés
Simurina 2010 (74)	No evaluó desenlaces de interés
Zoremba 2010 (75)	No evaluó desenlaces de interés
Turtiainen 2011 (76)	Solo se modificó la FiO ₂ postoperatoria

efecto que pueden tener los aspectos metodológicos (riesgo de sesgo) de los estudios individuales sobre el resultado final. Además, combinaron de manera inapropiada estudios en los que se usó óxido nitroso (N₂O) o nitrógeno como segundo gas.

El TSA es una herramienta de análisis estadístico que ha ganado popularidad por su utilidad en determinar la consistencia de la evidencia aportada por un meta-análisis (20). En un estudio primario, los análisis interinos incrementan el riesgo de error tipo 1. Para evitar dicho incremento, los límites de monitorización pueden ser aplicados para decidir si un estudio primario puede ser terminado anticipadamente después de lograr un valor P suficientemente pequeño. Como no existe ninguna razón para que estos estándares sean menos rigurosos en un meta-análisis que en un estudio primario, una monitorización análoga debe aplicarse a manera de un análisis secuencial de experimentos (20,25,29). La presunción subyacente a este análisis es que las pruebas de significación se realizan cada vez que un nuevo estudio es publicado.

En conclusión, el TSA permite establecer que este meta-análisis aporta evidencia firme de que el oxígeno suplementario intraoperatorio con FiO₂ alta (≈ 80%) durante la anestesia general disminuye el riesgo de infección del sitio quirúrgico exclusivamente en cirugías en la que se produce resección intestinal (p. ej. cirugía colorrectal), aunque este efecto no se mantiene cuando se analiza una población quirúrgica heterogénea. Los estudios futuros deben concentrarse en establecer la seguridad del uso de FiO₂ alta durante cirugías bajo anestesia general, especialmente relacionada a complicaciones pulmonares.

APÉNDICE I

((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (clinical trials as topic[mesh:noexp]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[ti])) NOT (animals[mh]) NOT (humans[mh]) AND animals[mh])) AND ((perioperat* OR intraoperat*) AND oxygen[tiab])

CONFLICTO DE INTERÉS

Uno de los autores (DARV) hace parte de OUTCOMES RESEARCH (OR) Consortium, al cual se atribuyen varios estudios incluidos en esta investigación. Ninguno de los autores obtiene beneficio económico dependiente de los resultados del estudio. Una versión anterior de esta revisión sistemática titulada “OXÍGENO SUPLEMENTARIO INTRAOPERATORIO PARA DISMINUIR MORBIMORTALIDAD EN ANESTESIA GENERAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE EXPERIMENTOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS” fue

presentada y premiada con el segundo lugar en el Concurso Luis Cerezo, en el marco del XXIX Congreso Colombiano de Anestesiología, celebrado entre el 17 y el 20 de marzo de 2011, en Medellín. Aunque corresponden a la misma línea de investigación, hay varias diferencias entre dicha versión preliminar y la presentada en este manuscrito:

En la versión actual solo se incluye como desenlace la infección en el sitio quirúrgico.

En la versión actual cumplieron con criterios de elegibilidad dos artículos adicionales publicados después de marzo

de 2011 (39,40), y se ampliaron los criterios de inclusión lo que permitió el análisis de dos nuevos estudios (36,37).

En la versión actual se usa la nueva herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos recomendada por la Colaboración Cochrane desde marzo de 2011 (17).

Las herramientas estadísticas como el meta-análisis acumulativo y análisis secuencial de experimentos no fueron usadas en la primera versión.

BIBLIOGRAFÍA

- Vallet B, Futier E. Perioperative oxygen therapy and oxygen utilization. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Ago;16(4):359-364.
- Kabon B, Kurz A. Optimal perioperative oxygen administration. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Feb;19(1):11-18.
- Mauermann WJ, Nemergut EC. The anesthesiologist's role in the prevention of surgical site infections. *Anesthesiology*. 2006 Ago;105(2):413-421; quiz 439-440.
- Sessler DI. Non-pharmacologic prevention of surgical wound infection. *Anesthesiol Clin*. 2006 Jun;24(2):279-297.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control*. 1996 Oct;24(5):380-388.
- Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Nov;20(11):725-730.
- Carrillo P, Álvarez CA, Arboleda D, Yomayusa N. Estado actual de los comités de infecciones en cinco ciudades de Colombia. *Rev Médica Sanitas*. 2010;13(4):34-9.
- Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KMF, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N. Engl. J. Med*. 2010 Ene 7;362(1):18-26.
- Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defence reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol*. 1957 Feb;38(1):79-96.
- Sessler DI, Akça O. Nonpharmacological prevention of surgical wound infections. *Clin. Infect. Dis*. 2002 Dic 1;35(11):1397-1404.
- Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *N. Engl. J. Med*. 1978 Mar 23;298(12):659-668.
- Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). *N. Engl. J. Med*. 1978 Mar 30;298(13):721-725.
- Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*. 1997 Sep;132(9):991-996.
- Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*. 1997 Sep;132(9):997-1004; discussion 1005.
- Hopf HW, Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008 Sep;22(3):553-569.
- Qadan M, Battista C, Gardner SA, Anderson G, Akca O, Polk HC Jr. Oxygen and surgical site infection: a study of underlying immunologic mechanisms. *Anesthesiology*. 2010 Ago;113(2):369-377.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):e1-34.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010;4:84-91.
- Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008 Ene;61(1):64-75.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-560.
- Kranke P. Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Sep;27(9):763-772.
- Ochmann C, Tuschy B, Beschmann R, Hamm F, Röhm KD, Piper SN. Supplemental oxygen reduces serotonin levels in plasma and platelets during colorectal surgery and reduces postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Dic;27(12):1036-1043.

24. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Simonsen I, Pulawska T, et al. Perioperative oxygen fraction - effect on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. Rationale and design of the PROXI-Trial. *Trials*. 2008;9:58.
25. Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, Guyatt G, Ioannidis JPA, Thabane L, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? *Int J Epidemiol*. 2009 Feb;38(1):276-286.
26. Reboussin DM, DeMets DL, Kim KM, Lan KK. Computations for group sequential boundaries using the Lan-DeMets spending function method. *Control Clin Trials*. 2000 Jun;21(3):190-207.
27. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70:659-63.
28. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979 Sep;35(3):549-556.
29. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2008 Ago;61(8):763-769.
30. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med*. 2000 Ene 20;342(3):161-167.
31. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickel RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1999 Nov;91(5):1246-1252.
32. Akça O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampl K, et al. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology*. 1999 Oct;91(4):991-998.
33. Pryor KO, Fahey TJ, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Ene 7;291(1):79-87.
34. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrández L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2035-2042.
35. García de la Asunción J, Belda FJ, Greif R, Barber G, Viña J, Sastre J. Inspired supplemental oxygen reduces markers of oxidative stress during elective colon surgery. *Br J Surg*. 2007 Abr;94(4):475-477.
36. Mayzler O, Weksler N, Domchik S, Klein M, Mizrahi S, Gurman GM. Does supplemental perioperative oxygen administration reduce the incidence of wound infection in elective colorectal surgery? *Minerva Anestesiol*. 2005 Feb;71(1-2):21-25.
37. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007 Ago;107(2):221-231.
38. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Høgdall C, Lundvall L, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA*. 2009 Oct 14;302(14):1543-1550.
39. Stæhr AK, Meyhoff CS, Rasmussen LS. Inspiratory Oxygen Fraction and Postoperative Complications in Obese Patients: A Subgroup Analysis of the PROXI Trial. *Anesthesiology*. 2011 Jun;114(6):1313-1319.
40. Bickel A, Gurevits M, Vamos R, Ivry S, Eitan A. Perioperative hyperoxygenation and wound site infection following surgery for acute appendicitis: a randomized, prospective, controlled trial. *Arch Surg*. 2011 Abr;146(4):464-470.
41. Goll V, Akça O, Greif R, Freitag H, Arkilic CF, Scheck T, et al. Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg*. 2001 Ene;92(1):112-117.
42. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS. Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth*. 2002 Ene;88(1):18-23.
43. Kober A, Fleischackl R, Scheck T, Lieba F, Strasser H, Friedmann A, et al. A randomized controlled trial of oxygen for reducing nausea and vomiting during emergency transport of patients older than 60 years with minor trauma. *Mayo Clin. Proc*. 2002 Ene;77(1):35-38.
44. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong ASY, Lee BB. Randomized, double-blind comparison of different inspired oxygen fractions during general anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2002 Oct;89(4):556-561.
45. Parpaglioni R, Capogna G, Celleno D, Fusco P. Intraoperative fetal oxygen saturation during Caesarean section: general anaesthesia using sevoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Feb;19(2):115-118.
46. Joris JL, Poth NJ, Djamadar AM, Sessler DI, Hamoir EE, Defêchereux TR, et al. Supplemental oxygen does not reduce postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Br J Anaesth*. 2003 Dic;91(6):857-861.
47. Purhonen S, Niskanen M, Wüstefeld M, Mustonen P, Hynynen M. Supplemental oxygen for prevention of nausea and vomiting after breast surgery. *Br J Anaesth*. 2003 Ago;91(2):284-287.
48. Purhonen S, Turunen M, Ruohoaho U-M, Niskanen M, Hynynen M. Supplemental oxygen does not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth. Analg*. 2003 Ene;96(1):91-96.
49. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med*. 2004 Jun 10;350(24):2441-2451.
50. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Biedler A, Kranke P, Pocock SJ, et al. An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). *Control Clin Trials*. 2003 Dic;24(6):736-751.

51. Turan A, Apfel CC, Kumpch M, Danzeisen O, Eberhart LHJ, Forst H, et al. Does the efficacy of supplemental oxygen for the prevention of postoperative nausea and vomiting depend on the measured outcome, observational period or site of surgery? *Anaesthesia*. 2006 Jul;61(7):628-633.
52. Bhatnagar S, Mishra S, Gupta M, Singhal AK, Mandal AS. Effects Of Different Concentrations Of Intraoperative Supplemental Oxygen On Post-Operative Nausea And Vomiting (PONV) In Patients Under Going Modified Radical Mastectomy. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2005;9(2).
53. Donaldson ABP. The effect of supplemental oxygen on postoperative nausea and vomiting in children undergoing dental work. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Dic;33(6):744-748.
54. Ghods AA, Soleimani M, Narimani M. Effect of postoperative supplemental oxygen on nausea and vomiting after cesarean birth. *J. Perianesth. Nurs*. 2005 Jun;20(3):200-205.
55. Treschan TA, Zimmer C, Nass C, Stegen B, Esser J, Peters J. Inspired oxygen fraction of 0.8 does not attenuate postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):6-10.
56. Piper SN, Röhm KD, Boldt J, Faust KL, Maleck WH, Kranke P, et al. Inspired oxygen fraction of 0.8 compared with 0.4 does not further reduce postoperative nausea and vomiting in dolasetron-treated patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2006 Nov;97(5):647-653.
57. Purhonen S, Niskanen M, Wüstefeld M, Hirvonen E, Hynynen M. Supplemental 80% oxygen does not attenuate post-operative nausea and vomiting after breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Ene;50(1):26-31.
58. Sinha PK, Neema PK, Unnikrishnan KP, Varma PK, Jaykumar K, Rathod RC. Effect of lung ventilation with 50% oxygen in air or nitrous oxide versus 100% oxygen on oxygenation index after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2006 Abr;20(2):136-142.
59. Chura JC, Boyd A, Argenta PA. Surgical site infections and supplemental perioperative oxygen in colorectal surgery patients: a systematic review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007 Ago;8(4):455-461.
60. Phillips TW, Broussard DM, Sumrall WD, Hart SR. Intraoperative oxygen administration does not reduce the incidence or severity of nausea or vomiting associated with neuraxial anesthesia for cesarean delivery. *Anesth. Analg*. 2007 Oct;105(4):1113-1117.
61. Gardella C, Goltra LB, Laschansky E, Drolette L, Magaret A, Chadwick HS, et al. High-concentration supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of postcesarean surgical site infection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Sep;112(3):545-552.
62. Orhan-Sungur M, Kranke P, Sessler D, Apfel CC. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth. Analg*. 2008 Jun;106(6):1733-1738.
63. Rincón DA, Valero JF. [Supplemental oxygen for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized clinical trials]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2008 Feb;55(2):101-109.
64. Sadrolsadat SH, Shoroghi M, Farahbakhsh F, Moharreri RS, Sheikhvatan M, Abbasi A. The effect of supplemental 70% oxygen on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing inguinal hernia surgery. *Hernia*. 2008 Abr;12(2):167-171.
65. Al-Niaimi A, Safdar N. Supplemental perioperative oxygen for reducing surgical site infection: a meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2009 Abr;15(2):360-365.
66. Brar MS, Brar SS, Dixon E. Perioperative Supplemental Oxygen in Colorectal Patients: A Meta-Analysis. *J Surg Res*. 2011 Apr;166(2):227-35.
67. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Tam WH, Ng FF, Critchley LAH, et al. Supplementary oxygen for emergency Caesarean section under regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Ene;102(1):90-96.
68. McKeen DM, Arellano R, O'Connell C. Supplemental oxygen does not prevent postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *Can J Anaesth*. 2009 Sep;56(9):651-657.
69. Pécora FST, Malbouisson LMS, Torres MLA. [Supplemental oxygen and the incidence of perioperative nausea and vomiting in cesarean sections under subarachnoid block]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009 Oct;59(5):558-569.
70. Anthony T, Murray BW, Sum-Ping JT, Lenkovsky F, Vornik VD, Parker BJ, et al. Evaluating an Evidence-Based Bundle for Preventing Surgical Site Infection: A Randomized Trial. *Arch Surg*. 2011 Mar;146(3):263-9.
71. Kabon B, Rozum R, Marschalek C, Prager G, Fleischmann E, Chiari A, et al. Supplemental postoperative oxygen and tissue oxygen tension in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2010 Jul;20(7):885-894.
72. Khaw KS, Ngan Kee WD, Chu CY, Ng FF, Tam WH, Critchley LAH, et al. Effects of different inspired oxygen fractions on lipid peroxidation during general anaesthesia for elective Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2010 Sep;105(3):355-360.
73. Murray BW, Huerta S, Dineen S, Anthony T. Surgical site infection in colorectal surgery: a review of the nonpharmacologic tools of prevention. *J. Am. Coll. Surg*. 2010 Dic;211(6):812-822.
74. Šimurina T, Mraović B, Mikulandra S, Sonicki Z, Sulen N, Dukić B, et al. Effects of high intraoperative inspired oxygen on postoperative nausea and vomiting in gynecologic laparoscopic surgery. *J Clin Anesth*. 2010 Nov;22(7):492-498.
75. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, Braunecker S, Wulf H. The influence of perioperative oxygen concentration on postoperative lung function in moderately obese adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Jun;27(6):501-507.
76. Turtiainen J, Saimanen EIT, Partio TJ, Mäkinen KT, Reinikainen MT, Virkkunen JJ, et al. Supplemental postoperative oxygen in the prevention of surgical wound infection after lower limb vascular surgery: a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2011 Jun;35(6):1387-1395.
77. Qadan M, Akça O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2009 Abr;144(4):359-366.