



Original

Evaluación *in vitro* de la actividad antibacteriana de diversas suturas quirúrgicas provistas de clorhexidina frente a triclosán



In vitro evaluation of the antibacterial performance of several surgical sutures provided with chlorhexidine versus triclosan

Bárbara Pérez-Köhler^{1,3,4}, Marta Rodríguez^{2,3,4}, Selma Benito^{2,3,4}, Gemma Pascual^{1,3,4}, Juan M. Bellón^{2,3,4}

¹Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid (España). ²Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid (España). ³Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBERBBN). Madrid (España). ⁴Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid (España)

Resumen

Introducción: El empleo de suturas quirúrgicas y otros dispositivos implantables con actividad antibacteriana puede representar una estrategia de interés clínico para reducir las infecciones posoperatorias. En el presente estudio se ha valorado el comportamiento de diversas suturas antimicrobianas provistas de los antisépticos clorhexidina (Assufil Plus, Monofil Plus y Assufil Mono Plus) o triclosán (Vicryl Plus, Monocryl Plus y PDS Plus) en un modelo experimental *in vitro* de infección bacteriana.

Métodos: Fragmentos estériles de las distintas suturas (longitud de 1 cm, calibre 2-0), así como de sus respectivos controles (misma sutura, sin antiséptico), fueron inoculados con 10⁶ UFC/mL de *Staphylococcus aureus* (sensible/resistente a meticilina, *S. epidermidis*, no formador/formador de biofilm) y *Escherichia coli*. Durante un período de 24-72 horas, se evaluó la capacidad de estos materiales para desarrollar zonas de inhibición (test de difusión en agar), alterar el crecimiento bacteriano en cultivo (turbidez) e impedir la adhesión bacteriana a su superficie (sonicación, microscopía electrónica de barrido).

Resultados: Mientras que las suturas control se encontraron fuertemente colonizadas, todas las suturas provistas de clorhexidina o de triclosán desarrollaron halos de inhibición estables sobre la superficie del agar. De forma similar, la presencia de estos materiales en el cultivo evitó el crecimiento bacteriano, así como la adhesión de los microorganismos a su superficie.

Conclusión: El comportamiento de las suturas antimicrobianas provistas de clorhexidina o triclosán es adecuado en condiciones experimentales *in vitro*. Con ambos antisépticos se evita la adhesión bacteriana al material de sutura.

Recibido: 27-07-2018

Aceptado: 03-09-2018

Palabras clave:

Adhesión bacteriana, antisépticos, clorhexidina, infección posoperatoria, suturas, triclosán.

*Autor para correspondencia: Juan Manuel Bellón Caneiro. Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Ctra. Madrid-Barcelona, km 33 600. 28871 Alcalá de Henares, Madrid
Correo electrónico: juanm.bellon@uah.es

Pérez-Köhler B, Rodríguez M, Benito S, Pascual G, Bellón JM. Evaluación *in vitro* de la actividad antibacteriana de diversas suturas quirúrgicas provistas de clorhexidina frente a triclosán. Rev Hispanoam Hernia. 2019;7(3):87-99

Los autores agradecen a Assut Europe (Roma, Italia) por haber proporcionado las suturas quirúrgicas Assufil, Monofil, Assufil Mono, Assufil Plus, Monofil Plus y Assufil Mono Plus. Este trabajo ha sido financiado con una ayuda SAF2017-89481-P del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España.

Abstract

Introduction: The use of surgical sutures and other implantable devices with antimicrobial properties may represent a clinically relevant strategy to reduce the development of postoperative infections. To determine the performance of several commercially available antimicrobial sutures coated with the antiseptics triclosan (Vicryl Plus, Monocryl Plus, PDS Plus) or chlorhexidine (Assufil Plus, Monofil Plus, Assufil Mono Plus), an *in vitro* model of bacterial infection was utilized.

Methods: Sterile fragments (1 cm length, 2-0 caliber) of the experimental and control sutures (same material, without antiseptic) were inoculated with 10^6 CFU/mL of *Staphylococcus aureus* (methicillin sensitive/resistant), *Staphylococcus epidermidis*, (non-biofilm developer/biofilm developer) and *Escherichia coli*. Over a study period of 24-72 hours, the capacity of these devices to develop inhibition zones (agar diffusion test), impair microbial growth in culture (turbidity) and hinder bacterial adhesion to their surface (sonication, scanning electron microscopy) was assessed.

Results: While the control sutures were strongly contaminated, all the chlorhexidine- and triclosan-coated sutures developed stable inhibition zones on the agar plates. Likewise, the presence of these devices hindered microbial growth in culture and fully avoided bacterial adhesion to their surface.

Conclusion: The performance of the antimicrobial sutures containing chlorhexidine or triclosan was adequate under *in vitro* conditions. Both antiseptics hindered bacterial adhesion to the suture materials.

Key words:

Bacterial adhesion, antiseptics, chlorhexidine, postoperative infection, sutures, triclosan.

INTRODUCCIÓN

Las suturas quirúrgicas desempeñan un papel muy importante en los procedimientos de reparación de tejidos y cierre de heridas. Con independencia de su composición polimérica (materiales absorbibles o no absorbibles) y su arquitectura (monofilamento o multifilamento), las suturas deben promover una correcta cicatrización de la herida¹ y, de forma ideal, evitar la adherencia de microorganismos a su superficie. Sin embargo, en un escenario de infección, las suturas se convierten en un factor potencial de riesgo al actuar como vehículo para la entrada de bacterias al interior de la herida^{2,3}. Algunas estimaciones sugieren que la presencia de estos materiales en el área quirúrgica reduce hasta en 10 000 veces el número de bacterias necesarias para desarrollar una infección en la zona afectada⁴. Las suturas infectadas, entre otras complicaciones, prolongan la reacción inflamatoria y alteran el proceso cicatricial⁵, lo que causa un impacto en el comportamiento biomecánico de la propia sutura, así como en el proceso de reparación tisular.

La colonización bacteriana de las suturas quirúrgicas se relaciona muy estrechamente con el desarrollo de infecciones del sitio quirúrgico (ISQ)⁶. Las ISQ son complicaciones posoperatorias que pueden llegar a tener serias consecuencias a nivel clínico al incrementar las tasas de morbilidad y mortalidad y requerir en muchas ocasiones la reintervención del paciente^{6,7}. En cirugía abdominal, a pesar de los protocolos de asepsia y antisepsia empleados⁸, la tasa de ISQ es elevada: se encuentra cercana al 15 %⁹ y puede variar en función del área quirúrgica y de la técnica empleada¹⁰. Además, las ISQ intraabdominales constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de hernias incisionales¹¹.

Una de las estrategias diseñadas con el objetivo de reducir las tasas de ISQ consiste en incluir en las suturas agentes antimicrobianos capaces de evitar la adhesión bacteriana a su superficie, lo que previene el desarrollo de la infección¹². Las primeras suturas antimicrobianas de uso clínico contienen como agente activo triclosán, un antiséptico de tipo no iónico ampliamente utilizado en la producción de desinfectantes quirúrgicos tales como jabones, cepillos y lociones¹³. La actividad antibacteriana de estos materiales es inmediata y de amplio espectro, tal y como ha sido demostrado en numerosos estudios *in vitro*^{2,5,6,12,14-16} y preclínicos^{2,5,17,18}. A pesar de los buenos resultados experimentales reportados, los estudios clínicos exponen datos controvertidos. Resultados recopilados en diversos metaanálisis¹⁹⁻²¹ indican que la efectividad

de las suturas con triclosán puede variar notablemente en función del territorio quirúrgico en el que sean empleadas.

Si bien las suturas con triclosán son las más conocidas, en los últimos años se han desarrollado otras suturas antimicrobianas de uso clínico provistas de clorhexidina, un antiséptico cuya eficacia para el recubrimiento profiláctico de diversos materiales protésicos ha sido previamente demostrada por nuestro grupo²². Aunque hasta la fecha no existen datos clínicos sobre la efectividad de las suturas con clorhexidina, estudios recientes han demostrado la utilidad de incorporar este antiséptico en el desarrollo de suturas antimicrobianas^{23,24}.

El objetivo del presente estudio ha sido determinar la actividad antibacteriana de una serie de suturas quirúrgicas de uso clínico actualmente comercializadas, las cuales se encuentran recubiertas por los antisépticos triclosán o clorhexidina. El rendimiento de estos materiales se evaluó mediante un modelo experimental *in vitro* de infección bacteriana provocada por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*, que representan los tipos de microorganismos más comúnmente asociados con el desarrollo de infecciones posoperatorias en territorio abdominal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Suturas quirúrgicas

Las suturas quirúrgicas utilizadas en este estudio son de uso clínico y están actualmente comercializadas en la Unión Europea. Están fabricadas con materiales absorbibles de ácido poliglicólico (PGA), poliglactina 910 (PG910), poli-(glicólido-co-ε-caprolactona) (PGCL) o polidioxanona (PDO). En total, se han empleado 6 suturas antimicrobianas, 3 de ellas provistas del antiséptico clorhexidina (Assut Europe, Roma, Italia) y las otras 3 de triclosán (Ethicon Endo-Surgery, Ohio, EE. UU.). A modo de control, se han empleado en todos los experimentos otras 6 suturas quirúrgicas de idéntica composición, pero sin recubrimiento antimicrobiano. Todas las suturas utilizadas tenían un calibre de 2-0.

Suturas antimicrobianas con clorhexidina

- Assufil Plus (A+): multifilamento, trenzada, PGA.
- Monofil Plus (MF+): monofilamento, PGCL.
- Assufil Mono Plus (AM+): monofilamento, PDO.

Suturas antimicrobianas con triclosán

- Vicryl Plus (V+): multifilamento, trenzada, PG910.
- Monocryl Plus (MC+): monofilamento, PGCL.
- PDS Plus (P+): monofilamento, PDO.

Suturas convencionales (control)

- Assufil (A): multifilamento, trenzada, PGA.
- Monofil (MF): monofilamento, PGCL.
- Assufil Mono (AM): monofilamento, PDO.
- Vicryl (V): multifilamento, trenzada, PG910.
- Monocryl (MC): monofilamento, PGCL.
- PDS (P): monofilamento, PDO.

Preparación de las muestras

Para cada tipo de sutura, se utilizaron 3 sobres estériles que contenían 70 cm de material cada uno. Bajo condiciones estériles, las suturas se cortaron en fragmentos de 1 cm y se almacenaron en placas de tipo Petri al resguardo de la luz hasta su utilización. Los fragmentos de cada sutura fueron contaminados intencionalmente con cinco cepas de microorganismos con el fin de evaluar la eficacia antimicrobiana del recubrimiento y la adherencia bacteriana a su superficie. Con el fin de evitar contaminaciones cruzadas entre las muestras, todos los procedimientos se llevaron a cabo de forma independiente para cada una de las cepas bacterianas descritas a continuación.

Microorganismos

La contaminación bacteriana se llevó a cabo con distintas cepas de microorganismos (4 cepas grampositivas y 1 gramnegativa) procedentes de la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT, Valencia, España), a una concentración de $1-1.5 \times 10^6$ UFC/mL (UFC: unidad formadora de colonia). Los microorganismos empleados fueron:

- *S. aureus* ATCC25923 (Sa).
- *S. aureus* resistente a metilicina ATCC43300 (MRSA).
- *S. epidermidis* ATCC12228 (Se).
- *S. epidermidis* formador de biofilm ATCC35984 (Se-biofilm).
- *E. coli* ATCC25922 (Ec).

Preparación de los inóculos

Las distintas cepas bacterianas se encontraban almacenadas a -80 °C en crioviales. Tras descongelar cada vial, las bacterias fueron sembradas en placas de agar de lisogenia (LB) e incubadas durante 24 horas a 37 °C. De cada placa, una sola colonia fue inoculada en 25 mL de caldo de cultivo LB e incubada durante toda la noche a 37 °C. La absorbancia del cultivo se midió en un espectrofotómetro (OD_{600}) y ajustada con suero salino 0.9 % estéril hasta alcanzar una absorbancia equivalente a un inóculo $1-1.5 \times 10^8$ UFC/mL. Para obtener la concentración deseada de 10^6 UFC/mL, se prepararon dos diluciones decimales seriadas en suero salino a partir del cultivo determinado por espectrofotometría.

Control de la dosis de inoculación

El número de UFC en cada suspensión bacteriana se determinó mediante recuento en placa de agar, por triplicado. Usando el inóculo de 10^6 UFC/mL, se realizaron cinco diluciones decimales seriadas en suero salino y 100 μ L de cada dilución se sembraron en placas de agar LB. Tras 24 horas de incubación a 37 °C se realizó un recuento de colonias viables con el fin de determinar la concentración del inóculo. El cálculo de la concentración bacteriana en cada inóculo se realizó con la siguiente fórmula: UFC/mL = número de UFC \times factor de dilución (10x) \times volumen sembrado (0,1 mL).

Actividad antibacteriana de las suturas

La actividad antibacteriana de las suturas se valoró mediante una variación del test de difusión en agar. Para cada cepa bacteriana, se inocularon en césped diversas placas de agar LB utilizando el inóculo 10^6 UFC/mL previamente establecido. A continuación, se depositaron individualmente sobre cada placa un fragmento de la sutura antibacteriana y su correspondiente control ($n = 10$ fragmentos para cada tipo de sutura y cepa bacteriana). Las placas se incubaron a 37 °C durante 3 días. En intervalos de 24 horas, se evaluaron las placas para determinar la formación de halos de inhibición en el agar. En aquellos fragmentos que tuvieron actividad antibacteriana, se midieron los diámetros mayor y menor y se calculó el área del halo de inhibición (cm^2) con la siguiente fórmula: $\text{área} = \pi \times R \times r$, donde $R = \text{diámetro mayor}/2$ y $r = \text{diámetro menor}/2$. Las mediciones de los halos de inhibición se llevaron a cabo usando un *software* para el análisis de imagen debidamente calibrado (Image J, Instituto Nacional de Salud de EE. UU.; <http://imagej.nih.gov/ij/>).

Inhibición del crecimiento bacteriano en cultivo

Fragmentos estériles de las distintas suturas se introdujeron individualmente en el interior de placas multipocillo P-6 ($n = 4$ fragmentos para cada tipo de sutura y cepa bacteriana) y se hidrataron con 3 mL de caldo de cultivo LB. Seguidamente, cada pocillo fue contaminado con 1 mL del inóculo 10^6 UFC/mL correspondiente y las placas se incubaron a 37 °C durante 24 horas. A lo largo de diferentes tiempos de estudio (0, 2, 4, 6, 8 y 24 horas), se tomaron diversas alícuotas de 100 μ L, cuya absorbancia fue medida (OD_{600}) utilizando un lector de microplaca iMark (Bio-Rad Laboratories, California, EE. UU.) con el fin de determinar la influencia de la sutura antimicrobiana en el crecimiento del cultivo, en comparación con las suturas control. Como blanco de las mediciones se empleó una dilución 3:1 de caldo de cultivo LB y suero salino estéril.

Adherencia bacteriana a la superficie de la sutura

Los fragmentos se introdujeron en placas multipocillo, se hidrataron con caldo de cultivo LB, se inocularon con 10^6 UFC/mL y se incubaron a 37 °C durante 24 horas siguiendo la metodología descrita anteriormente ($n = 5$ fragmentos para cada tipo de sutura).

y cepa bacteriana). Tras la incubación, los fragmentos se lavaron cuidadosamente en 1 mL de suero salino estéril para eliminar las bacterias no adheridas e inmediatamente se sumergieron en tubos estériles con 10 mL de agua peptonada (suero salino con peptona bacteriológica 0.1 % p/v). Los tubos se sonicaron durante 10 minutos a 40 KHz mediante inmersión en un baño de ultrasonidos Bransonic 3800-CPXH (Branson Ultrasonics, Connecticut, EE. UU.). El sobrenadante de cada tubo se mezcló exhaustivamente con vórtex durante 1 minuto y se realizaron 5 diluciones decimales seriadas en agua peptonada, que se utilizaron para efectuar un recuento en placa de agar y cuantificar el número de colonias viables, siguiendo la metodología descrita previamente. El nivel mínimo de detección se estableció en 3×10^2 UFC/mL. Los resultados se expresaron como la media del número de bacterias viables adheridas a cada tipo de sutura.

Microscopia electrónica de barrido (MEB)

Los fragmentos se introdujeron en placas multipocillo, se hidrataron con caldo de cultivo LB, se inocularon con 10^6 UFC/mL y se incubaron a 37 °C durante 24 horas siguiendo la metodología descrita anteriormente ($n = 5$ fragmentos para cada tipo de sutura y cepa bacteriana). Tras la incubación, se lavaron cuidadosamente con 1 mL de suero salino estéril, se fijaron con glutaraldehído 3 % durante 2 horas y se lavaron con tampón Millonig (pH 7,3). Seguidamente, las muestras se deshidrataron mediante incubaciones en una serie de alcoholes de gradación ascendente (etanol 30 %, 50 %, 70 %, 90 % y 100 %, incubaciones de 15 minutos cada una), se sometieron a punto crítico para su total desecación con un equipo Polaron CPD7501 (Fisons Instruments, Ipswich, Inglaterra), se metalizaron con oro-paladio y se visualizaron en un microscopio electrónico de barrido Zeiss DSM950 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania). Fragmentos estériles de todas las suturas se visualizaron también a MEB para observar su estructura y compararla con la de los fragmentos inoculados.

Análisis estadístico

Las comparaciones entre las distintas suturas se llevaron a cabo en base a su composición polimérica (PGA/PG910; PGCL; PDO) y a la cepa contaminante (Sa; MRSA; Se; Se-biofilm; Ec). Los datos recolectados de los diferentes procedimientos se representaron como la media \pm error estándar de la media. El análisis estadístico se realizó mediante análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) utilizando el test de Bonferroni como prueba *post hoc*. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete informático GraphPad Prism 5 (La Jolla, California, EE. UU.) para Windows. El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS

Control de los inóculos

La cuantificación de las diferentes suspensiones bacterianas elaboradas para inocular las suturas demostró que la carga bacteriana de cada inóculo estaba dentro de los parámetros esperados. Para

cada cepa, los valores medios cuantificados fueron los siguientes: $1,37 \times 10^6$ UFC/mL (Sa); $1,48 \times 10^6$ UFC/mL (MRSA); $1,43 \times 10^6$ UFC/mL (Se); $1,29 \times 10^6$ UFC/mL (Se-biofilm) y $1,36 \times 10^6$ UFC/mL (Ec).

Caracterización de la superficie de las distintas suturas

Las observaciones a MEB realizadas sobre fragmentos estériles de las suturas convencionales empleadas como control permitieron visualizar el aspecto multifilar de los materiales trenzados A y V, así como la estructura monofilar de los materiales MF, AM, MC y P. Desde un punto de vista estructural, la presencia de clorhexidina o triclosán en las suturas antimicrobianas no provocó modificaciones relevantes en la superficie de estos materiales con respecto a las suturas control (fig. 1).

Actividad antibacteriana de las suturas

Tras 24 horas de la inoculación de los materiales, los fragmentos correspondientes a los materiales antimicrobianos fueron capaces de desarrollar halos de inhibición en todos los casos, hecho que no se observó en las suturas control. Las zonas de inhibición se mantuvieron estables durante todo el período de estudio, sin que se produjera crecimiento bacteriano alguno en su interior. De forma general, el tamaño de los halos producidos por las suturas provistas de triclosán fue mayor que los desarrollados por las suturas recubiertas con clorhexidina, con la única excepción de las suturas multifilamento (A+, V+) inoculadas con Ec (fig. 2). Debido a que el área de las zonas de inhibición fue prácticamente la misma en todos los tiempos de estudio, los resultados de la cuantificación se han simplificado (tabla I), proporcionando únicamente los valores correspondientes al último tiempo (72 horas). A continuación, se describen las diferencias más relevantes observadas para cada grupo de suturas, de acuerdo con su composición polimérica:

- *Suturas de PGA/PG910*. El área de los halos de inhibición producidos por A+ y V+ presentó la siguiente jerarquía: Se > Se-biofilm > Sa > MRSA > Ec. Los halos provocados por V+ fueron significativamente mayores que los de A+ en los casos contaminados con Sa ($p < 0.001$), MRSA ($p < 0.001$), Se ($p < 0.001$) y Se-biofilm ($p < 0.001$). En el caso de Ec, los halos fueron de mayor amplitud para A+, aunque esta diferencia no tuvo relevancia estadística.
- *Suturas de PGCL*. El área de los halos de inhibición producidos por MF+ y MC+ presentó la siguiente jerarquía: Se > Se-biofilm > MRSA > Sa > Ec. La amplitud de estos halos fue mayor para MC+ que para MF+ en todos los casos, con relevancia estadística ante la inoculación con Sa ($p < 0.001$), MRSA ($p < 0.001$), Se ($p < 0.001$) y Se-biofilm ($p < 0.001$).
- *Suturas de PDO*. En consonancia con los resultados recolectados para las anteriores suturas monofilares, el área de los halos de inhibición producidos por AM+ y P+ presentó la siguiente jerarquía: Se > Se-biofilm > MRSA > Sa > Ec. El tamaño de los halos producidos por P+ fue mayor que los de AM+ en todos los casos, especialmente ante la inoculación con Sa ($p < 0.001$), MRSA ($p < 0.001$), Se ($p < 0.001$) y Se-biofilm ($p < 0.001$).

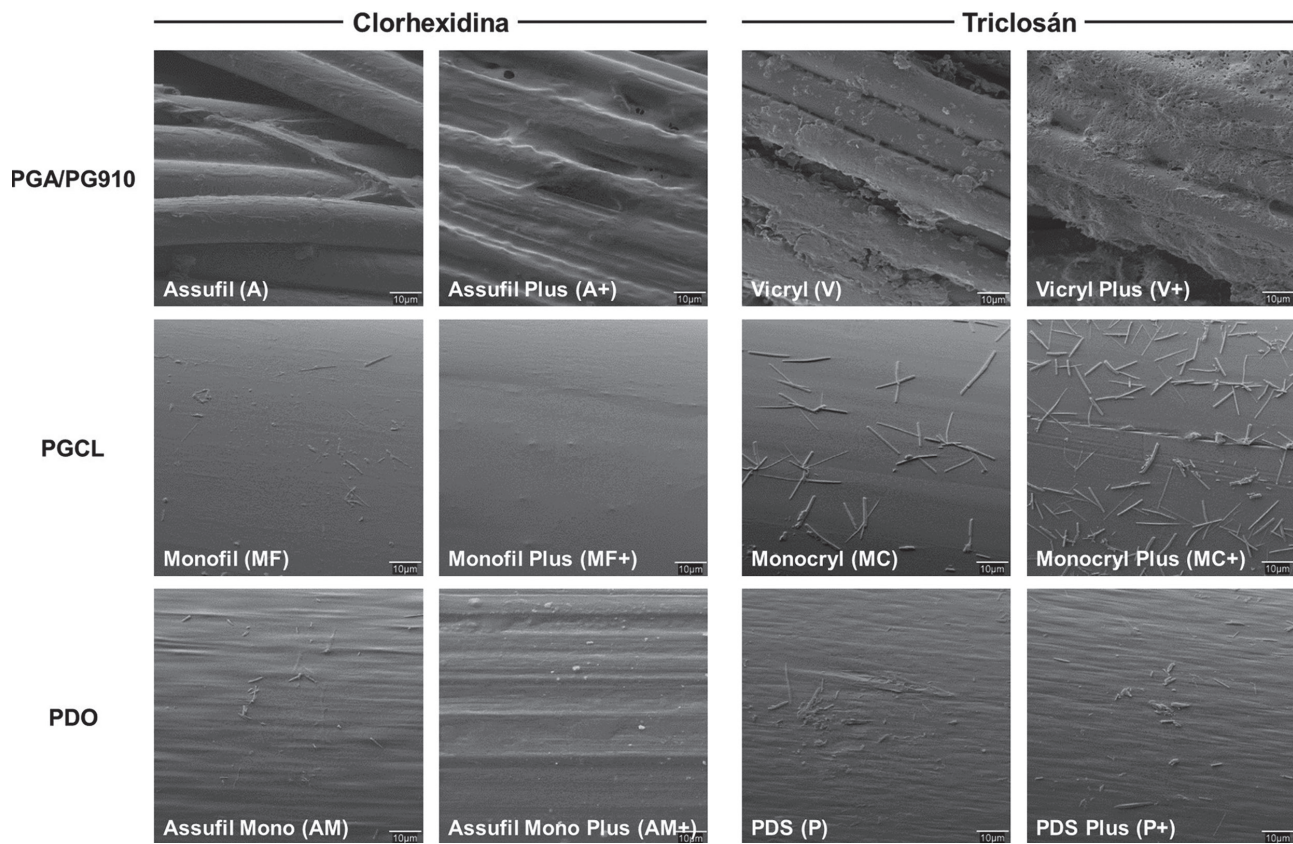


Figura 1. Caracterización de la superficie de las suturas control y antimicrobianas utilizadas en el estudio (MEB, 1000×; barras de escala: 10 µm).

Influencia de las suturas antimicrobianas en el crecimiento bacteriano

Para valorar la influencia de las suturas antimicrobianas en el crecimiento de una población bacteriana, los microorganismos se cultivaron bajo condiciones estáticas ante la presencia de suturas convencionales o antimicrobianas. Los resultados de este ensayo demostraron que las suturas control no ejercían ningún efecto directo sobre la población bacteriana, sin que se alterara su cinética de crecimiento tras 24 horas en cultivo. Los valores de absorbancia registrados para estos cultivos mostraron un crecimiento exponencial de todas las cepas bacterianas durante las primeras 8 horas de estudio, alcanzando una fase estacionaria de crecimiento tras 24 horas. Por el contrario, todos los materiales antimicrobianos testados, tanto los provistos de clorhexidina como de triclosán, lograron inhibir el crecimiento de la población bacteriana durante el tiempo de estudio establecido, y la absorbancia de estos cultivos se mantuvo sin cambios durante todo el período de estudio (fig. 3). El análisis estadístico reveló que, tras 4 horas de la inoculación, los cultivos de *Ec* con suturas control habían alcanzado unos valores significativamente mayores en comparación con los mismos cultivos en presencia de suturas antimicrobianas ($p < 0.001$). De forma secuencial, este evento fue registrado tras 6 horas para los cultivos de *Sa* ($p < 0.001$) y *MRSA* ($p < 0.01$), y tras 8 horas para los de *Se* ($p < 0.01$) y *Se-biofilm* ($p < 0.001$).

Efecto de las suturas en la adhesión bacteriana

La capacidad de las suturas antimicrobianas para inhibir la adhesión bacteriana a su superficie se valoró por métodos cuantitativos (sonicación) y cualitativos (MEB).

La cuantificación de la adhesión bacteriana reveló una total ausencia de microorganismos viables en la superficie de todas las suturas antimicrobianas ensayadas, con independencia del tipo de antiséptico presente en el material y de su morfología multifilar o monofilar. Por el contrario, las suturas control se encontraron fuertemente contaminadas en todos los casos, especialmente en el caso de los materiales trenzados (A, V), que presentaron unos recuentos bacterianos que oscilaron entre 1 y 3 órdenes de magnitud por encima de los obtenidos para los materiales monofilares (MF, MC, AM, P). El análisis estadístico de la cuantificación de la adhesión bacteriana de las distintas cepas para cada tipo de sutura se encuentra resumido en la figura 4.

En consonancia con estos resultados, las observaciones a MEB revelaron que la superficie de todas las suturas antibacterianas estaba libre de bacterias, con lo que se demostraba así la capacidad antiadhesiva de estos materiales. De forma similar, se comprobó que las suturas control se encontraban completamente colonizadas por bacterias. Debido a su naturaleza multifilar, las suturas A y V presentaron nichos con alta densidad de microorganismos alojados en las áreas entre dos filamentos adyacentes (fig. 5). En el caso de las suturas monofilares (MF, MC, AM, P), estas se encontraban cubiertas en su totalidad por una capa gruesa y continua de bacterias (figs. 6 y 7).

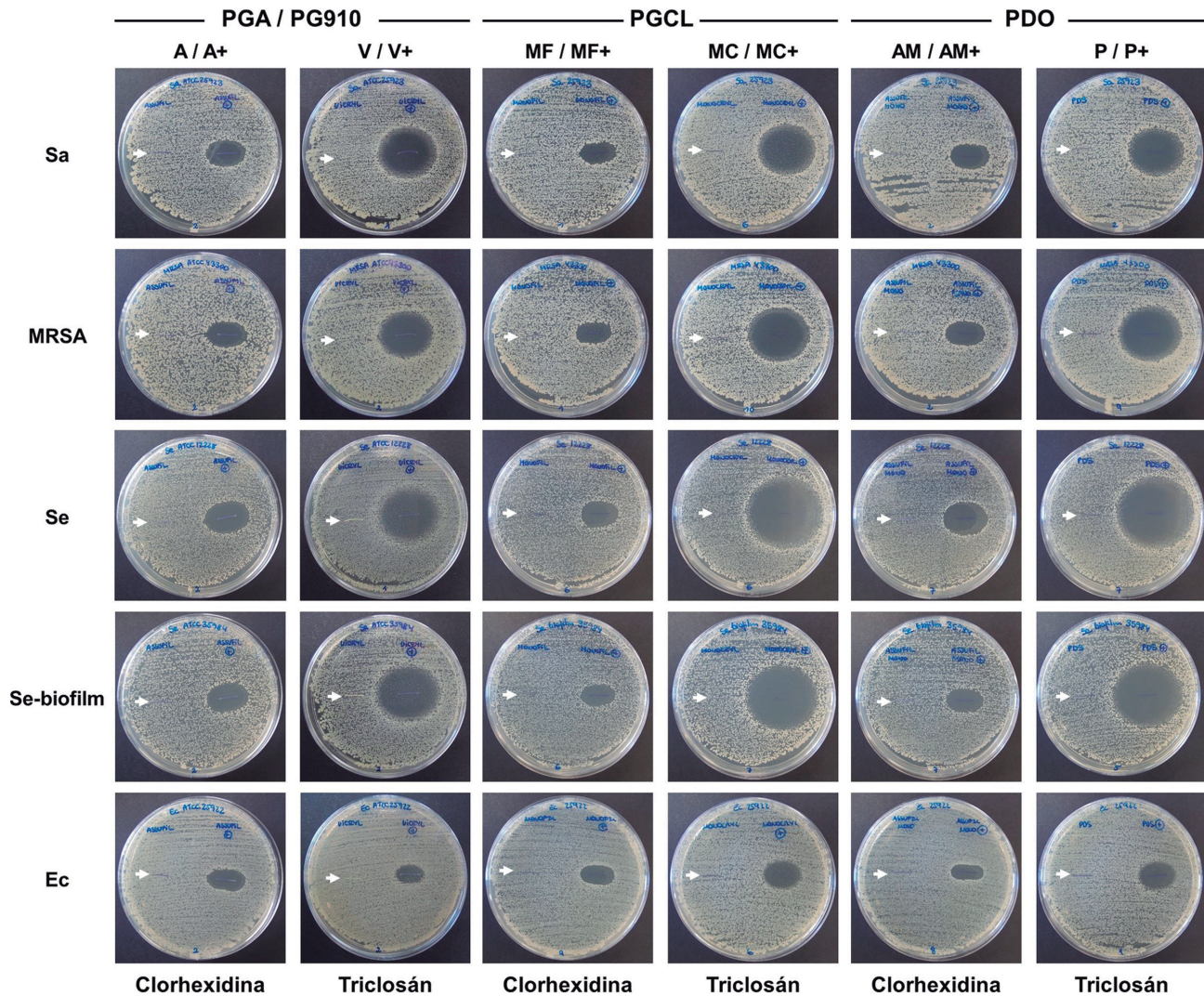


Figura 2. Imágenes macroscópicas de las zonas de inhibición creadas por las suturas antimicrobianas tras 72 horas de la inoculación con los diferentes microorganismos. Cada tipo de sutura antimicrobiana se acompaña de su correspondiente sutura control (flecha).

Tabla I. Zonas de inhibición desarrolladas por las distintas suturas antimicrobianas testadas tras 72 horas de la inoculación

		Área (cm ²) de las zonas de inhibición					
Material	Sutura	Antiséptico	Sa	MRSA	Se	Se-biofilm	Ec
PGA / PG910	A+	Clorhexidina	2.08 ± 0.07	1.96 ± 0.10	2.68 ± 0.08	2.54 ± 0.13	1.50 ± 0.04
	V+	Triclosán	4.14 ± 0.15	3.99 ± 0.09	6.13 ± 0.11	5.19 ± 0.08	1.10 ± 0.05
PGCL	MF+	Clorhexidina	1.46 ± 0.07	1.47 ± 0.07	1.91 ± 0.09	1.59 ± 0.13	1.09 ± 0.04
	MC+	Triclosán	4.21 ± 0.20	5.44 ± 0.41	8.28 ± 0.36	7.22 ± 0.26	1.45 ± 0.13
PDO	AM+	Clorhexidina	1.47 ± 0.08	1.53 ± 0.07	2.20 ± 0.13	1.77 ± 0.06	0.96 ± 0.06
	P+	Triclosán	3.87 ± 0.14	4.36 ± 0.22	7.07 ± 0.12	6.03 ± 0.23	1.48 ± 0.06

Los datos están expresados como la media ± error estándar de la media y corresponden a un total de 10 muestras por tipo de sutura y cepa contaminante. Los valores obtenidos en los tiempos de estudio anteriores (24 y 48 horas tras la inoculación) son equivalentes a los representados. A+: Assufil Plus; AM+: Assufil Mono Plus; Ec: *E. coli*; MC+: Monocryl Plus; MF: Monofil Plus; MRSA: *S. aureus* persistente a meticilina; P+: PDS Plus; Sa: *S. aureus*; Se: *S. epidermidis*; Se-biofilm: *S. epidermidis* formador de biofilm; V+: Vicryl Plus.

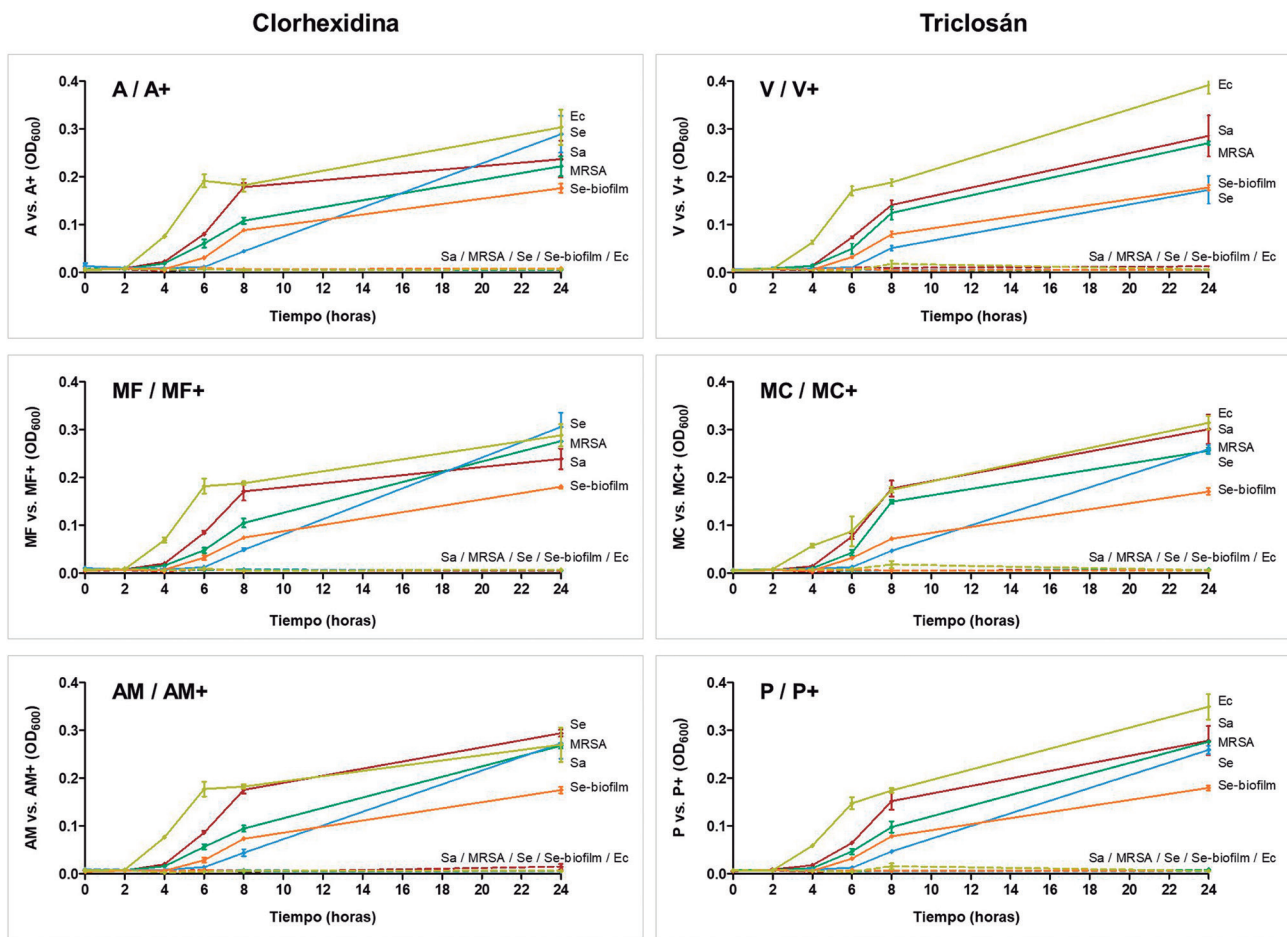


Figura 3. Curvas de crecimiento de los diferentes cultivos bacterianos tras 24 horas de cultivo en presencia de suturas control o antimicrobianas. Las gráficas representan la media \pm error estándar de la media de la absorbancia, registrada para los distintos cultivos en cada tiempo de estudio.

DISCUSIÓN

La mayoría de los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en la actualidad implican la utilización de suturas. Estos materiales se emplean en todo tipo de intervenciones quirúrgicas y su uso a nivel global se estima en más del 80 % de los casos²⁵. Por lo tanto, las suturas constituyen el dispositivo de cierre más comúnmente empleado en todo el mundo, muy por encima de otros materiales, como las grapas o los adhesivos tisulares²⁵. Debido al elevado número de actos quirúrgicos en los que se utilizan suturas, y dada la estrecha relación de estos materiales con el desencadenamiento de ISQ, el diseño de suturas capaces de inhibir la adhesión, colonización y posterior propagación de microorganismos a lo largo de los tejidos circundantes podría ser una estrategia clave para reducir la tasa de infecciones.

Las suturas antimicrobianas evaluadas en este estudio contienen en su formulación clorhexidina o triclosán, dos agentes antisépticos con demostrada efectividad en aplicaciones clínicas. La dosis de antiséptico presente en estos materiales no siempre es conocida, ya que los fabricantes suelen proporcionar información limitada al respecto²⁶. Si bien no disponemos de detalles acerca de la carga de clorhexidina en las suturas testadas, existen datos

en la literatura que informan sobre las concentraciones de triclosán presentes en estos materiales. La dosis de triclosán presente en el material multifilamento (Vicryl Plus) varía entre EE. UU. y Europa (de 472 $\mu\text{g}/\text{m}$ y 270 $\mu\text{g}/\text{m}$, respectivamente^{3,27,28}); en el caso de las suturas monofilamento (Monocryl Plus y PDS Plus), estas contienen 2360 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en todos los casos.

La cantidad de antiséptico presente en las suturas podría determinar su capacidad antibacteriana. De forma general, los antisépticos empleados a bajas dosis suelen ir asociados de un efecto bacteriostático, mientras que un incremento en su concentración daría lugar a un efecto bactericida²⁹⁻³¹. A pesar de que existen trabajos en los que se describe un efecto bacteriostático por parte de las suturas con triclosán cuando se enfrentan a *S. aureus*³² y *E. coli*⁵, nuestros resultados indican que, tanto las suturas con triclosán como las que contienen clorhexidina, ejercen un claro efecto bactericida sobre los microorganismos testados, ya sean grampositivos o gramnegativos. Estos antisépticos no solo se difundieron rápidamente, lo que permitió el desarrollo de zonas de inhibición estables, sino que evitaron por completo el crecimiento bacteriano en el entorno y evitaron la adhesión a su superficie. En conjunto, estos resultados demuestran que las suturas provistas de clorhexidina y triclosán son capaces de evitar la colonización bacteriana.

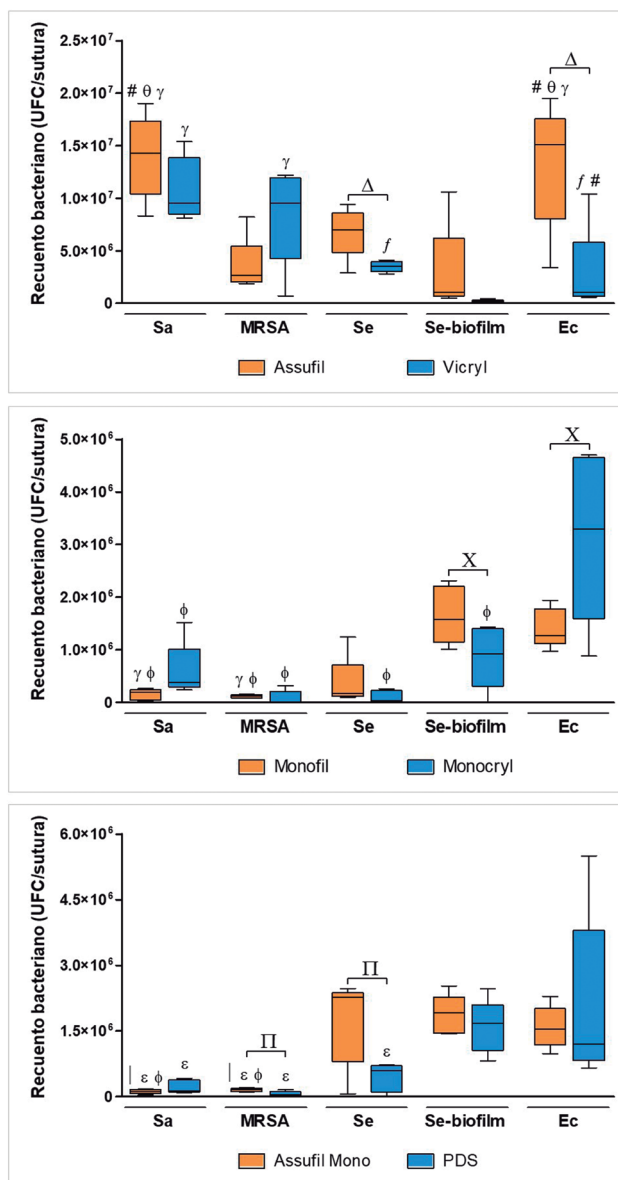


Figura 4. Cuantificación de la adhesión bacteriana a la superficie de las diferentes suturas convencionales y resumen del análisis estadístico (ANOVA + Bonferroni). Los materiales antimicrobianos, al no presentar recuento positivo en ninguno de los casos, no se encuentran representados en las gráficas. Las diferencias estadísticas encontradas en función de la composición de las suturas son: Δ: A frente a V ($p < 0.01$); X: MF frente a MC ($p < 0.05$); Π: AM frente a P ($p < 0.01$). Las diferencias estadísticas encontradas en función de la cepa inoculada son: f: frente a Sa ($p < 0.001$); #: frente a MRSA ($p < 0.05$); θ: frente a Se ($p < 0.05$); γ: frente a Se-biofilm ($p < 0.001$); φ: frente a Ec ($p < 0.001$); l: frente a Se ($p < 0.001$); ε: frente a Se-biofilm ($p < 0.05$).

Hasta la fecha, son pocos los datos existentes en la literatura acerca de la efectividad de suturas antimicrobianas provistas de clorhexidina²³, mientras que las suturas con triclosán han sido ampliamente estudiadas desde que fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) en el año 2002^{1,26}. A pesar de que la mayoría de los estudios des-

criben una eficacia de estos materiales bajo condiciones *in vitro*, algunos autores cuestionan estos hechos. Matl y cols.³³ desarrollaron un modelo de infección causada por *S. aureus* para comparar el comportamiento de Vicryl Plus frente a suturas de PGA recubiertas experimentalmente con los antisépticos octenidina o clorhexidina en combinación con ácidos grasos. Observaron que la sutura con triclosán tenía un efecto más débil que los prototipos diseñados con los otros antisépticos. De modo similar, Li y cols.³² registraron una mayor actividad en unas suturas experimentales de PGA recubiertas con un copolímero sintético ([animoetil metacrilato]-co-[butil metacrilato]) en comparación con Vicryl Plus, cuando los materiales se inoculan con *S. aureus*. En ambos estudios se describe una leve actividad bacteriostática por parte de la sutura provista de triclosán al permitir la adhesión bacteriana tras aproximadamente 10 horas de la inoculación. Estos datos contrastan con nuestros resultados, en los que hemos demostrado que todas las suturas con triclosán (Vicryl Plus, Monocryl Plus y PDS Plus) inhiben por completo el crecimiento bacteriano en un período de 24 horas, tiempo durante el cual no se produce ni adhesión ni colonización bacteriana de la superficie de estos materiales. Estos datos nos permiten avalar afirmaciones previas sobre la eficacia de las suturas antimicrobianas^{2,5,6,12,14,15}. Asimismo, nuestros resultados experimentales demuestran que el rendimiento de las suturas provistas de clorhexidina (Assufil Plus, Monofil Plus y Assufil Mono Plus) es muy similar al ejercido por los materiales con triclosán.

Aunque en condiciones experimentales presentan un comportamiento óptimo, la utilización de las suturas antibacterianas para reducir las tasas de infecciones posoperatorias es motivo de debate¹⁹⁻²¹. En un estudio prospectivo de cierre de pared abdominal, Justinger y cols.³⁴ observaron que el uso de Vicryl Plus se asociaba a una significativa reducción en el porcentaje de ISQ en comparación con las suturas convencionales. En un posterior estudio con 856 pacientes, observaron una disminución significativa en la tasa de ISQ tras el cierre abdominal con PDS Plus en comparación con PDS convencional³⁵. De forma similar, existen datos que avalan la efectividad de estas dos suturas antimicrobianas en la reducción de la tasa de ISQ tras cirugía colorrectal^{36,37}. Todos estos resultados son drásticamente diferentes a otros hallazgos obtenidos en diferentes territorios quirúrgicos, tales como cirugía gastroenterológica³⁸, cierre de laparotomía media³⁹, reconstrucción mamaria⁴⁰, cáncer de cabeza y cuello⁴¹, cierre esternal³⁰ o cirugía intraoral en presencia de bacterias anaerobias⁴². En estos casos, los datos recolectados no apoyan la capacidad de las suturas con triclosán para reducir las tasas de ISQ. A pesar de estas controversias, las guías de prevención redactadas por los centros de control de enfermedades de EE. UU. (CDC) aconsejan de un modo sutil la utilización de suturas con triclosán para prevenir las ISQ. Basan dicha recomendación en un balance coste-beneficio positivo para estos materiales⁴³.

En un reciente metaanálisis, Henriksen y cols.⁴⁴ evaluaron un total de 8 estudios clínicos aleatorizados sobre la incidencia de ISQ en el cierre de fascia abdominal empleando distintas suturas con triclosán (Vicryl Plus y PDS Plus). Comprobaron que solamente la sutura multifilamento era capaz de reducir las tasas de infección, a pesar de que ambos materiales contienen el mismo antiséptico. Estos resultados indican que la arquitectura y la composición química de las suturas antimicrobianas son factores que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar la efectividad clínica de estos dispositivos.

Debido a que no existe una sutura universal, la elección del material más adecuado para cada caso es una responsabilidad

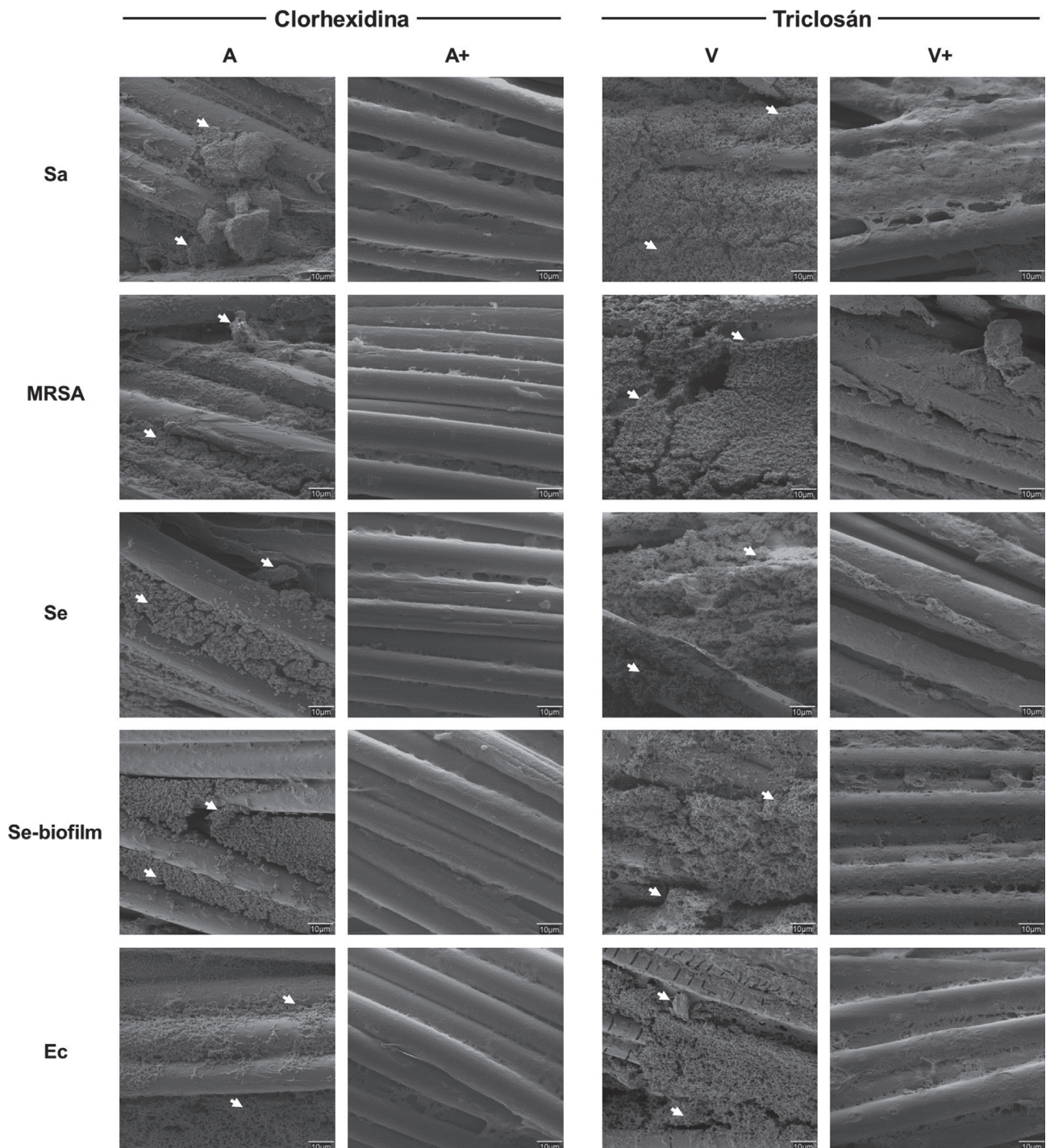


Figura 5. Microfotografías de las suturas multifilamento trenzadas de PGA/PG910 tras 24 horas de la inoculación con los diferentes microorganismos. La superficie de las suturas control se encuentra completamente colonizada por las bacterias (flechas), especialmente en las zonas entre dos filamentos adyacentes. Las suturas antimicrobianas no presentan bacterias vivas adheridas a su superficie (MEB, 1000×; barras de escala: 10 μm).

que recae sobre el cirujano y su equipo²⁶. En este sentido, las suturas antimicrobianas podrían jugar un papel fundamental si su habilidad para reducir el riesgo de infecciones posoperatorias estuviera claramente demostrada²⁶. La falta de consenso actual pone de manifiesto la necesidad de profundizar en el estudio

de las suturas antimicrobianas con el fin de recolectar y compilar la mayor cantidad de datos experimentales y clínicos que puedan justificar la elección de estos materiales en situaciones de alto riesgo.

El presente estudio surgió como consecuencia de esa necesidad, y aporta diversos datos sobre la eficacia de estos materiales

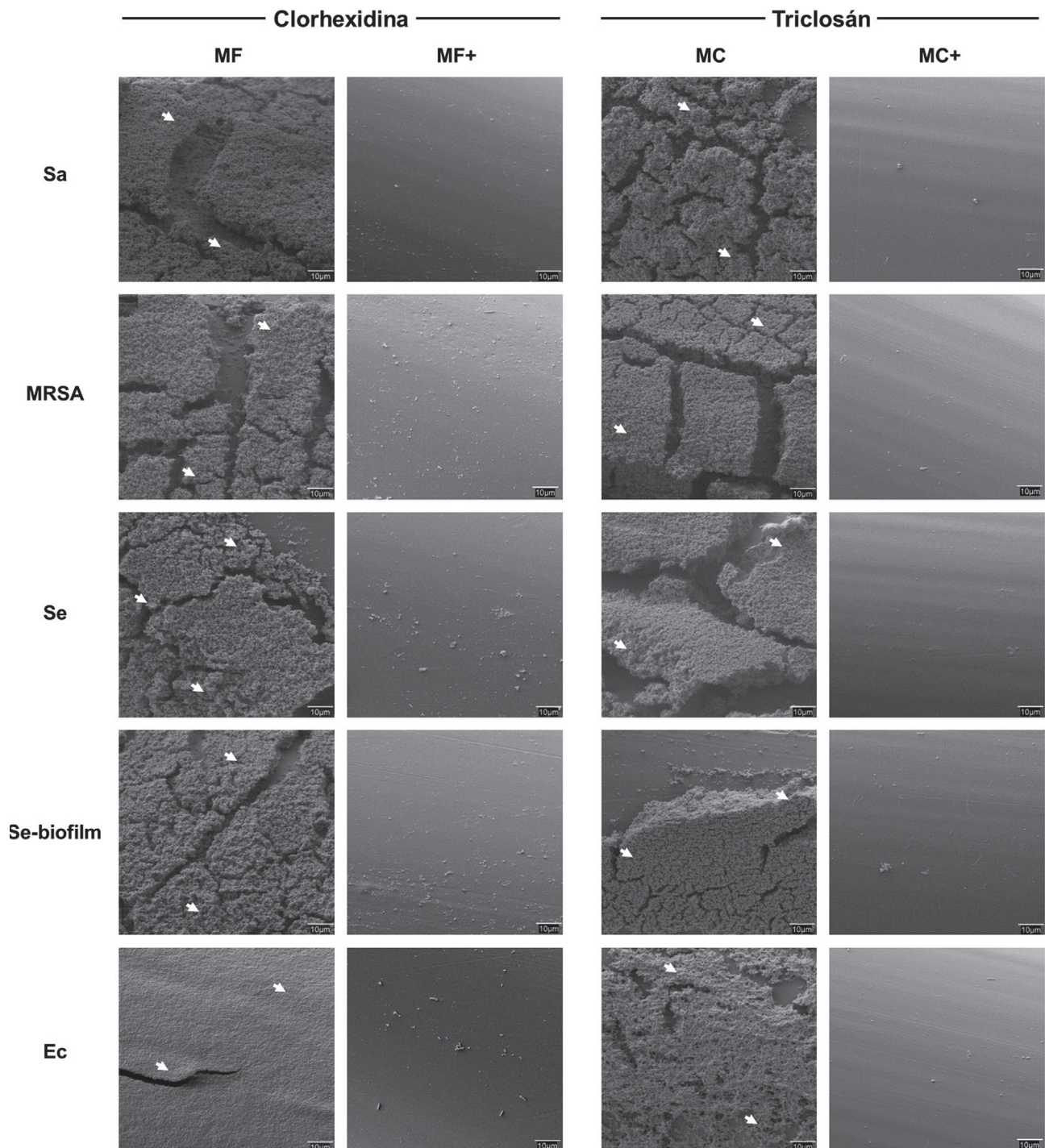


Figura 6. Microfotografías de las suturas monofilamento de PGCL tras 24 horas de la inoculación con los diferentes microorganismos. La superficie de las suturas control se encuentra completamente colonizada (flechas), mientras que las suturas antimicrobianas no presentan bacterias vivas adheridas a su superficie (MEB, 1000×; barras de escala: 10 µm).

para evitar la adhesión bacteriana a su superficie. Sin embargo, hay que destacar que, al tratarse de un modelo experimental *in vitro*, los resultados obtenidos no nos permiten determinar la capacidad real de las suturas antimicrobianas en una situación clínica de infección bacteriana. Teniendo este hecho en cuenta, consideramos que las suturas provistas de clorhexidina tienen

un comportamiento muy similar al ejercido por sus homólogos con triclosán. En combinación con una adecuada profilaxis preoperatoria, el empleo de estas suturas podría ser útil para evitar la colonización bacteriana del material y de la herida quirúrgica, participando así en la prevención del desarrollo de infecciones posoperatorias.

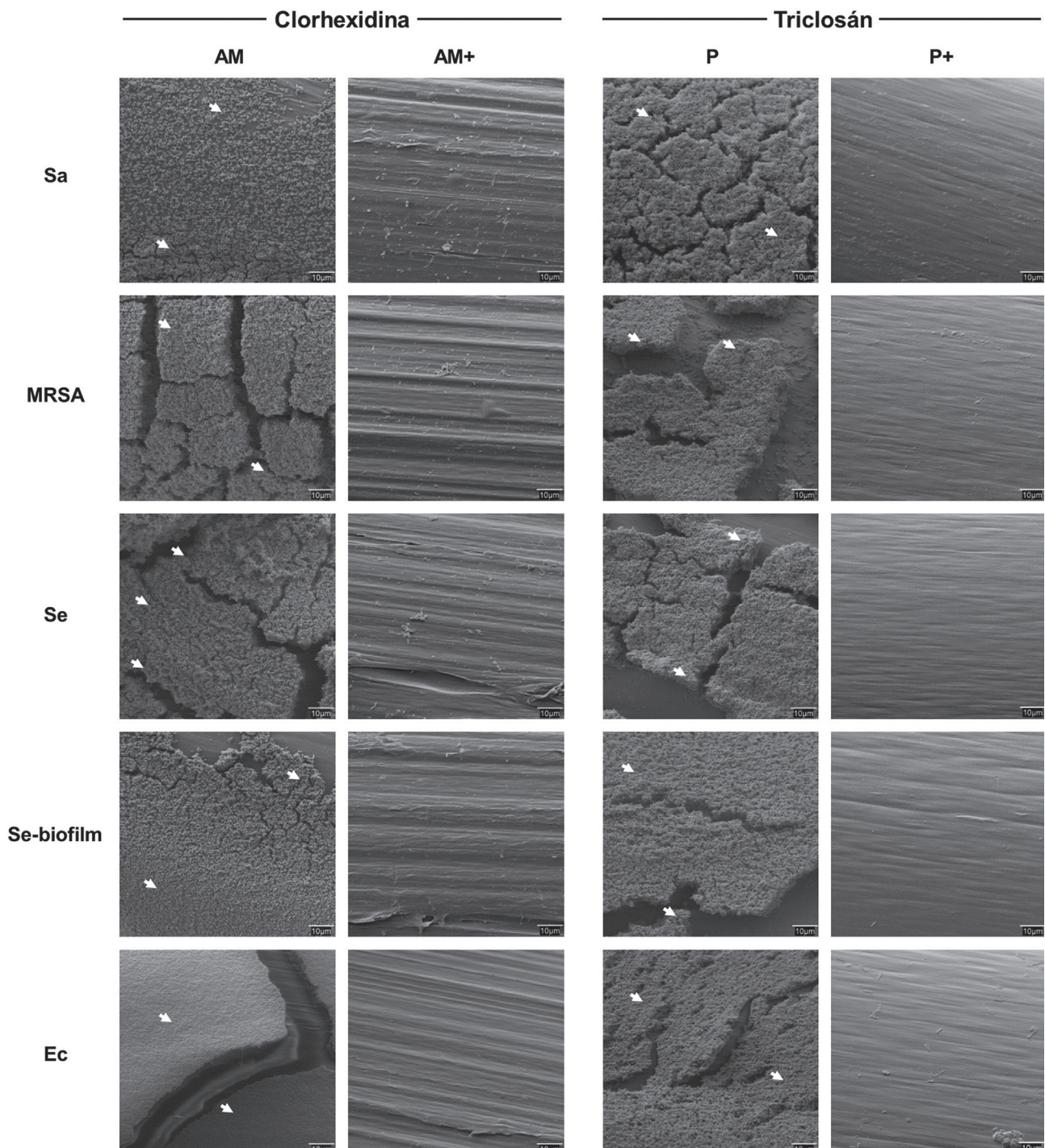


Figura 7. Microfotografías de las suturas monofilamento de PDO tras 24 horas de la inoculación con los diferentes microorganismos. La superficie de las suturas control se encuentra completamente colonizada (flechas), mientras que las suturas antimicrobianas no presentan bacterias vivas adheridas a su superficie (MEB, 1000×; barras de escala: 10 μm).

CONCLUSIONES

1. Tanto las suturas provistas de clorhexidina como las de triclosán han ejercido una actividad bactericida similar, evitando en todos los casos la adhesión de microorganismos a su superficie e inhibiendo el crecimiento bacteriano en el entorno.
2. Las suturas antimicrobianas podrían ser de gran utilidad en la lucha contra el desarrollo de infecciones posoperatorias, por lo que es necesario desarrollar modelos experimentales preclínicos y nuevos estudios prospectivos capaces de determinar la potencial aplicación clínica de estos dispositivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dennis C, Sethu S, Nayak S, Mohan L, Morsi YY, Manivasagam G. Suture materials. Current and emerging trends. *J Biomed Mater Res A*. 2016;104:1544-59.
2. Ming X, Rothenburger S, Nichols MM. *In vivo* and *in vitro* antibacterial efficacy of PDS plus (polidioxanone with triclosan) suture. *Surg Infect*. 2008;9:451-7.
3. Leaper D, Assadian O, Hubner NO, McBain A, Barbolt T, Rothenburger S, et al. Antimicrobial sutures and prevention of surgical site infection: assessment of the safety of the antiseptic triclosan. *Int Wound J*. 2011;8:556-66.
4. Elek SD, Conen PE. The virulence of *S. pyogenes* for man. A study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol*. 1957;38:573-86.
5. Gómez-Alonso A, García-Criado FJ, Parreño-Manchado FC, García-Sánchez JE, García-Sánchez E, Parreño-Manchado A, et al. Study of the efficacy of Coated VICRYL Plus Antibacterial suture (coated Polyglactin 910 suture with Triclosan) in two animal models of general surgery. *J Infect*. 2007;54:82-8.
6. Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkley D. *In vitro* antimicrobial evaluation of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Infect* 2002;3(Suppl 1):S79-S87.
7. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008;70(Suppl. 2):3-10.
8. Ortiz H, Armendáriz P, Kreisler E, García-Granero E, Espin-Basany E, Roig JV, et al. Influence of rescrubbing before laparotomy closure on abdominal wound infection after colorectal cancer surgery: results of a multicenter randomized clinical trial. *Arch Surg*. 2012;147:614-20.
9. McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill AD, Humphreys H. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):693-701.
10. Singh A, Bartsch SM, Muder RR, Lee BY. An economic model: value of antimicrobial-coated sutures to society, hospitals, and third-party payers in preventing abdominal surgical site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):1013-20.
11. Murray BW, Cipher DJ, Pham T, Anthony T. The impact of surgical site infection on the development of incisional hernia and small bowel obstruction in colorectal surgery. *Am J Surg*. 2011;202(5):558-60.
12. Edmiston CE, Seabrook GR, Goheen MP, Krepel CJ, Johnson CP, Lewis BD, et al. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? *J Am Coll Surg*. 2006;203:481-9.
13. Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am J Infect Control*. 2000;28:184-96.
14. Ming X, Rothenburger S, Yang D. *In vitro* antibacterial efficacy of MONOCRYL plus antibacterial suture (Poliglecaprone 25 with triclosan). *Surg Infect*. 2007;8:201-8.
15. Marzo G, Loffredi R, Marchetti E, Di Martino S, Di Pietro C, Marinelli G. *In vitro* antibacterial efficacy of Vicryl Plus suture (coated Polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Oral Implantol*. 2008;1:43-8.
16. Masini BD, Stinner DJ, Waterman SM, Wenke JC. Bacterial adherence to suture materials. *J Surg Educ*. 2011;68:101-4.
17. Ming X, Nichols M, Rothenburger S. *In vivo* antibacterial efficacy of MONOCRYL plus antibacterial suture (Poliglecaprone 25 with triclosan). *Surg Infect*. 2007;8:209-14.
18. Suárez Grau JM, de Toro Crespo M, Docobo Durántez F, Rubio Chaves C, Martín Cartes JA, Docobo Pérez F. Prevention of surgical infection using reabsorbable antibacterial suture (Vicryl Plus) versus reabsorbable conventional suture in hernioplasty. An experimental study in animals. *Cir Esp*. 2007;81:324-9.
19. Chang WK, Srinivasa S, Morton R, Hill AG. Triclosan-impregnated sutures to decrease surgical site infections: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*. 2012;255:854-9.
20. Wang ZX, Jiang CP, Cao Y, Ding YT. Systematic review and meta-analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg*. 2013;100:465-73.
21. Guo J, Pan LH, Li YX, Yang XD, Li LQ, Zhang CY, et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*. 2016;201:105-17.
22. Pérez-Köhler B, Fernández-Gutiérrez M, Pascual G, García-Moreno F, San Román J, Bellón JM. *In vitro* assessment of an antibacterial quaternary ammonium-based polymer loaded with chlorhexidine for the coating of polypropylene prosthetic meshes. *Hernia*. 2016;20:869-78.
23. Sethi KS, Karde PA, Joshi CP. Comparative evaluation of sutures coated with triclosan and chlorhexidine for oral biofilm inhibition potential and antimicrobial activity against periodontal pathogens: an *in vitro* study. *Indian J Dent Res*. 2016;27:535-9.
24. Márquez Y, Cabral T, Lorenzetti A, Franco L, Turón P, del Valle LJ, et al. Incorporation of biguanide compounds into poly(GL)-b-poly(GL-co-TMC-co-CL)-b-poly(GL) monofilament surgical sutures. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;71:629-40.
25. Brooks D, Brooks AE, Grainger DW. Antimicrobial medical devices in preclinical development and clinical use. In: Moriarty TF, Zaat SAJ, Busscher HJ, editors. *Biomaterials associated infections. Immunological aspects and antimicrobial strategies*. 1st ed. New York: Springer Science+Business Media; 2013. pp. 309-54.
26. Tummalapalli M, Anjum S, Kumari S, Gupta B. Antimicrobial surgical sutures: recent developments and strategies. *Polym Rev*. 2016;56:607-30.
27. Obermeier A, Schneider J, Wehner S, Matl FD, Schieker M, von Eisenhart-Rothe R, et al. Novel high efficient coatings for anti-microbial surgical sutures using chlorhexidine in fatty acid slow-release carrier systems. *PLoS One* 2014;9:e101426.
28. Obermeier A, Schneider J, Föhr P, Wehner S, Kühn KD, Stemberger A, et al. *In vitro* evaluation of novel antimicrobial coatings for surgical sutures using octenidine. *BMC Microbiol*. 2015;15:186.
29. Harnet JC, Le Guen E, Ball V, Tenenbaum H, Ogier J, Haikel Y, et al. Antibacterial protection of suture material by chlorhexidine-functionalized polyelectrolyte multilayer films. *J Mater Sci Mater Med*. 2009;20:185-93.
30. Stadler S, Fleck T. Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections? A retrospective observational analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:296-9.
31. Venema S, Abbas F, van de Belt-Gritter B, van der Mei HC, Busscher HJ, van Hoogmoed CG. *In vitro* oral biofilm formation on triclosan-coated sutures in the absence and presence of additional antiplaque treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:980-5.
32. Li Y, Kumar KN, Dabkowski JM, Corrigan M, Scott RW, Nüsslein K, et al. New bactericidal surgical suture coating. *Langmuir*. 2012;28:12134-9.
33. Matl FD, Zlotnyk J, Obermeier A, Friess W, Vogt S, Büchner H, et al. New anti-infective coatings of surgical sutures based on a combination of antiseptics and fatty acids. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2009;20:1439-49.
34. Justinger C, Moussavian MR, Schlueter C, Kopp B, Kollmar O, Schilling MK. Antibacterial coating of abdominal closure sutures and wound infection. *Surgery*. 2009;145:330-4.
35. Justinger C, Slotta JE, Ningel S, Gräber S, Kollmar O, Schilling MK. Surgical-site infection after abdominal wall closure with triclosan-impregnated polydioxanone sutures: results of a rando-

- mized clinical pathway facilitated trial (NCT00998907). *Surgery*. 2013;154:589-95.
36. Nakamura T, Kashimura N, Noji T, Suzuki O, Ambo Y, Nakamura F, et al. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surgery*. 2013;153:576-83.
 37. Yamashita K, Takeno S, Hoshino S, Shiwaku H, Aisu N, Yoshida Y, et al. Triclosan sutures for surgical site infection in colorectal cancer. *J Surg Res*. 2016;206:16-21.
 38. Ichida K, Noda H, Kikugawa R, Hasegawa F, Obitsu T, Ishioka D, et al. Effect of triclosan-coated sutures on the incidence of surgical site infection after abdominal wall closure in gastroenterological surgery: a double-blind, randomized controlled trial in a single center. *Surgery*. 2018;164:91-5.
 39. Diener MK, Knebel P, Kieser M, Schüler P, Schiergens TS, Atanassov V, et al. Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial. *Lancet*. 2014;384:142-52.
 40. Deliaert AE, van den Kerckhove E, Tuinder S, Fieuws S, Sawor JH, Meesters-Caberg MA, et al. The effect of triclosan-coated sutures in wound healing. A double blind randomised prospective pilot study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:771-3.
 41. Chen SY, Chen TM, Dai NT, Fu JP, Chang SC, Deng SC, et al. Do antibacterial-coated sutures reduce wound infection in head and neck cancer reconstruction? *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:300-4.
 42. Pelz K, Tödttmann N, Otten JE. Comparison of antibacterial-coated and non-coated suture material in intraoral surgery by isolation of adherent bacteria. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22:551-5.
 43. 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):784-91.
 44. Henriksen NA, Deerenberg EB, Venclauskas L, Fortelny RH, García-Alamino JM, Miserez M, et al. Triclosan-coated sutures and surgical site infection in abdominal surgery: the TRIS-TAN review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia*. 2017;21(6):833-41.