

CARTAS CIENTÍFICAS

Factores de riesgo para el desarrollo de infección de injerto protésico infrainguinal en un Servicio de Cirugía Vascular en Medellín (Colombia)

M.O. Correa^{a,*}, R. Restrepo^b, C. Arboleda^b, J. Mosquera^b y G. García Martínez^c

^a Servicio de Cirugía Vascular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Departamento de Cirugía Vascular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 13 de julio de 2011; aceptado el 6 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Prótesis vascular;
Infección de herida
operatoria

Resumen

Introducción: La infección de injerto vascular es una entidad que tiene alta mortalidad y morbilidad entre los pacientes con enfermedad arterial periférica sometidos a estos procedimientos. Debido a la poca información sobre el comportamiento de las infecciones de injerto vascular en nuestro medio, es importante identificar los factores de riesgo que se asocian a las infecciones de injerto protésico vascular en reconstrucciones infrainguinales.

Métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes sometidos a reconstrucción infrainguinal en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, con injerto protésico, tomando como caso a quienes desarrollan infección, y como control a quienes no, según la clasificación de Szilagyi.

Resultados: Se obtuvo un total de 34 casos y 34 controles, con una tasa de infección en reconstrucción infrainguinal protésica del 25,75%. No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo, edad y clasificación de ASA. La mayoría de los casos se clasificaron como Szilagyi II y III (19,5 y 23,5%). La mayoría de los diagnósticos de infección se realizaron en los primeros 30 días del postoperatorio, siendo los microorganismos más aislados *S. aureus* y *E. Coli*. Se constituyeron como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones la presencia de complicaciones en la herida quirúrgica (OR: 77,5; IC: 93,4-99,73), reintervenciones (OR: 7,23; IC: 1,82 - 28,4), el hábito de fumar (OR: 4,04 IC: 1,37-11,86) y el tiempo operatorio ($p = 0,002$; IC: 21,74-91,25). Variables como comorbilidades, tipo de injerto o cirugías concomitantes no tuvieron influencia sobre la aparición de infecciones en la población estudiada.

Conclusión: Las complicaciones en la herida quirúrgica, las reintervenciones, el tiempo operatorio prolongado y el hábito de fumar se relacionan con un riesgo elevado de sufrir infección de injerto vascular en la población estudiada.

© 2011 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marthacorreas@une.net.co (M.O. Correa).

KEYWORDS

Vascular grafting;
Surgical wound
infection

Risk factors for developing an infrainguinal prosthetic graft infection in a Vascular Surgery Department in Medellin (Colombia)

Abstract Vascular graft infection has high mortality and morbidity among patients with peripheral arterial disease undergoing limb artery bypass. Due to there being little information available in Latin American centers on this complication, it is important to identify risk factors associated with infrainguinal prosthetic graft infections.

Vascular graft infections are a serious complication, with reports of up to 17% mortality and a morbidity of 41%, the loss of the limb being the most frequent outcome (1). Although the incidence of vascular graft infection is reported to be from 1% to 6% in most series, some studies in Latin American centers show incidences between 4% and 11.6%.

Methods: A retrospective case-control study was conducted on patients undergoing infrainguinal reconstruction with prosthetic graft at the Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, taking as case patients who developed an infection; and controls, patients who did not, according to the classification of Szilagyi.

Results: A total of 34 cases and 34 controls, no differences in gender distribution or age, were obtained over a period of 10 years. The most frequently isolated microorganism was *S. aureus*, with a significant proportion of methicillin resistant *S. aureus*. The variables found to be associated with significant vascular graft infection in the bivariate analysis were, the presence of wound complications (OR: 77.7, 95% CI; 15.9 to 375, $P = .000$), re-interventions (OR 7.23, 95% CI; 1.84 to 28.40, $P = .002$), smoking (OR 4.04, 95% CI; 1.37 to 11.86, $P = .009$), surgical time greater than 75 percentile for the population studied (OR 6.61, 95% CI; 1.2 to 2.82, $P = .012$).

Variables such as comorbidities, type of graft or concomitant surgery had no influence of the appearance of infections in the population studied.

Conclusion: Surgical wound complications, re-interventions, longer operating time, and smoking are associated with an increased risk of suffering from a vascular graft infection in the population studied.

© 2011 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones de injerto vascular constituyen una grave complicación, con reportes de mortalidad y morbilidad del 17 y 41% respectivamente, siendo la pérdida de la extremidad la secuela más catastrófica¹. Aunque la incidencia de infección de injerto vascular se reporta en la mayoría de las series entre el 1 y 6%, las estadísticas en Colombia y en Latinoamérica son pocas^{2,3}.

La localización del injerto es un factor de riesgo determinado, siendo menor la incidencia en los injertos aórticos (0,5-1%) y mayor en los infrainguinales, donde puede alcanzar hasta el 6% cuando involucra la ingle. Hay otros factores de riesgo que pueden influir en la aparición de infección de herida quirúrgica como son la reintervención y el tiempo de cirugía, entre otros⁴.

Un estudio de casos y controles retrospectivo realizado en un período de 20 años encontró que la incisión inguinal, las complicaciones de la herida y la infección de la herida son factores de riesgo significativos para el desarrollo de infección de injerto vascular, con una diferencia estadísticamente significativa para las tres variables⁵.

El presente estudio se propone identificar los factores de riesgo que pueden influir en la aparición de infección de injerto protésico vascular en reconstrucciones arteriales infrainguinales en los pacientes del Servicio de Cirugía Vascular del Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, Colombia.

Materiales y métodos

Es un estudio de casos y controles retrospectivo, donde se revisaron las historias clínicas de los pacientes sometidos a reconstrucción arterial infrainguinal de enero de 2000 hasta diciembre de 2009. Se tomaron como casos los pacientes que desarrollaron infección de injerto vascular según la clasificación de Szilagyi⁶ y que estuviera consignada en la historia clínica. Se usó esta clasificación porque ha sido la más utilizada en el Servicio. Los controles fueron pareados por fecha, tomando los pacientes que tuvieran cirugía de reconstrucción arterial infrainguinal en el mismo año del caso y que no presentaran infección consignada en la historia clínica.

Se tomaron como variables el tiempo de cirugía, el tipo de reconstrucción y de injerto utilizado, las enfermedades asociadas, las complicaciones de la herida, entre otras.

Resultados

Se revisaron los registros de los pacientes intervenidos con injerto sintético infrainguinal para reconstrucción arterial y se reunieron 34 casos y 34 controles, que correspondieron a la muestra previamente calculada. El promedio de edad para los casos fue de 64,79 años y de 69,29 años para los controles, sin diferencia significativa entre los dos grupos ($p = 0,35$). La distribución por sexo tampoco arrojó diferencias significativas, con 15 mujeres (44,5%) en el grupo de

Tabla 1 Evaluación de factores relacionados con la aparición de infección de injerto protésico en reconstrucción arterial infrainguinal en pacientes del Servicio de Cirugía Vascular del Hospital San Vicente de Paúl, 2000-2009

Factor	Infectado n (%)	No infectado n(%)	OR	p	IC 95%
<i>Tipo de cirugía</i>			4,923	0,042	0,96-25,218
Urgente	8 (80%)	2 (20%)			
Electiva	26 (44,82%)	32 (55,7%)			
<i>Complicaciones de la herida</i>			77,5	0,000	15,98-375,83
Sí	31 (91,7%)	4 (11,76%)			
No	3 (8,82%)	30 (88,23%)			
<i>Profilaxis antibiótica</i>			1,354	0,392	0,459-3,998
Sí	26 (52%)	24 (48%)			
No	8 (44,44%)	10 (55,55%)			
<i>Tabaquismo</i>			4,04	1,37-11,86	0,0094
Sí	20 (58,82%)	9 (26,47%)			
No	11 (32,35%)	20 (58,82%)			

casos y 23 (67,64%) para los controles; en el grupo de los hombres fueron 19 (55,88%) casos y 11 (32,25%) para controles. La distribución de la clasificación de Szilagyi en los pacientes con infección fue de 15% grado I, 38% grado II y 47% grado III.

La presencia de complicaciones en la herida como hematoma, seroma, necrosis o dehiscencias influyó en la aparición de infección, siendo la complicación más frecuentemente encontrada las hemorrágica (hematoma y sangrado). Ni la presencia de un foco infeccioso remoto detectado al día de la cirugía, ni la lesión de tejidos blandos presente en el momento del procedimiento se relacionaron con la presencia de infección ($p > 0,55$).

Las comorbilidades como la diabetes ($OR=0,266$ [$IC=0,233-1,62$]), hipertensión arterial ($OR=0,280$, [$IC=0,188-1,62$]), insuficiencia renal crónica ($OR=0,214$, [$IC=0,496 - 15,33$]) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($OR=0,238$, [$IC=0,103 - 1,95$]), no mostraron relación con la infección de injerto.

La mayoría de puentes realizados fueron los femoropopliteos a primera porción ($n=39$) y a segunda ($n=20$); la localización del puente arterial no tuvo relación con la infección de injerto vascular.

El tipo de material utilizado (PTFE o dacron) no se encontró como variable estadísticamente significativa ($p = 0,844$). En la **tabla 1** se enumeran otros factores y su relación con la infección de injerto vascular en la población estudiada.

El tiempo promedio de cirugía para ambos grupos es de 206,01 minutos, con un percentil 75 de 243,75. El tiempo operatorio fue mayor en el grupo de los infectados que en los no infectados (234,26 minutos para los infectados y 177,76 minutos para los no infectados). Al analizar el número de casos y controles con respecto al tiempo de cirugía, tomando como referencia el percentil 75 del tiempo estimado para la población en estudio (menor o igual a 244 minutos y mayor a 244 minutos), el resultado es que el tiempo de cirugía mayor a 244 minutos es un factor de riesgo para desarrollar infección de injerto vascular ($OR = 4,64$ [$IC = 1,32-16,23$]; $p = 0,012$).

La mayoría de los diagnósticos se realizaron en los 30 días del postoperatorio. En la **figura 1** se presenta la

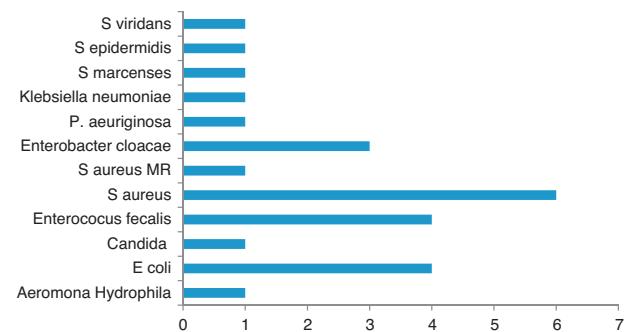


Figura 1 Aislamientos microbiológicos en pacientes con infección de injerto vascular protésico en reconstrucciones infrainguinales en el HUSVP 2000 - 2009.

distribución y tipo de aislamientos microbiológicos encontrados. El *S. aureus*, incluyendo el meticilín resistente (SAMR), representó el germen más frecuentemente aislado en la población.

Discusión

La incidencia de complicaciones de injerto vascular varía según la serie. Sin embargo, muchos estudios toman datos que incluyen injertos aórticos y reconstrucción con injertos autólogos. La mayoría de estos datos son de estudios que involucran todo tipo de reconstrucciones, incluyendo injertos intra y extracavitarios⁷⁻⁹.

Brothers et al., en un estudio donde incluyeron solo reconstrucciones protésicas infrainguinales en un período de 12 años, encontraron un porcentaje de infección del 18% (25 de 141 casos)¹⁰, pero otras series reportan hasta el 29% de incidencia de infección en reconstrucciones infrainguinales¹¹.

Las cirugías urgentes constituyen un factor relacionado con la aparición de infección en varios reportes. La mayoría de las cirugías en nuestro grupo fueron electivas; esto se debe a que por la conformación del Servicio de Cirugía Vascular en el HSV, el trauma vascular lo maneja en su

mayoría el cirujano general, lo que probablemente hiciera que esta variable no fuera significativa. Sin embargo, dentro del grupo de las cirugías urgentes pudo verse un mayor porcentaje de infección de injerto vascular, aunque esta variable no arrojó resultados estadísticamente significativos.

La mayoría de los aislamientos en los casos de infección de injerto tempranos incluyen *S. aureus*, *E. coli* y *Pseudomonas*, y la presentación puede ser de disruptión de la anastomosis, en contraste con las infecciones tardías, donde está involucrado frecuentemente el *S. epidermidis* que produce una infección más crónica, con manifestaciones más sutiles⁴. El *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente aislado, y hay una tendencia a aumentar los aislamientos de los SAMR. Los gram negativos también son frecuentemente aislados, y la frecuencia del aislamiento de estos cambia con la implementación de la profilaxis con vancomicina cuando el SAMR es prevalente¹²⁻¹⁴. No se encontró un número grande de SAMR en los casos revisados; esto puede deberse a una búsqueda poco activa de los casos, ya que en no todos se logró la identificación del germe.

La mayoría de diagnósticos se hicieron en los primeros 30 días del postoperatorio, lo que puede deberse a la falta de seguimiento de los pacientes en nuestro medio, que es común en muchas patologías debido al diseño del sistema de salud y de la variabilidad de las contrataciones. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos tempranos se asocian a una mayor incidencia de *S. aureus* en los aislamientos, que es lo que se encuentra en este estudio. La infección a distancia no representó un factor de riesgo para el desarrollo de infección en nuestros casos; sin embargo, otros estudios han enfatizado en su importancia para el desarrollo de infecciones al favorecer las siembras hematógenas o por contaminación directa.

No se encontraron diferencias en cuanto al tipo de injerto utilizado, sin embargo el más empleado fue el PTFE. Las propiedades de los injertos vasculares disponibles les confieren cualidades que hacen que sean preferidos para diferentes usos. Esta elección podría estar condicionada por la susceptibilidad que tengan los injertos de infectarse. El PTFE es relativamente no poroso y más hidrofóbico comparado con el dacron, por lo tanto es menos probable que se formen uniones entre las bacterias cuyas paredes celulares tienen propiedades hidrofóbicas y el injerto de PTFE¹¹. Esto está apoyado por varios estudios que muestran una mayor afinidad de bacterias como *S. epidermidis*, *S. aureus* y *E. coli* por el PTFE comparado con el dacron^{15,16}. Pese a lo sugerido sobre la preferencia de las bacterias por uno u otro injerto, hay trabajos que tampoco encuentran diferencias significativas frente al uso de varios tipos de injerto sintético¹⁴.

Aunque nuestro promedio de tiempo de cirugía es bajo frente a otros estudios, está por encima del tiempo estipulado por el CDC como percentil 75 (180 minutos vs 243 minutos en nuestro caso). Sin embargo, el tiempo operatorio prolongado fue un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en nuestro estudio¹⁷.

Chang et al. reportaron en su serie con 335 pacientes sometidos a revascularización de miembros inferiores, que incluyó injertos aortofemorales, que el tiempo operatorio fue la única variable significativa para el desarrollo de infecciones (318 minutos en infectados vs 265 minutos en no infectados con $p > 0,02$)¹⁸. En su reporte también enfatizan

que algunas variables que tradicionalmente se han descrito como asociadas a la infección de injerto vascular como la diabetes, la insuficiencia renal o el tiempo de hospitalización antes de la cirugía no tuvieron ningún peso estadístico, hallazgos similares a los de este estudio, donde las enfermedades concomitantes no representaron factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, lo que puede ser debido a la distribución similar de las comorbilidades en todos los grupos.

El Hospital San Vicente de Paúl es un hospital universitario y esto puede ser un factor que lleve al aumento del tiempo operatorio, así como suponer que los casos que más tiempo requieran pudieran ser de un mayor grado de dificultad, como reintervenciones, lo que sumaría otros factores de riesgo adicional que influyan en el resultado de un mayor número de infecciones entre quienes tengan un tiempo operatorio más alto.

Brothers T et al.¹⁰ publican una serie reciente sobre factores predictores de infecciones en puentes infrainguinales tomando solo injertos de PTFE. En 27 casos de infección encontraron que la presencia de lesiones de tejidos blandos al tiempo de la realización de la revascularización, como la gangrena y las reintervenciones, se constituyen como factores de riesgo adicional para la infección de injerto vascular. En este estudio se encontró que solo las reintervenciones son factores asociados a la infección de injerto.

La realización de procedimientos concomitantes como desbridamientos u otros injertos vasculares tampoco influyó en la aparición de infección, aunque está definido como factor de riesgo por otros trabajos. Las complicaciones en la herida se han asociado en varios reportes con la aparición de infección vascular. Lo encontrado en este trabajo apoya esta hipótesis, siendo las complicaciones hemorrágicas las más comunes. La adecuada manipulación de los tejidos y de la hemostasia y un cierre cuidadoso son medidas que deben acompañar siempre todo procedimiento vascular. Con esto se busca disminuir las ocurrencia de eventos locales como hematomas, fistulas linfáticas y seromas y, por consiguiente, la aparición de infecciones^{9,19}.

El tratamiento con antibiótico profiláctico sistémico iniciado inmediatamente en el período preoperatorio está bien definido como una medida que reduce el riesgo de infección de herida y de infección de injerto, con RR 0,25 y 0,31 respectivamente. Estos hallazgos están basados en 10 estudios que aleatorizaron 1.297 pacientes a profilaxis antibiótica o placebo²⁰.

La administración de los antibióticos profilácticos no se relacionó con el desarrollo de infección y tampoco fue recibida por todos los pacientes en el tiempo adecuado, sin embargo este hallazgo es similar al de otros estudios, donde reportan coberturas tan bajas como una profilaxis adecuada del 55,7%²¹. A pesar de estos hallazgos, la profilaxis antibiótica está bien establecida como una medida que puede disminuir el riesgo de infección de herida, y por tanto de injerto vascular, y es importante tratar de ampliar la cobertura y la adecuación de la administración de esta.

El hábito de fumar se ha tratado de relacionar con la aparición de infección en la herida quirúrgica por la hipoxia que puede producir en los tejidos y la alteración del medio para la adecuada cicatrización. Algunos estudios no han podido encontrar esta relación, como el de Malone et al. en una cohorte de 5.030 pacientes con cirugía no

cardíaca, pues también influye en el desarrollo de infección de injerto vascular²²⁻²⁴. El uso de tabaco en la serie presentada por Brothers et al., que evalúan el fumar en pacientes sometidos a reconstrucción vascular, no encuentra relación entre el hábito de fumar y la aparición de infección, con un OR de 0,94 (IC 95%: 0,4-0,22). Sin embargo, otros estudios muestran un beneficio en la reducción de complicaciones relacionadas con la herida después de un programa de deshabituación tabáquica de 6 a 8 semanas antes de la cirugía²⁵.

Conclusión

Según esta investigación las variables que se relacionan con el desarrollo de infección de injerto vascular protésico en reconstrucciones infrainguinales son el tiempo operatorio, el hábito de fumar y la presencia de complicaciones no infecciosas en la herida quirúrgica, todas estas con valores de $p < 0,05$ para el análisis univariado.

Otras variables que tradicionalmente se han tenido en cuenta como factores de riesgo no fueron identificadas como tales, entre otras la presencia de infección a distancia o las comorbilidades del paciente y el tiempo de estancia hospitalaria antes de la cirugía.

Como limitaciones de este estudio reconocemos el diseño retrospectivo, lo cual no nos permite identificar adecuadamente algunas variables, y esto permite sesgos de información. La clasificación de la infección de injerto tampoco está consignada en todas las historias, por lo tanto la reclasificación por datos de la historia puede estar sometida a errores.

Bibliografía

- Gandelman G, Frishman WH, Wiese C, Green-Gastwirth V, Hong S, Aronow WS, et al. Intravascular device infections: epidemiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev.* 2007;15:13-23.
- Norese M, Dip F, Paz M, Ferreyra S, La Mura R. Infección protésica en revascularización infrainguinal. *Rev Argent Cirug.* 2008;95:186-91.
- Cabrera J, Hernandez S, Gonzalez P, Duran C. Infección protésica en los servicios de cirugía vascular. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc.* 2001;2:5-9.
- Herscu G, Wilson SE. Prosthetic infection: Lessons from treatment of the infected vascular graft. *Surg Clin North Am.* 2009;89:391-401.
- Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS, et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* 2006;53:49-55.
- Szilagyi E, Smith R, Elliott J, Vrandedic M. Infection in arterial reconstruction with synthetic graft. *Ann Surg.* 1972;176:321-33.
- Bandyk DF, Back MR. Infection in prosthetic vascular grafts. En: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery.* 6th ed. Philadelphia: PA:Saunders; 2005. p. 875-94.
- Treska V, Houdek K, Vachtova M, Smid D, Kormunda S. Management of the prosthetic vascular graft infections-the influence of predictive factors on treatment results. *Bratisl Lek Listy.* 2008;109:544-50.
- Johnson JA, Cogbill TH, Strutt PJ, Gundersen AL. Wound complications after infrainguinal bypass. Classification, predisposing factors, and management. *Arch Surg.* 1988;123:859-62.
- Brothers TE, Robison JG, Elliott BM. Predictors of prosthetic graft infection after infrainguinal bypass. *J Am Coll Surg.* 2009;208:557-61.
- Pounds LL, Montes-Walters M, Mayhall CG, Falk PS, Sanderson E, Hunter GC, et al. A changing pattern of infection after major vascular reconstructions. *Vasc Endovascular Surg.* 2005;39:511-7.
- Homer-Vanniasinkam S. Surgical site and vascular infections: treatment and prophylaxis. *Int J Infect Dis.* 2007;11 Suppl 1:S17-22.
- Guideline for prevention of surgical site infection, 1999 [Internet]. Disponible en: [http://www.jajicjournal.org/article/S0196-6553\(99\)70088-X/Abstract](http://www.jajicjournal.org/article/S0196-6553(99)70088-X/Abstract). (Consultado el 9 de noviembre de 2010).
- Gassel HJ, Klein I, Steger U, Kellersmann R, Hamelmann W, Franke S, et al. Surgical management of prosthetic vascular graft infection: comparative retrospective analysis of 30 consecutive cases. *VASA.* 2002;31:48-55.
- Zilla P, Bezuidenhout D, Human P. Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing. *Biomaterials.* 2007;28:5009-27.
- Turgut H, Sacar S, Kaleli I, Sacar M, Goksin I, Toprak S, et al. Systemic and local antibiotic prophylaxis in the prevention of *Staphylococcus epidermidis* graft infection. *BMC Infect Dis.* 2005;5:91.
- Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm>. (Consultado el 9 de noviembre de 2010).
- Chang JK, Calligaro KD, Ryan S, Runyan D, Dougherty MJ, Stern JJ. Risk factors associated with infection of lower extremity revascularization: analysis of 365 procedures performed at a teaching hospital. *Ann Vasc Surg.* 2003;17:91-6.
- Hicks RC, Greenhalgh RM. The pathogenesis of vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14 Suppl A: 5-9.
- Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003073.
- Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg.* 2005;140:174-82.
- Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res.* 2002;103:89-95.
- Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg.* 1998;176 2A Suppl:39S-47S.
- Delgado-Rodriguez M, Medina-Cuadros M, Martínez-Gallego G, Gómez-Ortega A, Mariscal-Ortiz M, Palma-Pérez S, et al. A prospective study of tobacco smoking as a predictor of complications in general surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:37-43.
- Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2002;359:114-7.