

INJERTOS CUTÁNEOS, HÁBITO DE FUMAR Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

JOAQUÍN PÉREZ-GUISADO¹, FÉLIX T. FIDALGO-RODRÍGUEZ^{1*}, KATE L. GASTON²,
LUIS F. RIOJA¹, STEVEN J. THOMAS²¹Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España,
²UAB Burn Center, University of Alabama at Birmingham, Alabama, USA

Resumen El tabaco y la hiperglucemia reducen significativamente el éxito de los injertos cutáneos. El estrés oxidativo y la disfunción endotelial son factores que se asocian tanto al tabaquismo como a la diabetes mellitus (DM) tipo 2. El objetivo de este estudio fue constatar si existe una asociación entre estos factores de riesgo y el descenso en el porcentaje de éxito de los injertos en pérdidas cutáneas de diversa etiología. Estudio bicéntrico, retrospectivo, de casos y controles, llevado a cabo de enero 2000 a diciembre 2009, en los centros hospitalarios de Reina Sofía (Córdoba, España) y Birmingham (Alabama, EE.UU.), con 2457 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. El éxito del injerto para cada grupo fue analizado mediante chi-cuadrado. El intervalo de confianza fue del 95%. El hábito de fumar y la DM tipo 2 disminuyeron el porcentaje de éxito de los injertos comparados con sus grupos controles, siendo el efecto de la DM tipo 2 mayor que el del tabaco. Se observó un descenso altamente significativo del porcentaje de injertos prendidos, del 18% en el grupo de fumadores (de 86% a 68%), y del 25% en el grupo de los diabéticos (de 78% a 53%). El cálculo de OR demostró asociación entre los factores de riesgo estudiados y el menor éxito de los injertos cutáneos, siendo mayor para la DM tipo 2. En conclusión: la DM tipo 2 y el hábito de fumar son factores que influyen negativamente en el éxito de los injertos cutáneos.

Palabras clave: fijación injerto, hiperglucemia, pérdida injerto, diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo

Abstract *Skin graft, smoking and diabetes mellitus type 2.* Smoking and hyperglycemia decrease the success of skin graft survival in specific circumstances. It is well known that smoking and diabetes mellitus (DM) type 2 increase the oxidative and impair the endothelial function. The objective of this retrospective study was to determine if smoking and DM type 2 are factors associated with lower skin graft survival, in different etiologies of the injury associated to the skin loss. It was a bicentric, retrospective, cross sectional case control study, carried out on 2457 medical patients who met the inclusion criteria. It was carried out over a 10 years period between January 2000-December 2009, at *Reina Sofía* University Hospital (Córdoba, Spain) and UAB Hospital at Birmingham (Alabama, USA). The percentage of successful graft for each group and its control were analyzed by Chi-square test. The confidence interval chosen for statistical differences was 95%. Smoking and DM type 2 decreased the percentage of skin graft survival when compared with their control groups. DM type 2 was associated with greater negative success on skin graft survival than smoking when compared with their control groups.. There was a statistically significant drop in skin graft of 18% in smoking group (range: 68-86%) and 25% in DM type 2 group (53-78%). The OR showed a clear association between the risk factors studied and the lower skin graft success, being stronger for DM type 2. In conclusion, DM type 2 and smoking are factors associated to lower skin graft take.

Key words: graft fixation, graft loss, graft survival, hyperglycemia, diabetes mellitus type 2, smoking

El tabaco y la *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 son causas reconocidas de aumento de la mortalidad, mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y cáncer¹. Estudios recientes han demostrado su asociación con enferme-

dades como la arterioesclerosis², el síndrome coronario agudo en pacientes jóvenes³, el cáncer de páncreas⁴ y la disfunción eréctil⁵.

El incremento de la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial son factores que se asocian tanto al tabaquismo como la DM tipo 2¹. Además, el tabaco por sí solo se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo y peor pronóstico de DM tipo 2^{6, 7}.

La supervivencia de los injertos cutáneos, en sus fases iniciales depende de un proceso de imbibición procedente del lecho, hasta que alrededor de los 4 o 5 días comienza a producirse el fenómeno de neovascularización⁸.

*Fallecido en Córdoba (España) el 26-VIII-2012

Recibido: 15-II-2012

Aceptado: 4-IX-2012

Dirección postal: Dr. Joaquín Pérez-Guisado, Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Hospital Universitario de Reina Sofía, Hospital Provincial, Av. Menéndez Pidal s/n 14004, Córdoba, España
Teléfono (00-34) 957212072 e-mail: pv1peguj@uco.es

Con frecuencia nos encontramos en nuestra práctica diaria con pacientes fumadores y diabéticos en los que debemos practicar procedimientos reconstructores con diferentes grados de complejidad. Sabemos que el hábito de fumar influye negativamente en el éxito de los colgajos, tanto pediculados como libres. Del mismo modo, aceptamos que los pacientes diabéticos presentan problemas de cicatrización debido a alteraciones en la micro circulación periférica. Sin embargo, encontramos pocos datos en la bibliografía para documentar la influencia que estos factores ejercen sobre uno de los procedimientos reconstructores más usados como son los injertos cutáneos.

El hábito de fumar⁹ y la hiperglucemia¹⁰ han demostrado provocar un descenso en el éxito de los injertos cutáneos en dos situaciones concretas: la amputación del pulpejo de los dedos reparada mediante injerto cutáneo, y los injertos como tratamiento quirúrgico en los pacientes quemados. Para aclarar estos aspectos decidimos estudiar la relación existente entre el hábito de fumar y la diabetes mellitus tipo 2 con el éxito de los injertos cutáneos.

El objetivo de este estudio fue constatar si existe una asociación entre estos dos factores de riesgo y el descenso en el porcentaje de éxito de los injertos en forma genérica, independientemente de la localización y del tipo de lesión que llevan a este procedimiento quirúrgico.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio bicéntrico, retrospectivo, de casos y controles, con un total de 2457 pacientes incluidos en el período de tiempo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2009. El estudio fue realizado tomando los datos procedentes de 2 hospitales, uno español y otro de EE.UU. En el español se tomaron 894 pacientes, tratados en el servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y en el de EE.UU. 1563 pacientes del *UAB Burn Center, University of Alabama*, Birmingham.

Los criterios de inclusión fueron: lesión que necesite reconstrucción mediante injerto cutáneo, porcentaje de su-

perficie corporal afectada inferior al 20%, edad superior a 18 años (debido a que el comité ético de la Universidad de Alabama no permitía la inclusión de pacientes de edades inferiores en este tipo de estudios), injertos de espesor parcial (ya sea obtenidos con dermatomo manual o automático) y no empleo de fibrina como herramienta para favorecer el éxito de los injertos.

Los criterios de exclusión fueron: zonas consideradas difíciles para la realización de injertos (perineo, axilas o pliegues inguinales y glúteos), pacientes que simultáneamente fueran fumadores y diabéticos tipo 2, así como aquellos que presentaran otros factores de riesgo asociados como alcoholismo crónico, pobre estado nutricional previo o heridas infectadas.

Con relación al grupo de diabéticos, consideramos para este estudio a diabéticos tipo 2 insulino-dependientes con una historia de al menos 10 años de evolución del tratamiento de la enfermedad. En cuanto al grupo de fumadores, se incluyeron sujetos que consumían al menos un paquete diario (20 cigarrillos al día) con una historia de consumo de al menos 10 años. Cada grupo de casos fue comparado con su correspondiente grupo de controles.

Para el brazo español del estudio, no fue necesaria la autorización por parte del Comité Ético del Hospital Universitario de Reina Sofía (Córdoba, España) ya que se trataba de un estudio retrospectivo que reunía todos los requerimientos necesarios para evitar esta obligación. No obstante, para el brazo americano, fue necesario presentar una solicitud de autorización de proyecto de investigación al Comité Ético del Hospital Universitario de Birmingham (Alabama, USA). El estudio fue autorizado asignándosele el protocolo número X100615005.

El anonimato de los pacientes fue preservado en todo momento en ambos brazos del estudio.

Se determinó que los grupos control fueran equivalentes a sus respectivos grupos de casos para las variables estudiadas (Tabla 1). Se utilizó el test Chi-cuadrado con la corrección de Yates para la comparación de variables cuyos resultados eran expresados en porcentajes (variables cualitativas), es decir, el sexo y el mecanismo lesional. De igual forma se utilizó la prueba t de Student para la comparación de variables cuyos resultados fueron expresados como medidas centrales y de dispersión (variables cuantitativas), es decir, la edad y la superficie corporal a injertar (SCAI).

Las diferencias estadísticas del porcentaje de éxito de los injertos de cada grupo y sus controles fueron analizadas mediante el test Chi-cuadrado con la corrección de Yates (Tabla 2). Como parámetro epidemiológico para medir la fuerza de la asociación entre los supuestos factores de riesgo (el tabaquismo y la diabetes tipo 2) y el fracaso de los injertos se utilizó el *Odds Ratio* (OR).

TABLA 1.— Características de los pacientes incluidos en el presente estudio

	Edad	Sexo % Hombres/ % Mujeres	SCAI	Mecanismo lesional		n
				Quemaduras	Otros	
Fumadores	46± 8	63/37	9.7 ± 4.5	537 (61%)	344 (39%)	881
Control	47±10	61/39	9.2 ± 4.3	614 (63%)	362 (37%)	976
Valor p	0.21	0.34	0.16	0.41		
DM tipo 2	69±11	53/47	1.5 ± 0.4	13 (5%)	56 (95%)	284
Control	68±14	52/48	1.7 ± 0.6	13 (4%)	87 (96%)	316
Valor p	0.54	0.82	0.10	0.43		

TABLA 2.— Porcentaje de éxito de los injertos

	% Injertos exitosos	%Diferencia	Significación	χ^2	Odds Ratio
Fumadores	68% \pm 3.7	18%	p = 0.0000	84.57	2.88 (2.28-3.65)
Controles	86% \pm 2.4				
Diabéticos tipo2	53% \pm 6.6	25%	p = 0.0000	39.60	3.10(2.14-4.48)
Controles	78% \pm 4.2				

Para analizar estadísticamente los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), expresándose los resultados como la media \pm desvío estándar. El intervalo de confianza elegido fue del 95%.

Resultados

Como se puede ver en la Tabla 1, al realizar el test Chi-cuadrado y la t de Student, el grupo de fumadores y de diabéticos tipo 2 eran equivalentes a sus respectivos controles para todas las variables estudiadas que consideramos pudieran afectar a los resultados: edad, sexo, porcentaje de superficie corporal afectada a injertar (SCAI) y mecanismo lesional.

La edad media para el grupo de fumadores fue de 46 \pm 8 años, y para los controles de 47 \pm 10 años; para los diabéticos tipo 2 fue de 69 \pm 11 años, y para los controles de 68 \pm 14 años. En cuanto al sexo, en el grupo de fumadores había 555 hombres y 326 mujeres, y en el grupo control 595 hombres y 321 mujeres. En el grupo de diabéticos tipo 2 había 151 hombres y 133 mujeres y en los controles 164 hombres y 152 mujeres. Con relación al porcentaje de SCAI, en el grupo de fumadores y controles la SCAI media fue de 9.7 \pm 4.5 y 9.2 \pm 4.3 respectivamente. Para los diabéticos tipo 2 y controles fue 1.5 \pm 0.4 y de 1.7 \pm 0.6 respectivamente. Por último, con respecto a lesiones, en el grupo de fumadores había 537 (60.95%) quemados y en los controles 614 (62.91%). Para los diabéticos tipo 2 había 13 (18.84%) y en los controles 13 (13.00%) (Tabla 1).

Como no se encontraron diferencias significativas entre los datos de los pacientes de ambos centros, se analizaron conjuntamente para dotar al estudio de mayor potencia estadística.

En la Tabla 2 puede observarse el porcentaje de éxito de los injertos en cada grupo. En los fumadores hubo 599 injertos con éxito de 881 totales, y en los controles 839 de 976. Con relación a los diabéticos tipo 2, hubo 151 injertos con éxito de 284 y en los controles 246 de 316.

El test Chi cuadrado de la diferencia entre los grupos en estudio y los controles dio un p = 0.0000 y el OR 2.88 para el tabaquismo y 3.10 para la DM2, indicando asociación entre los factores de riesgo y el menor éxito de los injertos.

Discusión

El tabaco se ha relacionado con un descenso significativo en el éxito de los injertos cutáneos cuando siguen a la amputación del extremo distal de los dedos⁹. La hiperglucemia también se asocia a un mayor fracaso de los injertos cuando éstos se realizan en pacientes quemados¹⁰. Nuestros hallazgos sugieren que la DM tipo 2 se asocia con mayor descenso en el índice de éxito de los injertos cutáneos al compararla con el hábito tabáquico. En el grupo de diabéticos se observó un descenso del 25% en el porcentaje de éxito, mientras que en los fumadores fue del 18%. Si comparamos el éxito del injerto en el grupo de los fumadores con el de los diabéticos, vemos que el de los diabéticos es claramente inferior, observándose una diferencia del 15%: 68% vs. 53%. Sin embargo, estos resultados no son comparables y se deben considerar con prudencia, teniendo en cuenta que los pacientes diabéticos y sus controles tenían una edad media de 23 años superior al grupo de los fumadores y sus controles, y la edad podría actuar también negativamente disminuyendo el éxito de los injertos. No obstante, al anular el efecto de la edad, comparando el grupo de diabéticos con el de sus controles (ambos tienen la misma edad), vemos que la diabetes tiene por sí sola la capacidad de descender un 25% (78% a 53%) mientras que en el caso del tabaco la reducción fue del 18% (86% a 68%) en el éxito del injerto. Cuando se controla la variable edad, la diferencia entre el descenso en el éxito de los injertos provocado por la DM tipo 2 y el tabaco, sería del 7% (25% vs. 18%), mientras que cuando la comparación se realiza sin tener en cuenta esta variable la diferencia ascendía al 15% (68% vs. 53%). Se podría plantear la hipótesis que la diferencia existente del 8% (15%-7%) sería debida a la diferencia de edad entre ambos grupos (DM tipo 2 y fumadores) y el 7% restante al mayor efecto que ejercería la DM tipo 2 al compararla con el hábito tabáquico. Lo que sí está claro, es que independientemente de la edad, la DM tipo 2 tiene mayor efecto negativo que el tabaquismo sobre el éxito de los injertos cutáneos; esto viene avalado por una mayor fuerza de asociación representada por una OR más elevada (3.10 frente a 2.88).

Además de la diferencia de edad, la SCAI es mayor en el grupo de los pacientes fumadores y sus controles, debido a la naturaleza de los traumatismos causales. Las quemaduras son más comunes en las edades comprendidas entre los 38 ± 18 años¹¹, y las probabilidades de tener una mayor superficie corporal afectada que requiera injertos como tratamiento es mayor debido al mecanismo lesional asociado a estas edades: la quemadura. Prueba de ello es que el 67% de los pacientes fumadores y sus controles eran pacientes quemados, mientras que en el grupo de los diabéticos y sus controles solo encontramos un 4% de pacientes con quemaduras como causa de la pérdida de sustancia que requirió el injerto cutáneo.

También debemos añadir que las heridas objeto de estudio estaban localizadas en áreas parecidas, tras descartar del estudio, como ya se dijo, las áreas anatómicas consideradas de mayor fracaso. Además, consideramos que el mismo tipo de herida sería tratado de forma similar por el mismo cirujano, independientemente de si el paciente fuera diabético, fumador o no tuviera ninguno de estos factores de riesgo, por lo que teóricamente su efecto no influiría en los resultados.

Vibe y Pless¹² encontraron que en la población general el porcentaje de éxito de los injertos sin el empleo de fibrina era aproximadamente de 83%, porcentaje similar a los hallados en nuestros grupos control: grupo control de fumadores $86 \pm 2.4\%$ y grupo control de diabéticos $78 \pm 4.2\%$.

Analizando nuestros resultados y comparándolos con los de Vibe y Pless pensamos que el hábito de fumar y la diabetes tipo II, si se presentasen en un mismo paciente de forma simultánea, podrían provocar un efecto aditivo negativo en los injertos cutáneos, superior al que ejercería la DM tipo 2 o el tabaco por sí solos, aunque esto necesita ser demostrado.

En cuanto a los mecanismos que pudieran ser responsables de este menor resultado, si consideramos que en las fases iniciales de la supervivencia de los injertos cutáneos es fundamental la imbibición plasmática procedente del lecho y el fenómeno de neovascularización⁸, podríamos pensar que tanto el tabaquismo como la diabetes tipo 2 ejercerían su efecto negativo sobre estas fases iniciales a través del ya reconocido incremento de la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial que son capaces de provocar por sí mismos¹.

Por todo lo anterior, ante un paciente con DM tipo 2 o con hábito tabáquico, debiéramos emplear todos los medios a nuestro alcance para favorecer la evolución favorable de los injertos, por tratarse de factores de riesgo.

En conclusión, la DM tipo 2 y el hábito tabáquico son factores asociados a un peor pronóstico de los injertos cutáneos.

Agradecimientos: Agradecemos la ayuda prestada por el Dr. Maclenan para el proceso de solicitud de autorización del proyecto de investigación al comité ético del Hospital Universitario de Birmingham (Alabama, EE.UU.).

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Ding EL, Hu FB. Smoking and type 2 diabetes: under recognized risks and disease burden. *JAMA* 2007; 298: 2675-6.
- Mathur RK. Role of diabetes, hypertension, and cigarette smoking on atherosclerosis. *J Cardiovasc Dis Res* 2010; 1: 64-8.
- Alanbaei M, Zubaid M, Al-Mallah MH, et al. Impact of diabetes and smoking epidemic in the Middle East on the presentation with acute coronary syndrome in very young patients. *Angiology* 2012; 63: 48-54.
- Matsubayashi H, Maeda A, Kanemoto H, et al. Risk factors of familial pancreatic cancer in Japan: current smoking and recent onset of diabetes. *Pancreas* 2011; 40: 974-8.
- Zedan H, Hareadei AA, Abd-Elsayed AA, Abdel-Maguid EM. Cigarette smoking, hypertension and diabetes mellitus as risk factors for erectile dysfunction in upper Egypt. *East Mediterr Health J* 2010; 16: 281-5.
- Cho NH, Chan JC, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four-year community-based prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 679-85.
- Fagard RH, Nilsson PM. Smoking and diabetes-the double health hazard! *Prim Care Diabetes* 2009; 3: 205-9.
- Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1713-26.
- Heistein JB, Cook PA. Factors affecting composite graft survival in digital tip amputations. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 299-303.
- Mowlavi A, Andrews K, Milner S, Herndon DN, Heggors JP. The effects of hyperglycemia on skin graft survival in the burn patient. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 629-32.
- Ramos G, Guastavino MP, Bolgiani A, Prezzavento G, Patiño O, Benaim F. Hypoalbuminemia in burned patients: an outcome marker that could define evolution periods. *Rev Argent Quemad* 2000; 15: 23-9.
- Vibe P, Pless J. A new method of skin graft adhesion. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983; 17: 263-4.