

Cirugía de control de daños en sepsis abdominal

Zegarra Cavani, Sergio^{1,2}. Eduardo Huamán Egoavil^{1,2}

1. Cirujano General del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Lima Perú

2. Unidad de Falla Intestinal del Servicio de Cirugía de emergencia y cuidado crítico del HNGAI

Correspondencia: sazegarra@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Describir las características y resultados de los pacientes sometidos a Cirugía de Control de Daños por Sepsis Abdominal en el servicio de Cirugía de Emergencia y Cuidados Críticos Quirúrgicos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Lima-Perú.

Materiales y Métodos: Serie de casos de pacientes sometidos a Cirugía de Control de Daños por sepsis abdominal del 2011 al 2017. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, sepsis abdominal en shock séptico (Falla Multiorgánica, APACHE II > 15). Se realizó resección intestinal y cierre de ambos cabos intestinales (proximal y distal), dejados dentro del abdomen utilizando un Cierre Temporal del Abdomen. Se ejecutó la relaparotomía programada en 48 a 72 horas. En esta segunda cirugía se elaboró una anastomosis primaria retardada o una ostomía primaria retardada y cierre definitivo del abdomen en una o más relaparotomías. Se evaluó la mortalidad y complicaciones hasta los 30 días postoperatorios. Los datos se analizaron con el paquete estadístico STATA 11.

Resultados: Se reclutaron 17 pacientes (0.21%) que fueron sometidos a Cirugía de Control de Daños de los 8,164 pacientes operados por emergencia en este periodo de tiempo. La mediana fue de 79 años (26-95 años) y el 58.82% fueron varones. El 94.11% tuvieron al menos una comorbilidad (diabetes, hipertensión,

etc.). La mediana de la puntuación de APACHE II fue de 26 (16-32). El diagnóstico más frecuente fue isquemia intestinal con perforación (58.82%). El 52.94% de los pacientes no ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos después de la primera cirugía; en ellos la mortalidad fue 24 veces mayor en comparación con los que sí pudieron ingresar. El 95% de las muertes se atribuyeron a no ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos. En la relaparotomía programada se realizó una anastomosis primaria retardada en el 37.50 % de los casos (que corresponde al 83.3% de los admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos) y una ostomía retardada en los restantes; 1 paciente falleció antes de la relaparotomía. La mortalidad global fue del 47.06% y la mortalidad neta 29.41% cuando se excluyó las causas no relacionadas a la cirugía (1 paciente con Infarto Agudo de Miocardio y 2 pacientes con Trombo Embolismo Pulmonar).

Conclusiones: La realización de una Cirugía de Control de Daños en pacientes seleccionados con sepsis abdominal en shock séptico es factible y puede disminuir la mortalidad y tiene relación directa con la reanimación en la Unidad de Cuidados Intensivos, después de la cirugía inicial, que permitió una anastomosis primaria retardada, en la mayoría de los casos, con una menor mortalidad.

Palabra clave: Cirugía de control de daños, abdomen abierto, sepsis abdominal, anastomosis primaria retardada.

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics and outcomes of patients undergoing Damage Control Surgery for Abdominal Sepsis in the Emergency Surgery and Surgical Critical Care service of the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital in Lima-Peru.

Materials and Methods: Case series of patients undergoing Damage Control Surgery for abdominal sepsis from 2011 to 2017. The inclusion criteria were patients over 18 years of age, abdominal sepsis in septic shock (Multiorgan Failure, APACHE II > 15). Intestinal resection and closure of both intestinal ends (proximal and distal), left inside the abdomen,

sing a Temporary Abdomen Closure. The planned relaparotomy was performed within 48 to 72 hours. In this second surgery, a delayed primary anastomosis or delayed primary ostomy was created and the abdomen was definitively closed in one or more relaparotomies. Mortality and complications were evaluated up to 30 days postoperatively. The data were analyzed with the statistical package STATA 11.

Results: 17 patients (0.21%) who underwent Damage Control Surgery were recruited from the 8,164 patients operated for emergency in this period. The median was 79 years (26-95 years) and 58.82% were male. 94.11% had at least one comorbidity (diabetes, hypertension, etc.). The median APACHE II score was 26 (16-32). The most frequent diagnosis was intestinal ischemia with perforation (58.82%). 52.94% of the patients were not admitted to the Intensive Care Unit after the first surgery; mortality in them was 24 times higher compared to those who were admitted. 95% of the deaths were attributed to not entering

the Intensive Care Unit. In the planned relaparotomy, a delayed primary anastomosis was performed in 37.50% of the cases (corresponding to 83.3% of those admitted to the Intensive Care Unit) and a delayed ostomy in the remainder; 1 patient died before relaparotomy. Global mortality was 47.06% and net mortality 29.41% when causes not related to surgery were excluded (1 patient with Acute Myocardial Infarction and 2 patients with Pulmonary Embolism Thrombus).

Conclusions: performance of Damage Control Surgery in selected patients with abdominal sepsis in septic shock is feasible and can reduce mortality and is directly related to resuscitation in the Intensive Care Unit, after the initial surgery which allowed the development of a delayed primary anastomosis in most cases and was associated with lower mortality.

Keyword: Damage control surgery, open abdomen, abdominal sepsis, delayed primary anastomosis.

INTRODUCCIÓN

A inicios del siglo XX la mortalidad por sepsis abdominal era muy alta y superaba el 90%, pero con la inclusión de la cirugía, los antibióticos y el cuidado intensivo disminuyó sustancialmente. Sin embargo, este progreso no ha tenido mayor modificación desde los años 1970¹, manteniéndose alta en sepsis abdominal asociada a shock séptico 67.8%².

A este último grupo se le ha sometido a la cirugía de control de daños con el afán de disminuir la mortalidad. Pero existe poca evidencia que demuestre su beneficio en el abdomen no traumático³.

Se asume que el beneficio se debe al soporte hemodinámico y metabólico luego de la cirugía abreviada, lo cual limita el daño tisular inducido por la sepsis y disminuye la liberación de mediadores inflamatorios, la falla de órganos y la mortalidad⁴. En el fluido peritoneal de la peritonitis se ha demostrado la presencia de interleucina 6 (IL-6), que es el mediador inflamatorio de mayor valor predictivo para la mortalidad⁵ y su dosaje en este fluido es 1000 veces mayor que en sangre periférica (6). Esta "ascitis inflamatoria" puede perpetuar la lesión de los órganos y llevarlos a disfunción. Su eliminación de la cavidad peritoneal con el lavado realizado en la relaparotomía puede romper este ciclo. La relaparotomía se ejecuta luego de 48 a 72 horas para solucionar definitivamente el daño anatómico y además eliminar la ascitis inflamatoria.

Se ha demostrado experimentalmente que los lavados de la cavidad abdominal en pacientes sometidos a la Cirugía de Control de Daños (CCD) por sepsis abdominal tendrían un efecto beneficioso, ya que mejora la perfusión microvascular, reduce la lesión tisular, elimina los mediadores inflamatorios (IL-6)^{7,8} y reduce la inflamación sistémica, disminuyendo la disfunción de órganos y la muerte⁹. Sin embargo, aún no hay suficiente evidencia¹⁰.

El objetivo de este trabajo es describir los resultados de nuestro hospital en la aplicación de la CCD en pacientes seleccionados con sepsis abdominal y shock séptico.

SERIE DE CASOS

Esta es una serie de casos se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal y shock séptico sometidos a Cirugía de Control de Daños ingresados entre el 1° de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2017. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con sepsis abdominal en shock séptico [Falla Multiorgánica definida por el score de Marshall²³, puntuación de APACHE II mayor a 15 y con soporte vital (vasopresores y/o ventilación mecánica)].

En la laparotomía inicial se realizó una incisión mediana, la resección del segmento intestinal comprometido como parte del control de la fuente de infección; cierre de los cabos intestinales (proximal y distal) que quedaron dentro del abdomen.

Se manejó el Abdomen Abierto con un Cierre Temporal utilizando una doble bolsa de Laparostomía (la primera lamina sin sujeción entre las vísceras abdominales y el peritoneo parietal y la segunda lamina fijada a piel con sutura continua con nylon 3/0) en todos los casos. Luego los pacientes fueron derivados a la Unidad de Cuidados Intensivos o a la Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos, a la cual ingresaron de acuerdo a la disponibilidad de camas en ese momento. Después de 48 a 72 horas de reanimación se procedió a una relaparotomía programada dependiendo de la estabilidad del paciente.

En esta cirugía se elaboró una anastomosis primaria retardada o una enterostomía diferida si la demanda de vasopresores era menor o mayor a 0.1 µg/Kg/min de noradrenalina respectivamente, como único soporte cardiovascular. Finalmente se procedió al cierre del abdomen; en algunos casos requirió más de 1 relaparotomía programada se utilizó Sistemas de Presión Negativa de acuerdo con el grado de contaminación hallado ectoscópicamente. Se evaluó la mortalidad y las complicaciones hasta los 30 días postoperatorios. Los datos se ingresaron en una hoja de Excel y se procesaron con el paquete estadístico STATA 11. Para el análisis se usó mediana y rangos intercuartilo por ser la muestra pequeña y eliminar la variabilidad, chi2 y prueba de McNemar.

RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes (0.21%) sometidos a CCD.

La mediana de la edad fue de 79 años (26-95 años), el 58.82% fueron varones; 52.94 % eran diabéticos y 70.58% hipertensos. El 94.11% tuvieron al menos una comorbilidad. La mediana de la puntuación de APACHE II fue de 26 puntos (16-32). El tiempo de enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía promedio fue de 2.2 días (1-7 días). Tabla N° 1.

Tabla 1
Epidemiología

N° Pacientes	17
Edad	72 años (26-95 años)
Varones	58.82%
Diabetes mellitus	52.94%
Hipertensión arterial	70.58%
1 Comorbilidad	94.11%
Apache II	× 24.58 puntos (23-32)
Tiempo de enfermedad	× 2.2 días (1-7)

El diagnóstico más frecuente fue isquemia intestinal con perforación (58.82%) seguido de hernia interna estrangulada con perforación y vólvulo intestinal perforado (11.7% cada uno), tabla N° 2.

Tabla 2
Diagnóstico

Diagnóstico	N	Porcentaje
Isquemia Intestinal	10	58.9%
H. Interna Estrangulada	2	11.7%
Vólvulo Intestinal Perforado	2	11.7%
H. Crural Estrangulada	1	5.9%
Perforación Ileal	1	5.9%
Dehiscencia Ileotransversa	1	5.9%
TOTAL	17	100%

La mediana del tiempo operatorio de la primera cirugía fue de 48 minutos (30-115 minutos). El 52.94 % (9/17) de los pacientes no tuvieron acceso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en ellos el riesgo de fallecer fue de 24 veces mayor que los que sí ingresaron (OR 24.5 IC 1.31-1256.13 Chi2 7.24 p=0.007) además, el 95% de las muertes se las atribuye a no haber ingresado a la UCI (Fracción atribuible 0.95 IC 0.23-0.99). Tabla N° 3.

Tabla 3
Ingreso a UCI y anastomosis

	Vivos	Fallecidos	Total
Anastomosis	4	0	4
Ostomías	1	5	6
TOTAL	5	5	10

(*) 1 paciente no fue a UCI y falleció.

OR 24.5 IC 1.310504-1256.132 (exact)
Fracción Atribuible 0.9591837 IC 0.2369346-0.9992039
chi2 = 7.24 p = 0.0071

El 81.25% (13/16 pacientes) de las relaparotomías programadas se realizaron a las 48 horas y las restantes 18.75% (3/16) a las 72 horas.

Se realizó anastomosis primaria retardada (APR) en el 37.50 % (6/16) de los casos; la mayoría (5 de ellos, que corresponde al 83.3% de los pacientes) fueron reanimados en la UCI e ingresaron a la relaparotomía programada sin vasopresores o con dosis bajas (infusión de noradrenalina < 0.1 µg/Kg/min); se elaboró una ostomía primaria retardada (OPR) en los restantes 62.50% (10/16). La probabilidad de hacer una APR fue 12 veces más probable en los pacientes que ingresaron a UCI (OR 11.6 IC 1.67-628.35 Chi2 4.27 p=0.038) en comparación con los que no ingresaron; el 91% de las APR se atribuyen al haber ingresado a la UCI (Fracción atribuible 0.91 IC 0.47-0.99). Un paciente falleció antes de la primera relaparotomía, tabla N° 4.

Tabla 4
Ingreso a UCI y Mortalidad

	n° UCI	UCI	Total	% Expuesto
Fallecido	7	1	8	87.5%
Vivo	2	7	9	22.2%
TOTAL	9	8	17	

OR 11.66667 IC 0.6795663- 628.3507

Fracción Atribuible 0.9142857 IC 0.4715268-0.9984085

chi2 = 4.27 p = 0.0389

Se procedió al cierre del abdomen en todos los casos: el 68.75 % (11/16 pacientes) en la primera relaparotomía y el 31.25% (5/16 pacientes) requirió más de una relaparotomía (2, 3, 3, 3 y 2 relaparotomías respectivamente; promedio 2.6 relaparotomías programadas) para descontaminar el abdomen y cierre definitivo; cuando se requirió más de 2 relaparotomías se utilizó el Sistema de Presión Negativa. Se consiguió el 100% de cierre facial. Posterior al cierre definitivo del abdomen fueron sometidos a una relaparotomía no programada en 2 pacientes. Uno por lesión inadvertida (se realizó sutura de la perforación) y el otro por progreso de la isquemia intestinal (se procedió a resección y enterostomía); ambos con buena evolución postoperatoria.

10 pacientes tuvieron el diagnóstico de isquemia intestinal y se les realizó una resección del segmento intestinal comprometido. En la relaparotomía, en el grupo que se realizó una APR (4 pacientes) no presentó mortalidad a los 30 días en comparación con el grupo de pacientes que se les elaboró una OPR (6 pacientes) (0 vs 83.3% chi2 6.67 p=0.0098) tabla N° 5.

Tabla 5
Anastomosis y sobrevida

2° Cirugía	Ingreso a UCI		Total	% Expuestos
	Si	No		
Anastomosis	5	1	6	83.3%
Ostomía	3	7	10	30.0%
	8	8(*)	16	

Chi2 = 6.67 p = 0.0098

También los pacientes con diagnóstico de isquemia intestinal tuvieron más del doble de riesgo de desarrollar una complicación tromboembólica postoperatoria (2 pacientes con Desorden Cerebro Vascular isquémico

que sobrevivieron y 2 pacientes con Trombo Embolismo Pulmonar que fallecieron) en comparación con los que no tuvieron Isquemia Intestinal (OR 2.5 IC 1.17-5.34 chi2 6.0 p=0.014) tabla N° 6.

Tabla 6
Isquemia intestinal y complicaciones tromboembólicas

	Complicación	No complicación	Total
Isquemia Intestinal	4	6	10
No Isquemia Intestinal	0	7	7
Total	4	13	17

McNemar's chi2 = 6.00 p = 0.0143

OR 2.5 IC 1.17023-5.340832

La mortalidad global fue del 47.05% (8/17 pacientes) y excluyendo las causas de muerte no derivadas directamente de la patología quirúrgica ni la cirugía (1 paciente con Infarto Agudo de Miocardio y 2 pacientes con Trombo Embolismo Pulmonar) la mortalidad neta fue de 29.41% (5/17 pacientes) tabla N° 7.

Tabla 7
Causa de muerte

Causa	Pacientes
DOMS	5
TEP	2
IMA	1
Total	8

Mortalidad global 47.06% (8/17 pacientes)

Mortalidad Neta 29.41% (5/17 pacientes)

Total Pacientes 17

Finalmente, el 100% de las muertes no quirúrgicas y el 80% de las muertes por causa quirúrgica no habían ingresado a UCI (chi2 4.0 p = 0.045), TABLA N° 8.

Tabla 8
Ingreso a UCI y mortalidad no quirúrgica

Mortalidad	Ingreso a UCI		Total	% Expuestos
	No	Si		
No quirúrgica	3	0	3	100%
Quirúrgica	4	1	5	80%
Total	7	1	8	

McNemar's chi2 = 4.00 p = 0.0455

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo sugiere que la aplicación de la CCD en los pacientes graves con sepsis abdominal disminuye la mortalidad; para un score de APACHE II de 25, que fue el promedio en estos pacientes le corresponde una mortalidad predicha del 53%¹¹, en comparación con el 47% y 29% (mortalidad global y mortalidad neta respectivamente) hallada en nuestra serie.

Por definición, la CCD en peritonitis está indicada por tres razones: primero, porque la fuente infecciosa no puede ser controlada con una sola cirugía; en segundo lugar, porque el paciente no tolera la reparación definitiva y, en tercer lugar, porque la presencia de edema visceral extenso puede predisponer al desarrollo de Hipertensión Abdominal y Síndrome Compartimental Abdominal si se cierra el abdomen¹².

Con este planeamiento por etapas, logramos realizar una anastomosis primaria retardada (APR) en más de un tercio (37.5%) de los pacientes y dejamos menos enterostomías, como hubiera quedado el paciente si al inicio se realizaba una cirugía definitiva. Significa que en los pacientes críticamente enfermos con peritonitis secundaria grave manejados con cirugías por etapas dejando los extremos intestinales cerrados, es factible realizar la APR con seguridad siempre y cuando se logre un adecuado control de la fuente infecciosa y se restaure la fisiología¹³. Nosotros hicimos APR cuando el paciente recibía bajas dosis de vasopresores o no los recibía, lo cual fue influenciado por la reanimación efectiva en la UCI (83% de APR fueron reanimados en UCI). Al mejorar el soporte, se delimita la hipoxia tisular, disminuye la liberación de mediadores inflamatorios y se mejora la perfusión de los tejidos¹⁴, condición indispensable para el éxito de una anastomosis.

No obstante, la falta de aleatorización (anastomosis primaria versus anastomosis primaria retardada) en una serie de casos puede ser considerada un sesgo de selección como han criticado algunos autores¹², pues al mejorar el diseño del estudio, mejora la calidad de los resultados y su inferenciación, sin embargo, hacer una anastomosis primaria puede ir en contra de una cirugía inicial breve y la seguridad de la sutura.

El ingreso a UCI es indispensable, ya sea desde antes de la cirugía o después¹⁵, sin embargo, la poca disponibilidad de camas en estas unidades es prevalente en nuestra realidad y solo fueron admitidos la mitad de los pacientes. Esta falencia

influyó negativamente en nuestros resultados, pues observamos que existió una mayor mortalidad y no permitió llevar al paciente a condiciones que permitan realizar una APR. Esta situación es una limitación de nuestro trabajo por no cumplir estrictamente con las etapas que se establecen en la CCD. En ese sentido, hemos observado que todos los pacientes que fallecieron por causas no quirúrgicas (Infarto Agudo de Miocardio, Tromboembolia Pulmonar) no estuvieron admitidos en la UCI; lo que puede sugerir que exista una relación directa¹⁶.

Por otro lado, los pacientes sometidos a CCD por el diagnóstico de Isquemia Intestinal mostraron una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas (Trombo Embolismo Pulmonar, Desorden Cerebro Vascular) en comparación con el resto de los pacientes. Esta asociación fisiopatológica está bien documentada^{17,18}, sin embargo, el peso estadístico de nuestros resultados es débil y no permite hacer inferencias; más bien abre un camino para futuros estudios en ese sentido con un mayor tamaño de muestra.

En nuestra serie también observamos que, evitando una enterostomía, evitamos la Falla Intestinal Aguda y disminuimos la mortalidad¹⁹. Significa que al realizar una APR y mantener la continuidad del tubo digestivo, se mantiene activo el sistema inmune intestinal el cual modula la respuesta inflamatoria y contribuye con la mejoría del paciente crítico²⁰.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Concluimos que la CCD, con el cumplimiento estricto de sus etapas, disminuye la mortalidad en pacientes con sepsis abdominal seleccionados por varios factores: la cirugía inicial abreviada evita el agotamiento fisiológico del paciente, una reanimación agresiva en UCI disminuye la isquemia tisular y atenúa la liberación de mediadores inflamatorios; la relaparotomía programada evacúa la ascitis inflamatoria y hace posible resolver definitivamente el daño anatómico en la segunda cirugía con una APR, que además, evitará mayor morbilidad (Falla Intestinal Aguda).

Queda pendiente aún definir si el uso de TPN en CCD es beneficiosa⁹ y aclararnos si la aplicación de la CCD en pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal por Isquemia Intestinal tiene mayor probabilidad de ocasionar complicaciones tromboembólicas postoperatorias como sugiere nuestra serie.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wittmann DH, Schein M, Condon RE: Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996, 224:10–18. A comprehensive review slanted towards staged abdominal repair.
2. Sartelli M, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated Intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J Emerg Surg*. 2015; 10:61.
3. Pirozzi N, et al., *J Emerg Med Trauma Surg Care* 2016, 3: 014 Volume 3. Pag 1-7.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296–327.
5. West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11:389–402.
6. Determann RM, Van Till JWO, van Ruler O, van Veen SQ, Schultz MJ, Boermeester MA. sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis. *Cytokine*. 2009; 46:36–42.
7. Zakaria el R, et al. Intraperitoneal resuscitation improves intestinal blood flow following hemorrhagic shock. *Ann Surg*. 2003;237(5)
8. Smith JW, Garrison RN, Matheson PJ, Franklin GA, Harbrecht BG, Richardson JD. Direct peritoneal resuscitation accelerates primary abdominal wall closure after damage control surgery. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5)
9. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Faris PD, Ball CG, Kubes P, Tiruta C, et al. Active negative pressure peritoneal therapy after abbreviated laparotomy: the intraperitoneal vacuum randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015; 262:38–46.
10. Robledo FA, Luque-de-León E, Suárez R, Sánchez P, de-la-Fuente M, Vargas A, et al. Open versus closed management of the abdomen in the surgical treatment of severe secondary peritonitis: a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8:63–72.
11. Knaus W. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 13(10):818–29 · November 1985
12. Leppäniemi A, Kimball EJ, De laet I, Balogh Z, De Waele JJ. Management of abdominal sepsis — a paradigm shift?. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015, vol. 47, no 4, 400–408
13. Ordóñez CA, Sánchez AI, Pineda JA et al.: Deferred primary anastomosis versus diversion in patients with severe secondary peritonitis managed with staged laparotomies. *World J Surg* 2010; 34: 169–176. doi: 10.1007/s00268-009-0285-y.
14. Moore LJ, Moore FA. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am*. 2012;92(6):1425–43.
15. Membrilla-Fernandez E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, Alvarez-Lerma F, Sitges-Serra A: Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 806–814. doi: 10.1089/sur.2013.240.
16. Mock C, et al. Guías para programas de mejora de la calidad en el trauma. World Health Organization. DISTRIBUNA EDITORIAL MÉDICA. 2012; 23-34.
17. Baena J, Álvarez B, Piñol P, Martín R, Nicolau M, Aiteg A, et al. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública [online]* 2002; vol 76, n. 1 [citado 2014-02-09], pp. 07.
18. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland Pa, Van Melle G, Kapenberg L, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction. Clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991; 41: 855-959.
19. Huamán E, Zegarra S, Valderrama R. Cirugía de Restitución Intestinal en Pacientes con Falla Intestinal Asociada a Síndrome de Intestino Corto. *Cirujano*. 2017, Vol.14, N°1. Pág. 8-22
20. Tappenden K. Intestinal Adaptation following resection. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014,38: Supplement 1.