



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GONZÁLEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

***EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS DE MORBI-MORTALIDAD DE LOS
PACIENTES TRATADOS POR PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA***

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA
P R E S E N T A
DR. RODRIGO LEÓN MAR

Dr. Eduardo Serrano Brambila
Jefe del Servicio de Urología

Asesor Clínico:
Dr. Guillermo Montoya Martínez
Adscrito al Servicio de Urología

Asesor Metodológico:
Dr. Jorge Moreno Palacios
Adscrito al Servicio de Urología



IMSS

CIUDAD DE MÉXICO, D.F. JULIO DE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS



DR. EDUARDO SERRANO BRAMBILA

JEFE DEL SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNANDO SEPÚLVEDA GONZÁLEZ"

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

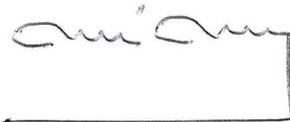


DR. GUILLERMO MONTOYA MARTÍNEZ

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNANDO SEPÚLVEDA G"

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

(ASESOR CLÍNICO DE TESIS)



DR. JORGE MORENO PALACIOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNANDO SEPÚLVEDA G"

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

(ASESOR CLÍNICO DE TESIS)





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **01/06/2012**

DR. JORGE MORENO PALACIOS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS DE MORBI-MORTALIDAD DE LOS
PACIENTES TRATADOS POR PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-63

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

“YO CREO EN LA CIENCIA...”

AGRADECIMIENTOS:

A las dos estrellas del firmamento que siempre han guiado mi camino: Mis padres.

Al regalo mas grande que Dios me dio: Mi hijo.

A la maravillosa familia que la vida me dio y a toda la que yo escogí.

A todos mis maestros, por los que hoy soy el especialista que soy.

Y a ti! Que siempre estuviste ahí cuando mas te necesite y jamas me dejaste solo.

INDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCION.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

RESUMEN

OBJETIVO PRIMARIO: Evaluar los factores pronósticos de morbi-mortalidad en pacientes tratados por pielonefritis xantogranulomatosa.

OBJETIVO SECUNDARIO: Describir y clasificar las complicaciones asociadas a la nefrectomía simple con la clasificación de Clavien.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de pielonefritis xantogranulomatosa (PXG) de este hospital en el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2011. Se dividieron en 2 grupos, con y sin complicaciones. Se analizaron edad, género, índice de masa corporal (IMC), antecedente de litiasis, índice de comorbilidades de Charlson, riesgo quirúrgico según la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA), presencia de choque, hemoglobina preoperatoria (Hb), clasificación de Malek y antecedente de manejo en cuidados intensivos (UCI). El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 17[®].

RESULTADOS: Se incluyeron 32 pacientes de los cuales 9 todos del género femenino presentaron complicaciones. El grupo sin complicaciones fueron 23 pacientes, 22 mujeres (95.6%) y 2 hombres (4.4%). Después de realizar el análisis bivariado se encontró que la presencia preoperatoria de leucocitosis $>12,000/\mu\text{L}$ y clasificación radiológica de Malek ≥ 2 fueron factores asociados a mayor frecuencia de complicaciones ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES: La leucocitosis $>12,000/\mu\text{L}$ y la clasificación radiológica de Malek ≥ 2 , fueron factores para la presencia de complicaciones.

1. Datos del Alumno (Autor):

Apellido paterno: León
Apellido materno: Mar
Nombre (s): Rodrigo
Teléfono: Cel. 044 55 37079773
Facultad o Escuela: Facultad de Medicina
Carrera: Subespecialidad en Urología
No. de Cuenta: 98054914

2. Datos de los Asesores:

Apellido paterno: Serrano
Apellido Materno: Brambila
Nombre: Eduardo

Montoya
Martínez
Guillermo

Moreno
Palacios
Jorge

3. Datos de la Tesis:

Título: EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS DE MORBI-MORTALIDAD DE
LOS PACIENTES TRATADOS POR PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA

No. de Páginas:

Año: 2012

INTRODUCCION

La pielonefritis xantogranulomatosa es una infección crónica, rara, grave, que provoca destrucción difusa del parénquima renal y que en la mayoría de los casos se relaciona con uropatía obstructiva unilateral.¹

En la mayoría de los casos se asocia a litiasis, aunque también se ha descrito asociada a estenosis de la unión ureteropielica y el reflujo vesico-ureteral.^{1, 8}

Se considera que entre 0.6% y 1.4% de los pacientes que presentan pielonefritis crónica son de tipo xantogranulomatoso.^{1,3}

La primera descripción fue en 1916 y se atribuye a Schlagenhauer. Osterlin acuñó el término xantogranuloma en 1944 para referirse a la sustitución del tejido renal normal por depósitos de macrófagos cargados de lípidos.^{2, 3}

El diagnóstico se realiza entre la quinta y séptima décadas de la vida, siendo mas frecuente en las mujeres, con una relación 3:1.⁴

El diagnóstico suele no ser sospechado debido a que los pacientes presentan inicialmente síntomas inespecíficos y los estudios radiográficos no son específicos y se puede confundir virtualmente con cualquier otra patología inflamatoria o neoplásica renal.^{1, 5}

Se asocia con litiasis renal hasta en un 83 % de los casos, de estos, mas de la mitad son de tipo coraliforme completo.¹⁻⁶

Desde el punto de vista histopatológico, se caracteriza por la acumulación de macrófagos espumosos cargados de lípidos; la afección inicia a nivel de los sistemas colectores y de ahí se extiende hasta destruir el parénquima e incluso tejidos adyacentes.^{1,4}

Los microorganismos que mas frecuentemente se aíslan son *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella spp.*^{9, 4}

El estudio de elección para el diagnóstico por imagen es la tomografía axial computarizada contrastada que permite evaluar extensión de la enfermedad a estructuras extrarrenales.^{3, 5}

Malek et al describieron 3 estadios radiológicos⁷:

I o Renal: No rebasa la capsula renal.

II o Perirrenal: Limitado a la fascia de Gerota.

III o Pararrenal: Afección mas allá de la fascia de Gerota .

El tratamiento consiste en la nefrectomía y drenaje de las colecciones, se ha realizado en uno o dos tiempos quirúrgicos con resultados similares.^{5,9}

Además existen estudios que comparan la nefrectomía abierta versus la nefrectomía laparoscópica sin diferencia, sin embargo el abordaje laparoscópico requiere de un cirujano experto en este procedimiento, por lo que hasta este momento el abordaje abierto continua siendo él de elección.^{10, 11, 12, 13}

La frecuencia de complicaciones asociada a la nefrectomía en la mayoría de las series reportadas en la literatura es de 30% (4.8% a 50 %).

Las complicaciones reportadas son infección de herida quirúrgica, absceso, hematoma, lesiones hepáticas, esplénicas, intestinales y lesiones vasculares. Otras complicaciones reportadas son sepsis, choque séptico y trombosis venosa profunda.

Hasta la fecha no conocemos reportes que hayan evaluado factores pronósticos para predecir la presencia de complicaciones después del tratamiento.

El objetivo del presente estudio es evaluar los factores pronósticos preoperatorios relacionados a complicaciones y clasificar dichas complicaciones de acuerdo a Clavien y Dindo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes con diagnóstico de PXG en el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2011; se incluyeron todos los casos y se excluyeron aquellos con expediente clínico-radiológico incompleto.

Se analizaron edad, género, IMC, antecedente de litiasis, índice de comorbilidades de Charlson, riesgo quirúrgico según la ASA, presencia de choque, Hb, clasificación de Malek e ingreso a UCI.

Se agruparon a los pacientes en complicados y no complicados. Se establecieron como factores preoperatorios para complicaciones: IMC >25, índice de Charlson leve, moderado y severo, riesgo de ASA >2, leucocitos >12,000, Hb <10 g/dl, creatinina >2.5mg/dl y clasificación radiológica de Malek ≥ 2 .

Se categorizaron las complicaciones de acuerdo a la clasificación de Clavien y Dindo. (tabla 1)

Para el análisis estadístico se utilizaron el paquete SPSS 17[®] y la prueba exacta de Fisher, considerando una $p < 0.05$ como significativa.

RESULTADOS

De enero del 2007 a diciembre del 2011, se trataron a 32 pacientes con diagnóstico de PXG de los cuales 30 fueron mujeres (93.7%) y 2 hombres (6.3%).

La diabetes mellitus y la litiasis renal se asociaron con este diagnóstico en 28.1% y 53.1% respectivamente. El 75% de los pacientes tuvieron cultivo de orina positivo, la mayoría con *E. Coli* (95.8%).

La TAC mostró afectación derecha en el 56.2% e izquierda en el 43.8%, no hubieron casos de afección bilateral.

El 65.6% fueron clase 1 (n= 21), 25% clase 2 (n=8) y 9.4% clase 3 (n=3) de acuerdo a la clasificación de Malek. (tabla 2)

Nueve pacientes (28.1%) presentaron complicaciones postoperatorias, las cuales se agruparon de la siguiente manera: Clase 1 (11.1%), Clase 3a (11.1%), Clase 3b (33.4%) y Clase 4a (44.4%) de acuerdo a la clasificación de Clavien y Dindo. (Tabla 3)

De las variables que se analizaron solo la leucocitosis $>12000/\mu\text{L}$ y los pacientes con clasificación de Malek 2 y 3, fueron significativas para predecir complicaciones ($p=0.02$ y $p=0.001$ respectivamente). (tabla 4)

TABLA 1. CLASIFICACION DE CLAVIEN Y DINDO

Grado	Descripción	Variable
0	No complicación	
I	Desviación de cualquier postoperatorio normal sin la necesidad de intervención.	Fiebre
II	Complicaciones menores que requirieron intervención farmacológica (incluyendo transfusión sanguínea y nutrición parenteral).	Transfusión de hemoderivados
IIIA	Complicaciones que requirieron intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica sin anestesia.	Manejo conservador de las fistulas Neumotórax Empiema
IIIB	Complicaciones que requirieron intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica con anestesia	Manejo quirúrgico de las fistulas Drenaje de hematoma del lecho quirúrgico Drenaje de absceso del sitio quirúrgico Manejo en quirófano del neumotórax o empiema
IVA	Complicaciones que requirieron manejo en cuidados intensivos, disfunción de un solo órgano, diálisis	Choque séptico o hipovolémico que requirió manejo en la UCI
IVB	Complicaciones que requirieron manejo en cuidados intensivos, disfunción orgánica múltiple	hipovolémico que requirió manejo en la UCI
V	Muerte	

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Variable	n
Factores Clínicos	
Edad (DE)	43.75 (12.29)
Mujeres (%)	30 (93.7)
Hombres (%)	2 (6.3)
Diabetes Mellitus (%)	9 (28.1)
Presencia de litiasis (%)	17 (53.1)
Riesgo ASA	
1 (%)	12 (37.5)
2 (%)	8 (25)
3 (%)	9 (28.1)
4 (%)	3 (9.4)
Índice de Charlson	
Leve (%)	26 (81.2)
Moderado (%)	3 (9.4)
Severo (%)	3 (9.4)
Índice de Masa corporal	
Normal (%)	19 (59.4)
Sobrepeso (%)	9 (28.1)
Obesidad (%)	4 (12.5)
Insuficiencia renal	
	5 (15.6)
Parámetros de laboratorio	
Hemoglobina (DE)	11.35 (2.2)
Leucocitos (DE)	12 (5.4)
Glucosa (DE)	127.91 (62.35)
Creatinina (DE)	1.5 (2.5)
Cultivo de Orina	
<i>E. Coli</i> (%)	23 (95.8)
<i>Proteus</i> (%)	1 (4.2)
Sin Desarrollo (%)	8 (25)
Riñón afectado por tomografía	
Lado Izquierdo (%)	14(43.8)
Lado Derecho (%)	18(56.2)
Clasificación de Malek Elder	
Renal (%)	21 (65.6)
Perirrenal (%)	8 (25)
Pararrenal (%)	3 (9.4)
DIAS DE EIH (DE)	
	7.6 (6.2)
Estancia en UCI (%)	
	4 (12.5)

**TABLA 3. COMPLICACIONES CATEGORIZADAS POR CLASIFICACIÓN DE
CLAVIEN (n=9)**

CLASE	n	%
1	1	11.1
3A	1	11.1
3B	3	33.4
4A	4	44.4

TABLA 4. GRUPOS DE DESENLACE FAVORABLE Y DESENLACE

ADVERSOS *Fisher exact test

Variable	NO COMPLICADOS (%)	COMPLICADOS (%)	OR	IC 95%	p*
IMC					
≤25	15/19 (78.9)	4/19 (21.1)	1		
>25	8/13 (61.5)	5/13 (38.5)	2.3	0.48-11.2	0.42
Índice de Charlson					
Leve	17/26 (65.3)	7/26 (34.7)	1		
Moderado y Severo	4/6 (66.6)	2/6 (33.4)	1.3	0.2-9.1	1
Riesgo ASA					
≤2	15/20 (75)	5/20 (25)	1		
>2	8/12(66.6)	4/12 (33.4)	1.5	0.3-7.2	0.6
Leucocitos >12000/μL					
No	16/18 (88.8)	2/18 (11.2)	1		
Si	7/14 (50)	7/14 (50)	8	1.3-48.6	0.02
Hb <10					
No	18/23(78.2)	5/23 (21.8)	1		
Si	5/9 (55.5)	4/9 (44.5)	2.04	0.7 -5.9	0.1
Creatinina >2.5					
No	21/29 (72.4)	8/29 (27.6)	1		
Si	2/3 (66.6)	1/3 (33.4)	1.3	0.1-16.5	0.6
Clasificación Malek					
1	20/21 (95.2)	1/21 (4.8)	1		
2 o 3	3/11 (27.2)	8/11(72.8)	53	4.8-592.1	0.001

DISCUSIÓN

La PXG es una patología con una frecuencia de 0.6% a 1.4 % de las pielonefritis,^{1,3} sin embargo, a pesar de su baja incidencia tiene una tasa de complicaciones elevada que en la mayoría de las series se reportan entre un 25% y un 50%.^{3,5,9,10}

Encontramos que la mayoría de los pacientes son del género femenino en un 93.7% y que la asociación con litiasis fue del 53.1%, tasa inferior a la reportada en la literatura, de 66% a 83%.¹⁻⁶

El 12.5% de nuestros pacientes presento choque séptico que requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos, dato acorde a lo reportado en la literatura.^{3,5}

Del mismo modo que en otras series, la bacteria aislada fue *Escherichia Coli* con el 95.8% y solo en 1 de los 24 cultivos se reporto *Klebsiella* spp.^{4,9}

La correlación diagnóstico preoperatoria de nuestra serie fue del 34.4%, cifra mayor a la reportada en la mayoría de las series publicadas que la ubican entre un 2% y un 20%.^{2,9}

En nuestra serie la tasa de complicaciones postoperatorias fue del 28.1% lo cual resulta similar con lo publicado en la literatura. No falleció ningún paciente, sin embargo en la literatura se reporta una mortalidad de hasta el 10%.

A diferencia de la serie de Kuo et al, que relaciona la obesidad con la presentación de la enfermedad, expresada por el índice de masa corporal >25, nuestra serie no encontró esta tendencia.⁹

En todos nuestros pacientes el tratamiento se realizó en un solo tiempo quirúrgico por medio de la nefrectomía abierta, no se utilizó ni el abordaje laparoscópico ni el drenaje percutáneo previo a la nefrectomía.

Una de las aportaciones de nuestra serie es la incorporación de la clasificación de Clavien para la agrupación de las complicaciones y su manejo lo que a futuro podrá ser útil para realizar comparaciones entre las nuevas series y así valorar la efectividad y la seguridad de los nuevos tratamientos.

Definitivamente la PXG es una entidad poco frecuente, de difícil diagnóstico diferencial y cuyo manejo requiere de centros especializados y urólogos experimentados para evitar las complicaciones que en muchos casos pueden ser devastadoras.

Finalmente reconocemos las limitaciones de nuestro estudio por la poca cantidad de pacientes incluidos en el análisis y por tratarse de un estudio retrospectivo. Se deberán esperar series mas largas y diseños de tipo prospectivo para evaluar que su nuestros resultados son reproducibles y el impacto que estos tendrán en el manejo de los paciente con PXG.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos demuestran que la presencia de leucocitosis $> 12000/\mu\text{L}$ y clase radiológica de Malek 2 o 3 se asocian a una mayor frecuencia de complicaciones con resultados estadísticamente significativos para nuestra cohorte, y estos parámetros podrían servir para establecer el pronóstico de estos pacientes desde de su ingreso.

Debido a las limitaciones de este trabajo se requerirá de futuros estudios con muestras de mayor tamaño para poder confirmar nuestros resultados.

Bibliografia

1. Wein A et al. Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2012.
2. Schlagenhauer F. Über eigentümliche Staphylomykosen der Nieren und des pararenalen Bindegewes. Frankfurt Z Pathol 1916; 19: 139.
3. Leoni A F et cols. Xanthogranulomatous pyelonephritis: Review of 10 casasa. Arch Esp Urol 2009; 62(4):259-271
4. Fallatah A, Tarakji M, Amuesi J. Xanthogranulomatous pyelonephritis: A retrospective Study of 10 cases and review of the literature. Saudi J Kidney Dis Transplant 2001;12(4):520-524.
5. Korkes F, Favoretto RL, Broglio M, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 41 cases. Urology 2008;71:178–80.
6. Bostwick DG, Eble JN. Urological surgical pathology. Missouri. Mosby, 1997
7. Malek RS, Elder JS. Xanthogranulomatous pyelonephritis: a critical analysis of 26 cases and of the literature. J Urol. 1978 May;119(5):589-93.

8. Zafranloo S, Gerard PS, Bryk D. Xanthogranulomatous pyelonephritis in children: analysis by diagnosis modalities. *Urol Radiol.* 1990;12:18-21.
9. Kuo CC, Wu CF, Huang CC, Lee YJ, Lin WC, Tsai CW, Wu VC, Chen YM, Wu MS, Chu TS, Wu KD. Xanthogranulomatous pyelonephritis: critical analysis of 30 patients. *Int Urol Nephrol.* 2011 Mar;43(1):15-22. Epub 2010 Jun 11.
10. Guzzo TJ, Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Varkarakis J, Schaeffer EM, Allaf ME. Xanthogranulomatous pyelonephritis: presentation and management in the era of laparoscopy. *BJU Int.* 2009 Nov;104(9):1265-8. Epub 2009 Apr 15.
11. Rassweiler J, Fornara P, Weber M et al. Laparoscopic nephrectomy: the experience of the laparoscopy working group of the German Urologic Association. *J Urol* 1998; 160: 18–21
12. Shah KJ, Ganpule AP, Kurien A, Muthu V, Sabnis RB, Desai MR. Laparoscopic versus open nephrectomy for xanthogranulomatous pyelonephritis: An outcome analysis. *Indian J Urol.* 2011 Oct;27(4):470-4.
13. Vanderbrink BA, Ost MC, Rastinehad A, Anderson A, Badlani GH, Smith AD, Levine MA, Lee BR. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for

- xanthogranulomatous pyelonephritis: Contemporary outcomes analysis. *J Endourol.* 2007 Jan;21(1):65-70.
14. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007 117:175–184
 15. Swirski FK, Libby P, Aikawa E et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007 117:195–205
 16. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 2007 117:185–194
 17. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40:373–383
 18. Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
 19. Dindo D, Demartines N, Calvien PA. Classification of Surgical complication. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg;* 2004 (240): 205-213

20. Perduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR, A simulation study of the number of events per variable in a Logistic regression analysis. J Clin Epidemiol, 1996 (49):1373-1379
21. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE: The role of anesthesia in surgical mortality. JAMA 178:261, 1961
22. Waterlow JC. Reflections on the stunting. UNICEF/OMS. 1991