

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina y Enfermería

**Anastomosis pancreática tras
duodenopancreatectomía cefálica:
análisis retrospectivo de los pacientes intervenidos
en el Hospital Universitario Donostia (2011-2019)**

Tesis Doctoral

Paula Riverola Aso

2022

DIRECTORES:

Profa. Inmaculada Ruiz Montesinos

Dr. Borja Herrero de la Parte

Dedicatoria

Son muchas las personas a las que dedicar este trabajo, puesto que es fruto de la ayuda y motivación de todas ellas. Este trabajo va dedicado a todos y cada uno de vosotros.

En primer lugar, dar las gracias a mis padres, César y M^a del Mar, soy quien soy gracias a vosotros y he llegado hasta aquí por vuestro sacrificio, ayuda y comprensión. Gracias por enseñarme que el único camino para conseguir lo que deseas es el trabajo propio. Gracias por haber sacrificado tanto en vuestra vida y así hacer posible que yo hoy esté aquí.

En segundo lugar, a mi marido Iñaki. El mejor compañero de vida que he podido elegir. Gracias por tu amor y cariño incondicional. Gracias por no soltarme nunca de la mano y por ser un apoyo fundamental a la hora de conseguir todos y cada uno de mis sueños.

A toda mi familia en general, por haberme ayudado y acompañado a lo largo de los años en cada una de las etapas de mi vida. Gracias a todos, a los que están y a los que ya no están.

A todos mis amigos, por estar siempre ahí, a pesar de la distancia.

A mi directora de tesis, la Profa. Inmaculada Ruiz, por haberme ayudado en todo momento sin esperar nada a cambio y sin dudarle. Gracias por darme la motivación que me faltaba y por confiar en mí.

A mi co-director de tesis, el Dr. Herrero de la Parte, por facilitarme el camino con su ayuda, sobre todo en los momentos finales, que muchas veces son los más duros.

A la Dra. Cristina Sarasqueta, por haberme ayudado en la realización del análisis estadístico. Gracias por tu total disponibilidad y por hacer fácil lo difícil.

Y, por último, gracias a todos mis compañeros tanto del Hospital Miguel Servet como del Hospital Donostia. Gracias por vuestro apoyo y por vuestras enseñanzas no sólo quirúrgicas sino también humanas.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN EL MUNDO:	3
2. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN ESPAÑA:	6
3. EPIDEMIOLOGÍA:	6
4. FACTORES DE RIESGO:	7
A. TABACO:	7
B. EDAD, SEXO y RAZA:	8
C. OBESIDAD E INACTIVIDAD FÍSICA:	8
D. FACTORES DIETÉTICOS:	8
E. DIABETES MELLITUS:	9
F. ANTECEDENTES DE PANCREATITIS:	9
G. FACTORES GENÉTICOS:	10
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:	10
6. DIAGNÓSTICO:	11
A. ANALÍTICA SANGUÍNEA:	12
B. MARCADORES TUMORALES:	12
C. PRUEBAS DE IMAGEN:	13
D. DRENAJE BILIAR ANTES DE LA CIRUGÍA:	17
7. ESTADIAJE Y RESECABILIDAD DEL CÁNCER DE PÁNCREAS:	17
A. CLASIFICACIÓN TNM:	17
B. CLASIFICACIÓN SEGÚN RESECABILIDAD:	18
8. IMPORTANCIA DEL CONCEPTO BORDELINERÍA PARA EL CIRUJANO:	25
9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:	26
A. FASE RESECTIVA O DEMOLITIVA:	27
B. FASE RECONSTRUCTIVA:	35
C. PANCREATECTOMÍA CORPOROCAUDAL:	40
10. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA PANCREÁTICA:	41
A. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTOPERATORIAS:	41
B. OTRAS COMPLICACIONES NO QUIRÚRGICAS:	50
11. TRATAMIENTO ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE:	50
A. TRATAMIENTO ADYUVANTE:	50
B. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL BORDELINERÍA DE PÁNCREAS:	51

12.	ANATOMÍA PATOLÓGICA:.....	51
A.	<i>EVALUACIÓN MACROSCÓPICA:</i>	51
B.	<i>MÁRGENES DE RESECCIÓN:</i>	52
C.	<i>EVALUACIÓN MICROSCÓPICA:</i>	53
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....		57
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS		63
MATERIAL Y MÉTODOS		67
1.	TIPO DE ESTUDIO:	69
2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO:.....	69
3.	TAMAÑO DE LA MUESTRA:	69
4.	GRUPOS DE PACIENTES:.....	69
5.	RECOGIDA DE DATOS:	70
6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	72
7.	BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:	73
RESULTADOS		75
1.	DESCRIPCIÓN DE LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO:	77
2.	VARIABLES DEMOGRÁFICAS:	77
3.	VARIABLES DIAGNÓSTICAS:	79
4.	VARIABLES PREOPERATORIAS:.....	79
5.	VARIABLES QUIRÚRGICAS:.....	80
6.	VARIABLES POSTOPERATORIAS:	82
A.	<i>FÍSTULA PANCREÁTICA:</i>	82
B.	<i>HEMORRAGIA POSTOPERATORIA:</i>	88
C.	<i>RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO:</i>	96
D.	<i>FÍSTULA BILIAR:</i>	103
E.	<i>OTRAS COMPLICACIONES:</i>	103
7.	VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS:	106
8.	VARIABLES PRONÓSTICAS A LARGO PLAZO:.....	107
DISCUSIÓN		115
CONCLUSIONES		135
BIBLIOGRAFÍA.....		139
BIBLIOMETRÍA		155

ANEXOS.....	171
1. ANEXO 1: CIRCUITO DE ICTERICIA INDOLORA A ESTUDIO:.....	172
2. ANEXO 2: TABLA DE RECOGIDA DE DATOS:.....	173

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Incidencia y mortalidad de diferentes tipos de cáncer en el mundo. Imagen tomada de GLOBOCAN 2020 ¹	3
FIGURA 2: Incidencia y mortalidad del cáncer de páncreas en diferentes países del mundo. Imagen tomada de GLOBOCAN 2020 ¹	5
FIGURA 3: Incidencias y mortalidad de diferentes tipos de cáncer en España. Imagen tomada de GLOBOCAN 2020 ¹	6
FIGURA 4: Algoritmo diagnóstico ante sospecha de cáncer de páncreas (CP). Imagen tomada de la guía de la AEC BILIOPANCREÁTICA ⁴	16
FIGURA 5: Criterios de reseccabilidad del cáncer de páncreas borderline. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA 2ª edición (página 277) ⁴	19
FIGURA 6: Esquema de CP BR según la definición de diferentes sociedades. Modificado de Toesca DAS, et al. Int Radiation Oncol Biol Phys. 2018; 100: 1155-74 ³¹	21
FIGURA 7: Clasificación de ISHIKAWA para definir el grado de afectación venosa por adenocarcinoma de páncreas ³²	22
FIGURA 8: Imagen de las maniobras quirúrgicas en la DPC. Imagen tomada de la guía de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 288) ⁴	29
FIGURA 9: Imagen del territorio linfático en la linfadenectomía estándar. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 291) ⁴	30
FIGURA 10: Pancreatoyeyunostomía ducto-mucosa. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 303) ⁴	37
FIGURA 11: Pancreatogastrostomía invaginante. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 307) ⁴	38
FIGURA 12: Reconstrucción biliodigestiva con anastomosis pancreatogástrica. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 311) ⁴	39
FIGURA 13: Reconstrucción biliodigestiva con anastomosis pancreatoyeyunal. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 300) ⁴	40
FIGURA 14: Supervivencia global (SG) de los pacientes intervenidos por cáncer de páncreas en el Hospital Universitario Donostia (2011-2019).	109
FIGURA 15: Supervivencia global (SG) según los cuatro tipos histológicos más frecuentes en nuestro estudio: colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, tumor neuroendocrino y adenocarcinoma de ampolla de Water.	110
FIGURA 16: Supervivencia global de los pacientes operados por cáncer de páncreas en función de la presencia o no de fístula pancreática en el postoperatorio.	111
FIGURA 17: Imagen de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en nuestro estudio.....	112
FIGURA 18: Imagen de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en función de si el paciente presentó o no fístula pancreática en el postoperatorio, ajustada al pronóstico según la anatomía patológica	113

FIGURA 19: Imagen donde se observa la relación entre el año de publicación y el número de publicaciones cada año	167
FIGURA 20: Imagen de la distribución normal o gaussiana en función del año de publicación de las citas bibliográficas	168
FIGURA 21: Imagen de la distribución normal o gaussiana en función del factor de impacto de la revista en que han sido publicadas las citas bibliográficas.....	169
FIGURA 22: Imagen de la distribución normal o gaussiana en función del número de veces que han sido citadas cada una de las referencias bibliográficas	170
FIGURA 23: Imagen del circuito de ictericia indolora a estudio en nuestra OSI.....	172

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Incidencia de tumores malignos a nivel mundial. Datos obtenidos de 2020 ¹	4
TABLA 2: Mortalidad de tumores malignos a nivel mundial. Datos obtenidos de GLOBOCAN 2020 ¹	4
TABLA 3: Tabla modificada de UICC.org (International Union Against Cancer) ²⁹	18
TABLA 4: Clasificación de los tumores de cabeza de páncreas. Criterios de reseccabilidad. Modificado de NCCN versión 1.2018 ³⁰	24
TABLA 5: Clasificación de los tumores de cuerpo y cola de páncreas. Criterios de reseccabilidad. Modificado de NCCN versión 1.2018 ³⁰	25
TABLA 6: Resumen de variantes de abordaje inicial de AIAMS. Imagen obtenida de la Guía Clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA 2ª edición (imagen tomada de la página 295) ⁴	33
TABLA 7: Grados de FP postoperatoria ISGPF 2005.Tabla modificada de Bassi et al. (a): Precisa tratamiento con nutrición parenteral o enteral, antibioterapia, análogos de la somatostatina o drenaje percutáneo ⁵¹	42
TABLA 8: Grados de la FP postoperatoria ISGPF 2016 ⁵¹	43
TABLA 9: Factores predictivos de la fístula pancreática postoperatoria. Tabla modificada de Callery MP et al ⁵²	44
TABLA 10: Criterios que definen la hemorragia postoperatoria. Tabla modificada de ISGPS ⁵⁶ ..	46
TABLA 11: Clasificación de la hemorragia postoperatoria. Grados, diagnóstico y tratamiento. Tabla modificada de ISGPS ⁵⁶	46
TABLA 12: Grados de retraso del vaciamiento gástrico. Tabla modificada de ISGPS ⁵⁷	47
TABLA 13: Tabla tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (página 364) ⁴	53
TABLA 14: Modelo de Informe Histopatológico. Tabla tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (página 363) ⁴	55
TABLA 15: Características demográficas, factores de riesgo y antecedentes en ambos grupos (PY vs PG)	78
TABLA 16: Pruebas diagnósticas realizadas en ambos grupos de pacientes (PY vs PG)	79
TABLA 17: Presencia de sepsis biliar y colocación de prótesis biliar en ambos grupos de pacientes (PY vs PG)	80
TABLA 18: Consistencia del páncreas, experiencia del cirujano y resección venosa en ambos grupos (PY vs PG)	81
TABLA 19: Fístula pancreática y gravedad en ambos grupos (PY vs PG)	83
TABLA 20: Asociación entre sexo, edad, antecedentes personales y ASA con fístula pancreática	84
TABLA 21: Asociación de variables preoperatorias e intraoperatorias con fístula pancreática ..	85
TABLA 22: Asociación de diferentes variables anatomopatológicas con fístula pancreática	87
TABLA 23: Análisis multivariante de los factores de riesgo de la fístula pancreática	88

TABLA 24: Hemorragia postoperatoria y gravedad en ambos grupos (PY vs PG)	89
TABLA 25: Asociación entre sexo, edad, antecedentes personales y ASA con hemorragia postoperatoria	91
TABLA 26: Asociación de variables preoperatorias e intraoperatorias con hemorragia postoperatoria	92
TABLA 27: Asociación de diferentes variables anatomopatológicas con hemorragia postoperatoria	95
TABLA 28: Análisis multivariante de los factores de riesgo de la hemorragia postoperatoria ...	96
TABLA 29: Retraso vaciamiento gástrico y gravedad en ambos grupos (PY vs PG).....	97
TABLA 30: Asociación entre sexo, edad, antecedentes personales y ASA con retraso del vaciamiento gástrico	98
TABLA 31: Asociación de variables preoperatorias e intraoperatorias con retraso del vaciamiento gástrico	100
TABLA 32: Asociación de diferentes variables anatomopatológicas con retraso del vaciamiento gástrico.....	102
TABLA 33: Análisis multivariante de los factores de riesgo del retraso del vaciamiento gástrico	103
TABLA 34: Fístula biliar en ambos grupos (PY vs PG).....	103
TABLA 35: Clasificación de Clavien y Dindo	104
TABLA 36: Clasificación de Clavien Dindo en ambos grupos (PY vs PG)	105
TABLA 37: Reintervención quirúrgica, reingreso y causas de ambas en ambos grupos (PY vs PG)	106
TABLA 38: Variables anatomopatológicas en ambos grupos (PY vs PG)	107
TABLA 39: QT adyuvante, recidiva y lugar de recidiva en ambos grupos (PY vs PG).....	108
TABLA 40: Bibliometría. Incluye revista, año de publicación, factor de impacto de la revista y número de citas, de todas las referencias bibliográficas empleadas en el estudio	157

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **ADCP:** Adenocarcinoma de Páncreas.
- **AEC:** Asociación Española de Cirujanos.
- **AGD:** Arteria Gastroduodenal.
- **AH:** Arteria Hepática.
- **AHC:** Arteria Hepática Común.
- **AHP:** Arteria Hepática Propia.
- **AIAMS:** Abordaje Inicial de la Arteria Mesentérica Superior.
- **AHBPA:** American Hepato-biliary Association.
- **AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- **AMS:** Arteria Mesentérica Superior.
- **AP:** Anatomía Patológica.
- **APDI:** Arteria Pancreaticoduodenal Inferior.
- **ASA:** Clasificación estado físico según Sociedad Americana Anestesiología.
- **ASCO:** American Society of Clinical Oncology.
- **BR:** Borderline Resecable.
- **CA 19-9:** Antígeno Carbohidratado CA 19-9.
- **CEA:** Antígeno Carcinoembrionario.
- **CMI:** Cuidados Médicos Intensivos.
- **CP:** Cáncer de Páncreas.
- **CPRE:** Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica.
- **CPRM:** Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética.
- **DP:** Duodenopancreatectomía.
- **DPC:** Duodenopancreatectomía Cefálica.
- **DPO:** Días Postoperatorios.
- **ECO:** Ecografía.
- **EPIC:** Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición.
- **ESPAC:** European Study of Pancreatic Cancer.
- **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.
- **FA:** Fosfatasa Alcalina.
- **FB:** Fístula Biliar.
- **FOLFIRINOX:** Leucovorina + fluorouracilo + irinotecán + oxaliplatino.
- **FP:** Fístula pancreática.
- **GD:** Gastroduodenal.
- **GGT:** Gama-Glutamil Transferasa.
- **GOT:** Glutámico Oxalacético Transaminasa.
- **GPT:** Glutámico Pirúvico Transaminasa.
- **GLOBOCAN :** Global Observatory Cancer (Observatorio Global de Cáncer).
- **HPP:** Hemorragia postpancreatectomía.
- **HTA:** Hipertensión Arterial.
- **IC:** Intervalo de Confianza.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **IPMN:** Neoplasia Papilar Mucinoso Intraductal.
- **ISGLS:** International Study Group of Liver Surgery.
- **ISGPF:** International Study Group on Pancreatic Fistula.

- **ISGPS:** International Study Group of Pancreatic Surgery.
- **LNR:** Lymph Node ratio.
- **MAMS:** Margen Arteria Mesentérica Superior.
- **MTP:** Margen de Transección Pancreático.
- **MTS:** Metástasis.
- **MVMS:** Margen Vena Mesentérica Superior.
- **N:** Número de pacientes.
- **N:** Adenopatías / número de ganglios linfáticos.
- **NCNN:** National Comprehensive Cancer Network.
- **NTP:** Nutrición Parenteral Total.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OPN:** Osteopontina.
- **OR:** Odds Ratio.
- **OSI:** Organizaciones Sanitarias Integradas.
- **PAAF:** Punción Aspiración con Aguja Fina.
- **PANIN:** Neoplasia Pancreática Intraductal.
- **PD:** Pancreatectomía distal.
- **PET-TC:** Tomografía Computarizada por emisión de Positrones.
- **PG:** Pancreatogástrica.
- **PY:** Pancreatoyeyunal.
- **Proteína HE4:** Proteína Epididimal Humana 4.
- **QT:** Quimioterapia.
- **RAMPS:** Pancreatoesplenectomía Radical Anterógrada Modular.
- **RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
- **RM:** Resonancia Magnética.
- **RR:** Riesgo Relativo.
- **RVG:** Retraso Vaciamiento Gástrico.
- **SEER:** Surveillance, Epidemiology and End Results Program.
- **SG:** Supervivencia global.
- **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad.
- **SNG:** Sonda Nasogástrica.
- **SPV:** Supervivencia.
- **T:** Tamaño Tumoral.
- **TC:** Tronco celíaco.
- **TCDM:** Tomografía Computarizada Multidetector.
- **TNM:** Sistema de Estadificación de Tumores.
- **TPA:** Antígeno Polipeptídico Tisular.
- **TPS:** Antígeno Polipeptídico Específico.
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.
- **USA:** UnitedStatesofAmerica (Estados Unidos de América).
- **USE:** Ecografía Endoscópica.
- **VCI:** Vena Cava Inferior.
- **VMS:** Vena Mesentérica Superior.
- **VP:** Vena Porta.
- **WATSA:** Whipple at the Splenic Artery.

RESUMEN

Introducción: La incidencia del cáncer de páncreas se está incrementado en las últimas décadas. El tratamiento quirúrgico, mediante la realización de una duodenopancreatectomía cefálica (DPC), sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo. La morbilidad postoperatoria tras una DPC, oscila entre un 30-50%, siendo la fístula pancreática la causa más frecuente. Son muchos los autores que, durante años, han intentado disminuir el porcentaje de fístula pancreática, llevando a cabo diferentes técnicas quirúrgicas para realizar la anastomosis pancreática, fundamentalmente la pancreatoyeyunal (PY) o la pancreatogástrica (PG). En el momento actual, existen controversias entre los diferentes ensayos clínicos realizados sobre cuál de las dos anastomosis, PY o PG, es más segura y tiene menor porcentaje de complicaciones.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, analizando todos los pacientes intervenidos de DPC en la unidad especializada en cirugía hepatobiliopancreática en el Hospital Donostia, entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019. El total de los pacientes (N=180), han sido divididos en dos grupos, según el tipo de anastomosis realizada en la reconstrucción, bien PY (N=90) o PG (N=90). De todos ellos se estudiaron tanto variables epidemiológicas, pre y postoperatorias, así como complicaciones (fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria y el retraso del vaciamiento gástrico) asociadas a cada una de ambas técnicas.

Resultados: El porcentaje de fístula pancreática en el grupo PY dobló al encontrado en el grupo PG (50% vs. 22,2%, $p=0,0003$). Además el grupo PY presentó fístula grado C en el 35,6% de los casos, frente al 11,1% en el grupo PG ($p=0,0001$). El porcentaje de hemorragia postoperatoria fue menor en el grupo PY que en el grupo PG (10% vs. 30%, $p=0,001$). Además, éste último, presentó hemorragia postoperatoria grado C en el 17,8% de los casos, frente al 2,2% en el grupo PY ($p=0,002$).

Conclusiones: En nuestro estudio, la anastomosis pancreatoyeyunal tiene más porcentaje de fístula pancreática que la anastomosis pancreatogástrica. Sin embargo, la anastomosis pancreatogástrica, tiene mayor porcentaje de hemorragia postoperatoria que la pancreatoyeyunal. Nuestros datos coinciden con lo publicado por otros autores. Sin embargo, a la vista de nuestros datos, consideramos que es necesario realizar más estudios para mejorar en nuestra práctica clínica diaria.

INTRODUCCIÓN

1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN EL MUNDO:

En el año 2020, según datos obtenidos del programa GLOBOCAN de la OMS (Organización Mundial de la Salud), se estima que el número de nuevos casos diagnosticados de cáncer fue de aproximadamente 19,2 millones, 9,9 millones de personas fallecieron por esta enfermedad y unos 50,5 millones viven con este tipo de patología¹.

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es el duodécimo más frecuente, sin embargo, constituye la séptima causa de muerte por esta enfermedad (Figura 1).

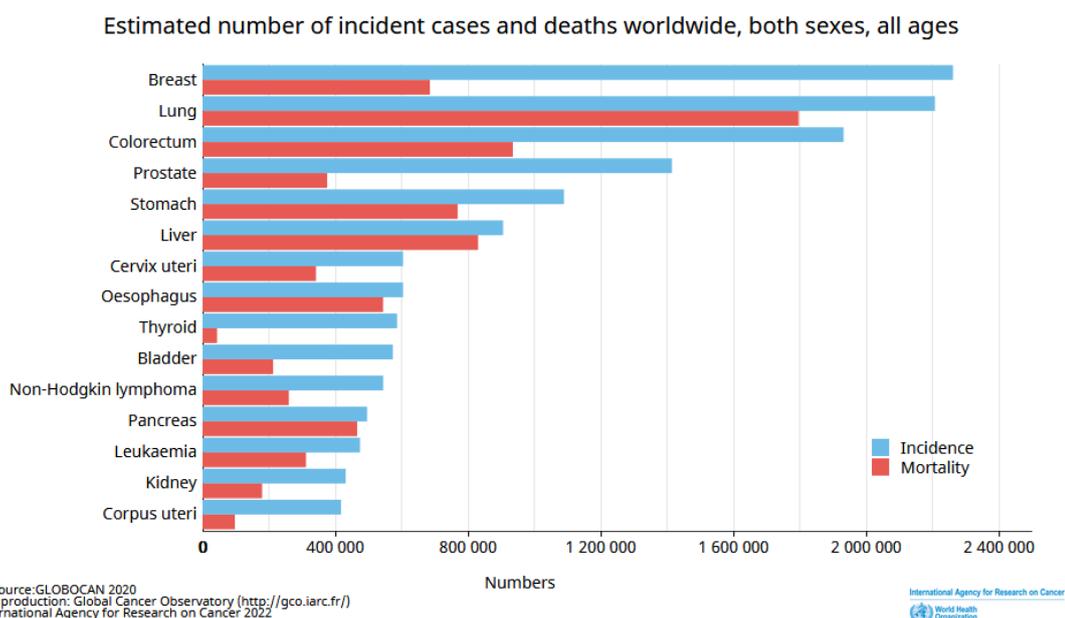


FIGURA 1: Incidencia y mortalidad de diferentes tipos de cáncer en el mundo. Imagen tomada de GLOBOCAN 2020¹

Según datos de GLOBOCAN, en el año 2020 la incidencia de cáncer de páncreas representaba 495.773 nuevos casos/ habitantes año (4,9 casos/ 100.000 hab.año) (Tabla 1) y el número de fallecidos por esta enfermedad fue de 466.003 (4,5 casos/ 100.000 hab. año) (Tabla 2), lo cual confirma la alta mortalidad de los tumores de esta localización¹.

TABLA 1: Incidencia de tumores malignos a nivel mundial. Datos obtenidos de 2020¹

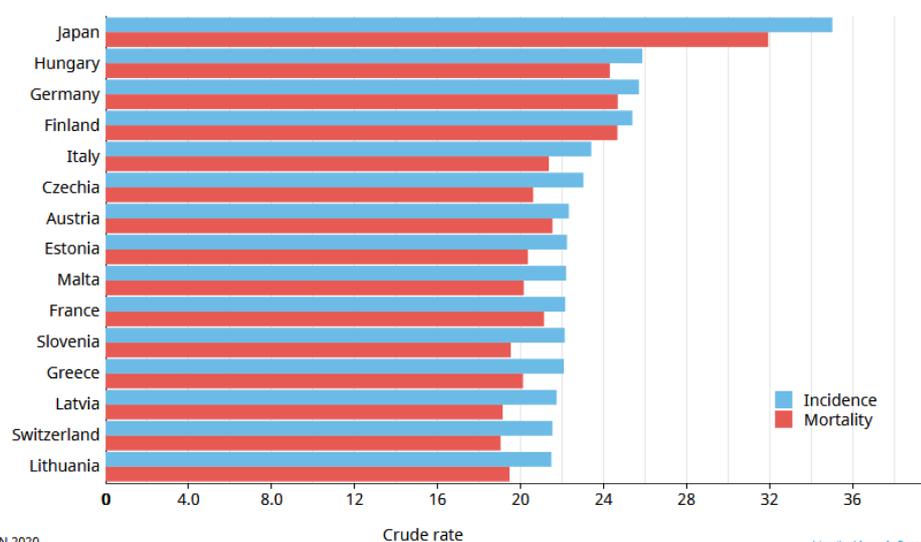
Cáncer	Número	Tasa cruda	TEE	Riesgo Acumulado
En total	9.292.789	247,5	201,0	39,58
Mama	2.261.419	58,5	47,8	7,97
Pulmón	2.206.771	28,3	22,4	6,08
Colon y Recto	1.931.590	24,8	19,5	-
Próstata	1.414.259	36,0	30,7	9,27
Estómago	1.509.103	14,0	11,1	3,03
Hígado	905.677	11,6	9,5	2,20
Cérvix	604.127	15,6	13,3	1,82
Esófago	604.100	7,8	6,3	1,52
Tiroides	586.202	7,5	6,6	0,87
Vejiga	573.278	7,4	5,6	1,88
LNH	544.352	7,0	5,8	1,35
Páncreas	495.773	6,4	4,9	1,63
Leucemia	474.519	6,1	5,4	1,07

TABLA 2: Mortalidad de tumores malignos a nivel mundial. Datos obtenidos de GLOBOCAN 2020¹

Cáncer	Número	Tasa cruda	TEE	Riesgo Acumulado
En total	9.958.133	127,8	100,7	25,70
Pulmón	1.796.144	23,0	18,0	5,26
Colon y Recto	935.173	12,0	9,0	-
Hígado	830.180	10,7	8,7	2,09
Estómago	768.793	9,9	7,7	2,28
Mama	684.996	17,7	13,6	3,14
Esófago	544.076	7,0	5,6	1,47
Páncreas	466.003	6,0	4,5	1,58
Próstata	375.304	9,5	7,7	4,26
Cérvix	341.831	8,	7,3	1,23
Leucemia	311.594	4,0	3,3	0,83
LNH	259.793	3,3	2,6	0,79
Cerebro y SNC	251.329	3,2	2,8	0,54
Vejiga	212.536	2,7	1,9	0,89

La incidencia del cáncer de páncreas varía según las diferentes áreas del mundo y la población estudiada. Las tasas de incidencia suelen ser más elevadas en los países industrializados. Así Japón, según datos de GLOBOCAN, es el que presentó una mayor incidencia durante 2020, siendo esta de 35 nuevos casos/ 100.000 hab.año. También presentan una elevada incidencia otros países como Hungría, Alemania, Finlandia, Italia, Republica Checa y Austria, cuya incidencia se sitúa por encima de los 25 nuevos casos/ 100.00 hab.año. (Figura 2)¹.

Estimated crude incidence and mortality rates in 2020, pancreas, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2022

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

FIGURA 2: Incidencia y mortalidad del cáncer de páncreas en diferentes países del mundo. Imagen tomada de GLOBOCAN 2020¹

Según la información aportada por el SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program)², se estimaba que en el año 2021 iban a ser diagnosticados 1.898.160 nuevos casos de cáncer, de los cuales 60.430 serían de páncreas y se producirían un total de 608.570 muertes por cáncer, siendo 48.220 por cáncer de páncreas.

En USA, el cáncer de páncreas representa el 3,2% de todos los nuevos casos de cáncer al año. Según los datos recogidos por el SEER, durante el periodo 2014-2018, la edad media de diagnóstico en USA por cáncer de páncreas fue de 70 años. Durante ese mismo periodo la edad media del fallecimiento por cáncer de páncreas fue de 72 años, siendo los nativos de islas del Pacífico y los de raza asiática los que tuvieron menor índice de mortalidad (8,2 y 7 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente), frente a los afroamericanos que tuvieron las tasas más elevadas (14,9 y 12 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente)².

En base a datos recogidos durante el periodo 2016-2018, la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer de páncreas a lo largo de su vida es del 1,7%.

La tasa de supervivencia a los 5 años de este tipo de tumores es tan sólo del 10,8% según datos recogidos por el SEER durante el periodo 2011-2018².

2. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN ESPAÑA:

Según datos obtenidos de GLOBOCAN, durante 2020 en España, los tumores de páncreas constituían el séptimo tumor más frecuente, con 8211 nuevos casos diagnosticados al año. Sin embargo, el cáncer de páncreas es la tercera causa de muerte por cáncer en España, con 7568 casos al año (6,1%). (Figura 3)¹.

La tasa de prevalencia en España de cáncer de páncreas es de 5940 casos (0,6%) a los 5 años.

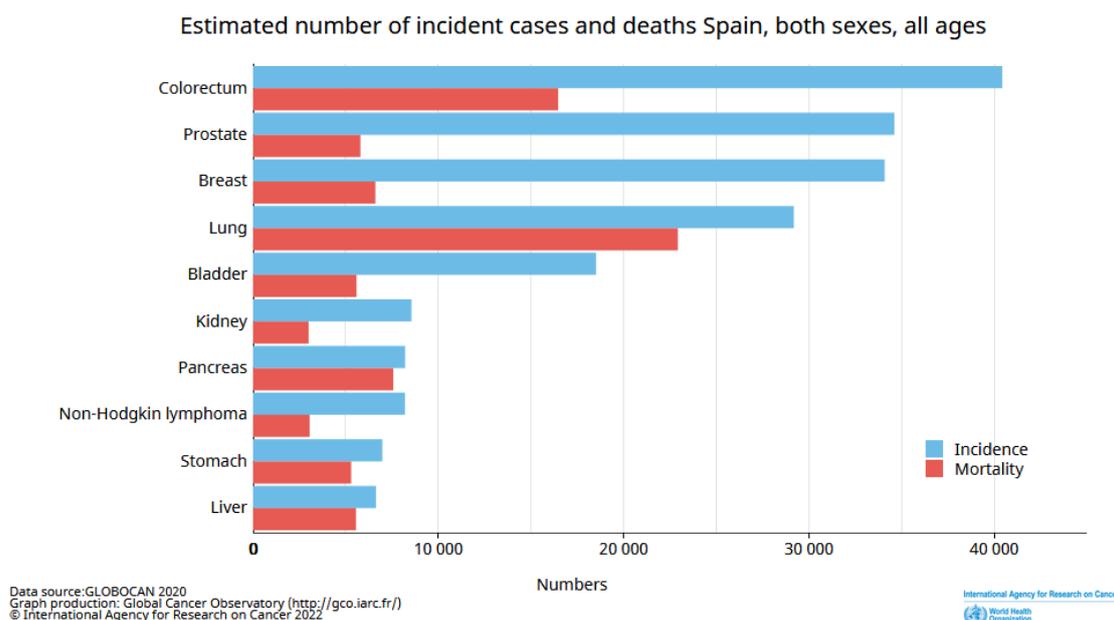


FIGURA 3: Incidencias y mortalidad de diferentes tipos de cáncer en España. Imagen tomada de GLOBOCAN 2020¹

3. EPIDEMIOLOGÍA:

Tal y como hemos dicho con anterioridad, el cáncer de páncreas es una de las principales causas de muerte por cáncer en los países desarrollados y uno de los cánceres con una mayor mortalidad en todo el mundo.

Los dos tipos principales de cáncer de páncreas son el adenocarcinoma, el cual se origina del epitelio ductal y que constituye aproximadamente el 85-90% de los casos y los tumores neuroendocrinos que suponen <5% de los casos³. Dentro del adenocarcinoma, es importante conocer los tres grados de diferenciación por su valor pronóstico. Se clasifica como grado 1, aquel tumor bien diferenciado con intensa producción de mucina y con poco polimorfismo nuclear; como grado 2, aquel con una diferenciación moderada, una producción irregular de

mucina y moderado polimorfismo en el núcleo; y como grado 3, aquel con glándulas pobremente diferenciadas, escasa producción de mucina y con núcleos grandes con marcado polimorfismo³.

Se presenta prácticamente igual en hombres y mujeres, siendo ligeramente superior en hombres con una ratio de 1,3: 1. Es una neoplasia infrecuente por debajo de los 45 años y presenta la mayor incidencia en la séptima y octava décadas de la vida⁴.

Las causas de cáncer de páncreas todavía no se conocen lo suficiente, aunque existen algunos factores de riesgo que han sido identificados, tales como el tabaco, antecedentes familiares de cáncer de páncreas, diabetes mellitus, obesidad, factores dietéticos, abuso de alcohol e inactividad física^{4,5}.

La tasa de incidencia del cáncer de páncreas, está aumentando alrededor de un 1% cada año desde el año 2000. La alta tasa de mortalidad se relaciona con su comportamiento agresivo y su diagnóstico tardío, debido a los síntomas inespecíficos antes de que la enfermedad llegue a una etapa avanzada⁴.

Comprender la epidemiología del cáncer de páncreas, podría ser la clave para dilucidar la etiología del mismo, lo cual podría ayudar a desarrollar una estrategia de prevención.

4. FACTORES DE RIESGO:

Hasta la fecha, las causas de cáncer de páncreas no se conocen lo suficiente, aunque se han identificado factores de riesgo. Entre los factores que se han descrito asociados a un mayor riesgo de cáncer de páncreas, se encuentran el tabaco, la obesidad, factores genéticos, la diabetes mellitus, factores dietéticos y la inactividad física entre otros⁵.

La mayoría de los factores de riesgo en cáncer de páncreas, sólo están débilmente asociados con la enfermedad. Además, muchas personas con cáncer de páncreas no tienen ningún factor de riesgo específico para ello^{4,5}.

A. TABACO:

En un estudio realizado en Reino Unido en 2011, se estimó que alrededor del 26,2% de los cánceres de páncreas en hombres y del 31% en mujeres se relacionaban con el consumo de tabaco⁶. La Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer, confirmó que fumar está causalmente asociado con el cáncer de páncreas^{7,8}. Un metaanálisis que incluyó 82 estudios, encontró que el riesgo de cáncer de páncreas fue

RR= 1,7 para fumadores en activo y RR= 1,2 para ex fumadores^{9,10}. El tabaco provoca un aumento en el riesgo de cáncer de páncreas en un 75% en comparación con los no fumadores y además el riesgo persiste durante al menos 10 años después de fumar¹⁰. El estudio europeo (EPIC) en 2012 mostró que ese riesgo aumentó por cada cinco cigarrillos fumados por día¹¹. Además, el mismo estudio EPIC notó que el tabaquismo pasivo puede aumentar el riesgo de cáncer de páncreas¹⁰.

B. EDAD, SEXO y RAZA:

El riesgo de desarrollar cáncer de páncreas aumenta con la edad. Más del 80% de los cánceres de páncreas se desarrollan entre los 60 y 80 años^{1,4}. El cáncer de páncreas, rara vez ocurre antes de los 40 años y más de la mitad de los casos de adenocarcinoma de páncreas ocurren en personas mayores de 70 años.

El cáncer de páncreas afecta prácticamente por igual a hombres y mujeres. Diversos estudios realizados en Estados Unidos, han demostrado que el cáncer de páncreas es más común en la población afroamericana que en la población blanca². Parte de este aumento, puede deberse a factores socioeconómicos y al tabaco^{1,8,9}.

C. OBESIDAD E INACTIVIDAD FÍSICA:

Según un estudio de la Sociedad Americana del Cáncer, la obesidad se ha asociado con una mayor mortalidad del cáncer de páncreas: el riesgo de padecer cáncer de páncreas entre obesos (IMC \geq 30) y mujeres y hombres con un IMC normal (IMC $<$ 25) fue RR=2,08¹².

Un estudio publicado en 2011 estimó que, en los Estados Unidos, alrededor del 12,8% de los cánceres de páncreas y el 11,5% en mujeres puede atribuirse al sobrepeso/obesidad. Un metaanálisis publicado en 2012, confirmó que tanto la obesidad general como la abdominal se asocian a un mayor riesgo de cáncer de páncreas¹³. También la inactividad física se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de páncreas.

D. FACTORES DIETÉTICOS:

Existe cierta evidencia de que la ingesta de carne roja o procesada y la cocción a alta temperatura pueden aumentar el riesgo de cáncer de páncreas. En un estudio de Cohortes realizado en Reino Unido en 2016, se demostró que los consumidores de cantidades bajas de carne, así como los vegetarianos y veganos tenían una menor

mortalidad (del 30-45% y <50% respectivamente) en comparación con los consumidores regulares de carne¹⁴.

El estudio EPIC, no encontró asociación entre la ingesta de carne roja y procesada y el riesgo de cáncer de páncreas, mientras que el consumo de aves de corral se asoció con un mayor riesgo¹⁵. Un metaanálisis realizado en 2012 que incluyó 11 estudios prospectivos, encontró una asociación positiva entre la incidencia de cáncer de páncreas y el consumo de carne procesada. Sin embargo, algunos estudios posteriores no han apoyado estos hallazgos¹⁶.

Por otro lado, diferentes metaanálisis apoyan que la ingesta de frutas y verduras, así como de frutos secos, se asocian inversamente con el riesgo de padecer cáncer de páncreas. Una revisión de diferentes metaanálisis mostró que el principal factor protector es el aumento de ingesta de frutas y folatos¹⁷.

En la población italiana, el 11,9% de los cánceres de páncreas fueron atribuibles a una baja adherencia a la dieta mediterránea^{14,17}.

E. DIABETES MELLITUS:

La diabetes mellitus está relacionada con un mayor riesgo de cáncer de páncreas. Tanto la tipo I, como la tipo II duplican el riesgo de cáncer de páncreas.

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, estima que la diabetes se asocia con un riesgo 1,8 veces mayor de cáncer de páncreas, particularmente en hombres hispanos y asiáticos en comparación con blancos y negros¹⁸.

El riesgo de cáncer de páncreas disminuyó con la duración de la diabetes, pero existe un exceso de riesgo del 30% durante más de dos décadas después del diagnóstico de la misma¹⁸.

F. ANTECEDENTES DE PANCREATITIS:

Los pacientes con pancreatitis, especialmente las formas crónicas o recurrentes, tienen un exceso de desarrollar cáncer de páncreas. Alrededor del 4% de los pacientes con pancreatitis crónica, desarrollarán cáncer de páncreas a lo largo de su vida¹⁹. Se estima que el 1,34% de los cánceres de páncreas son atribuibles a la pancreatitis crónica. Cabe destacar que este riesgo es dos veces mayor en menores de 65 años. Los pacientes con pancreatitis hereditaria (enfermedad rara, autosómica dominante y que generalmente ocurre a una edad temprana), tienen un riesgo que es 50-60 veces mayor de lo esperado²⁰.

G. FACTORES GENÉTICOS:

Se estima que entre el 5-10% de los cánceres de páncreas son hereditarios. Los antecedentes familiares de cáncer de páncreas en un padre, hermano o hijo se asocian con un mayor riesgo de cáncer de páncreas. Las personas con al menos dos parientes de primer grado (madre, padre, hermanos) con cáncer de páncreas, tienen casi el doble de riesgo que las personas sin cáncer de páncreas en su familia²¹.

Hay muchos trastornos genéticos hereditarios que se sabe que aumentan el riesgo de cáncer de páncreas, como son el síndrome de Lynch, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de melanoma múltiple atípico familiar, el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, el síndrome de LiFraumeni y la poliposis adenomatosa familiar entre otros^{5,21}.

Se han identificados mutaciones genéticas adquiridas del oncogén KRAS, en genes supresores de tumores como p16, p53, SMAD4 Y BRCA2 que se asocian a mayor riesgo de cáncer de páncreas^{4,5,21}.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La sintomatología en el cáncer de páncreas es muy inespecífica y depende de la localización del tumor y de la compresión o infiltración de estructuras vecinas. Esto impide en muchas ocasiones, la realización de un diagnóstico precoz^{1,4}.

La presentación clínica inicial del cáncer de páncreas varía según la ubicación del tumor. Aproximadamente del 60 al 70% de los cánceres pancreáticos exocrinos se localizan en la cabeza de páncreas, mientras que entre el 20 y el 25% se encuentran en el cuerpo/cola y el resto afecta al órgano completo^{4,22}.

Los tumores de la cabeza de páncreas con mayor frecuencia se presentan con ictericia, esteatorrea y pérdida de peso. La ictericia se produce por compresión o infiltración del colédoco intrapancreático y suele ser progresiva e indolora y es frecuente que se acompañe de prurito, coluria y acolia.

El dolor abdominal asociado a cáncer de páncreas, suele estar mal definido cuando está presente. Se trata de un dolor abdominal insidioso, de unos 2-3 meses de evolución, localizado en epigastrio y que se irradia hacia los lados y/o directamente hacia la espalda. Si se refiere a la espalda, debe sospecharse infiltración tumoral de los plexos celíaco y/o mesentérico. La pérdida de peso suele ser importante en un corto periodo de tiempo. El dolor se suele

acompañar de anorexia, astenia, saciedad precoz y diarrea con o sin esteatorrea de forma frecuente^{4,22}.

La infiltración tumoral del duodeno por crecimiento del tumor puede provocar síntomas debido a la dificultad de paso como los vómitos o por erosión de estructuras vasculares que se manifiestan como hemorragia.

En un 15% de los casos, la aparición de una diabetes “de novo” es el primer síntoma de la enfermedad⁴.

Los signos clínicos que podemos encontrar en pacientes con cáncer de páncreas localizado en la cabeza son: ictericia mucocutánea, palpación ocasional de una masa a nivel abdominal o ascitis (signo de mal pronóstico). La palpación de la vesícula biliar distendida (signo de Courvoisier-Terrier), debido a la obstrucción del colédoco, es frecuente pero no constante.

A diferencia de los tumores localizados en la cabeza de páncreas, en los localizados en cuerpo y cola, los síntomas tardan más en aparecer y se originan fundamentalmente por la compresión de estructuras vecinas. No es infrecuente que exista al diagnóstico enfermedad metastásica. El dolor abdominal y la pérdida de peso son los síntomas más característicos.

La enfermedad metastásica con mayor frecuencia afecta al hígado, peritoneo, pulmón y, con menor frecuencia al hueso. Los signos de enfermedad avanzada e incurable incluyen: masa abdominal, ascitis, adenopatías sobre todo a nivel supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow), y la existencia de una masa palpable a nivel umbilical (“nódulo de la Hermana M. ^a José”), que a veces aparece como primer signo de cáncer de páncreas⁴.

6. DIAGNÓSTICO:

En la gran mayoría de los casos, el diagnóstico de cáncer de páncreas es tardío. La causa del diagnóstico tardío está relacionada con la ausencia de sintomatología en sus estadios iniciales.

La posibilidad de realizar algún tipo de detección precoz no parece una opción factible, ya que habría que incluir a toda la población sana y las pruebas disponibles son invasivas y costosas. Además, los resultados de los programas de detección precoz son controvertidos incluso en los pacientes con un alto riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Un factor importante que podría suponer un avance en cuanto al diagnóstico precoz de cáncer de páncreas, son las lesiones premalignas, como pueden ser las neoplasias pancreáticas intraductales (PanIN) o las neoplasias papilares mucinosas intraductales (IPMN). Estas lesiones son muy frecuentes y son

hallazgos incidentales que obligan al seguimiento o al tratamiento quirúrgico por el riesgo no desdeñable de malignización.

Como en el diagnóstico de cualquier otra patología, es fundamental la anamnesis detallada y una exploración física meticulosa. Existen una serie de pruebas complementarias que nos ayudarán a confirmar el diagnóstico de sospecha:

A. ANALÍTICA SANGUÍNEA:

Los datos analíticos pueden ser normales en muchas ocasiones, sobre todo en tumores de cuerpo y cola de páncreas. En los tumores localizados en cabeza de páncreas que producen ictericia obstructiva, ésta se acompaña de elevación de la bilirrubina (fundamentalmente a expensas de la fracción directa) y de las enzimas de colostasis como son la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y la Fosfatasa Alcalina (FA).

Pueden también verse valores analíticos alterados de la Glutámico Oxalacético Transaminasa (GOT) y GPT por alteración secundaria de la función hepática. No es infrecuente la existencia de un cierto grado de anemia propia de los trastornos crónicos⁴.

B. MARCADORES TUMORALES:

Los marcadores tumorales más utilizados y con más relevancia clínica son el CA 19-9 y el CEA (Antígeno Carcinoembrionario):

- **CA 19-9:**

El CA 19-9 presenta una sensibilidad del 79-81% y una especificidad del 82-90% en pacientes sintomáticos con adenocarcinoma ductal, pero por el contrario tiene un bajo valor predictivo positivo, por lo que no es útil como método de cribado²⁴. Valores preoperatorios normales de CA 19-9 (<37 U/ml) se han asociado con una mediana de supervivencia mayor que aquellos con CA 19-9 elevados al diagnóstico. Quizá la mayor utilidad de este marcador sea en el seguimiento, para monitorizar la respuesta al tratamiento. En los pacientes con niveles postoperatorios menores de 90 U/ml, la respuesta a la quimioterapia adyuvante parece ser beneficiosa, en términos de supervivencia, frente a aquellos con valores superiores. La normalización del marcador tumoral durante los seis meses siguientes a la intervención quirúrgica, parece estar asociado con un aumento en la supervivencia²⁵. Por lo tanto, la determinación de los valores de CA 19-9 se

debería realizar en el momento del diagnóstico, una vez realizado el procedimiento terapéutico y durante el seguimiento.

Hay que tener en cuenta que el CA 19-9 se eleva en otras patologías benignas, como la ictericia obstructiva y las pancreatitis. Se han estudiado otros marcadores, como el antígeno polipeptídico tisular/antígeno polipeptídico específico (TPA/TPS), citoquina inhibidora de macrófagos 1 (MIC-1), proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGFBP-1), haptoglobina, osteopontina (OPN), proteína HE4, y otros, pero ninguno ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad que el CA 19-9^{24,25}.

- **CEA:**

Otro marcador ampliamente utilizado en la práctica clínica de los tumores de origen digestivo es el CEA (Antígeno Carcinoembrionario). Su sensibilidad y especificidad son inferiores a las del CA 19-9. Se ha planteado la determinación conjunta con CA242, lo que parece aumentar la especificidad a cifras en torno al 90%. La elevación de dos marcadores entre CA 19-9, CEA y CA242 se asocia con menor supervivencia²⁶.

C. **PRUEBAS DE IMAGEN:**

Las técnicas de imagen son fundamentales e imprescindibles tanto para un correcto diagnóstico como para la estadificación del tumor. Además, desde el punto de vista quirúrgico, informan preoperatoriamente sobre la resecabilidad del tumor.

Entre las pruebas de imagen más utilizadas para el diagnóstico de cáncer de páncreas, se encuentran las siguientes:

- ***Ecografía abdominal:***

Para los pacientes con ictericia, la prueba de imagen realizada en primer lugar es la ecografía abdominal, la cual tiene una alta sensibilidad para detectar la dilatación del tracto biliar, establecer el nivel de obstrucción e incluso para detectar una masa en el páncreas. La sensibilidad es menor para los tumores <3cm o en caso de paciente con meteorismo y obesidad.

Aunque es una técnica operador-dependiente, su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del cáncer de cabeza de páncreas oscila entre el 75-89% y 90-99%, respectivamente^{4,22}.

- **Tomografía computarizada multidetector (TCMD):**

La TCMD es la técnica habitualmente empleada para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas. Las cifras de sensibilidad y especificidad varían, según los autores consultados, entre un 80-98% y un 54-75%, respectivamente. La TC puede mostrar la presencia de una masa en el páncreas, dilatación de la vía biliar y del conducto de Wirsung.

Además, también es útil para la determinación del estadio tumoral según la clasificación TNM, la enfermedad extrapancreática y la infiltración vascular, con una predicción de resecabilidad que se acerca al 90%.

Aunque la TCMD y la resonancia magnética (RM) han mostrado la misma sensibilidad en la estadificación local del cáncer de páncreas, la TCMD es la técnica preferida debido a la alta disponibilidad, una mayor familiaridad y experiencia en su interpretación por radiólogos y cirujanos. Debe realizarse con protocolo específico de páncreas, es decir, con una inyección rápida de contraste yodado intravenoso, idealmente a una velocidad de al menos 4ml/s. Los cortes deben ser iguales o inferiores a 3mm y al menos en dos fases: fase arterial tardía (o parenquimatosa), que es útil para evaluar las arterias (tronco celíaco, arteria hepática común, gastroduodenal, hepática propia y arteria mesentérica superior) y la fase venosa que permite evaluar el eje venoso mesentérico-portal y sus ramas⁴. La fase arterial, muestra mejor el tumor como una masa hipodensa y mal definida en el parénquima pancreático, mientras que la fase venosa es la mejor para detectar metástasis hepáticas. El contraste oral debe ser neutro, ya que permite una mejor identificación de la pared duodenal. Las reconstrucciones en coronal y sagital tanto de la fase arterial como venosa, aumentan la sensibilidad para determinar la invasión local²².

- **Resonancia magnética (RM):**

La RM no muestra diferencias en cuanto a sensibilidad en el diagnóstico de cáncer de páncreas frente a la TC⁴.

Sin embargo, la RM puede ofrecer ciertas ventajas en situaciones clínicas específicas:

- Es más sensible que la TC para detectar masas pancreáticas que son pequeñas, isoatenuantes y sin contorno deformante.
- En caso de alergia grave a los contrastes yodados.

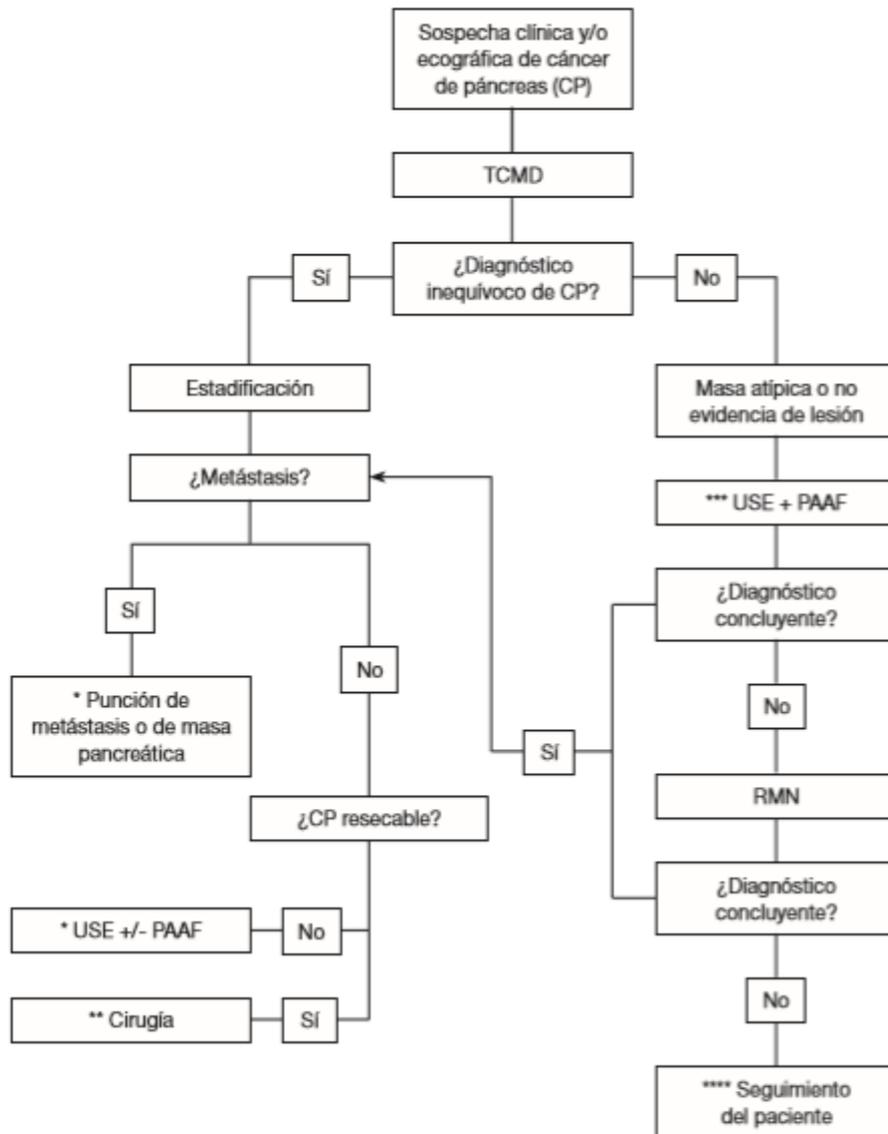
- También detecta y caracteriza mejor pequeñas metástasis hepáticas y peritoneales.
 - La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) ofrece una mejor visualización y evaluación del conducto pancreático biliar.
- **Ecografía endoscópica (USE):**

La USE es la prueba diagnóstica de imagen no quirúrgica más sensible para la detección de lesiones pancreáticas benignas o malignas, con sensibilidades de más del 95% en la mayoría de los estudios. La USE es particularmente útil para la identificación de tumores pequeños (≤ 20 mm de diámetro) que no han sido detectados mediante otras técnicas de imagen. Se recomienda que debe realizarse en todos los pacientes con ictericia obstructiva no litiásica en los que la TC o la RM no identifiquen de forma definitiva una lesión pancreática, tanto para detectar un tumor, como para excluir enfermedades no neoplásicas. Un examen de páncreas normal por USE permite descartar cáncer de páncreas.

Sin embargo, la USE también puede fallar en la identificación de verdaderas masas pancreáticas, cuando el paciente presenta un carcinoma difuso infiltrante, un episodio reciente de pancreatitis aguda o es portador de prótesis biliar (<4 semanas) (Figura 4)^{4,27,28}.

Tiene especial importancia el papel diagnóstico histológico de la USE, puesto que la presencia de una masa en cabeza de páncreas con un “signo de doble conducto” (conductos biliares y pancreáticos dilatados) sugiere cáncer de páncreas si se acompaña de un cuadro clínico compatible, pero hay que tener en cuenta que hasta un 15% de los casos presentan una anatomía patológica (AP) benigna en el estudio definitivo de la pancreatectomía. Se recomienda realizar punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada de las lesiones, si las decisiones terapéuticas pueden alterarse conociendo el resultado histológico. En los pacientes con sospecha de adenocarcinoma de páncreas resecable por pruebas de imagen, es razonable proceder directamente a la cirugía sin biopsia. Sin embargo, si el diagnóstico es incierto, se consideran diagnósticos alternativos o se necesita un tratamiento neoadyuvante como ocurre en los cánceres de páncreas borderline, se debe realizar USE-PAAF o biopsia. La sensibilidad de USE-PAAF para el diagnóstico de malignidad pancreática es el 85-90% con una especificidad cercana al 100%. Las complicaciones son infrecuentes, pero pueden incluir

pancreatitis en el 1% de los casos. La USE-PAAF se puede realizar en la misma sesión que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), con confirmación citopatológica en la sala que permitirá una estrategia rentable^{4,22}.



*Pacientes con diagnóstico inequívoco de CP por pruebas de imagen que presentan enfermedad avanzada, precisan confirmación histológica para iniciar tratamiento oncológico. En los pacientes que podrían ser rescatados mediante cirugía, debería realizarse diagnóstico histológico mediante USE + PAAF.

**Pacientes con diagnóstico inequívoco de CP por pruebas de imagen con enfermedad localizada es razonable proceder directamente a la cirugía sin biopsia.

***En caso de masas pancreáticas atípicas (pancreatitis crónica o autoinmune, linfoma o MTS de otras neoplasias) o no evidencias de lesión, la exploración más rentable es la USE + PAAF.

FIGURA 4: Algoritmo diagnóstico ante sospecha de cáncer de páncreas (CP). Imagen tomada de la guía de la AEC BILIOPANCREÁTICA⁴

D. DRENAJE BILIAR ANTES DE LA CIRUGÍA:

Los estudios no han podido demostrar que el drenaje biliar preoperatorio de rutina mejore los resultados operatorios en pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable. Más importante aún, el drenaje preoperatorio de rutina se asocia con una mayor morbilidad preoperatoria y postoperatoria en los estudios prospectivos.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento: pancreatitis post-CPRE, hemorragia (temprana) y la oclusión de la prótesis con colangitis (tardía) pueden retrasar aún más la duodenopancreatectomía. Sin embargo, en casos de pacientes con cifras de bilirrubina muy elevadas (bilirrubina total >21) o con retraso para poder realizar la cirugía, el drenaje biliar sí ofrece un beneficio metabólico para los candidatos quirúrgicos, lo que justificaría el procedimiento²⁸.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes (>75%) con adenocarcinoma de páncreas no son resecables en el momento del diagnóstico y por tanto precisan de drenaje biliar para paliar los síntomas y/o para facilitar el tratamiento neoadyuvante como ocurre con los tumores de páncreas borderline.

La CPRE es el método de drenaje biliar de elección, pues tiene un periodo de recuperación más corto, menor coste y menor tasa de complicaciones y morbilidad en comparación con intervenciones quirúrgicas o radiológicas percutáneas.

Recientemente, se ha abogado por el uso de prótesis metálicas, pues, aunque suponen un gasto inicial mayor frente a las prótesis plásticas más baratas, puede compensarse con una mayor permeabilidad y menores costes asociados con las hospitalizaciones y procedimientos posteriores²⁸.

7. ESTADIAJE Y RESECABILIDAD DEL CÁNCER DE PÁNCREAS:

El estadiaje preoperatorio de los pacientes, ayuda a determinar la actitud terapéutica. Existen múltiples clasificaciones. Nosotros nos vamos a centrar en las dos principales: *la del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edición de la clasificación (TNM)*, y la clasificación propuesta por la *National Comprehensive Cancer Network (NCNN)*, que valora la resecabilidad del tumor.

A. CLASIFICACIÓN TNM:

La 8ª edición de la clasificación TNM divide a los pacientes en varios grupos según su pronóstico, lo que permite determinar el tratamiento apropiado para cada grupo. El estadiaje del cáncer pancreático según la clasificación TNM, incluye el tamaño del tumor, la presencia de ganglios positivos y de metástasis a distancia (Tabla 3)²⁹.

Esta clasificación, igual que las otras, no tiene en cuenta la agresividad biológica del tumor. Por ejemplo, la supervivencia de pacientes con tumores pancreáticos pequeños, es más favorable, pero hay que remarcar que el 41% de los pacientes con tumores superiores a 2 cm de diámetro, tienen ya ganglios linfáticos regionales metastásicos, y el número de ganglios afectados es inversamente proporcional a la supervivencia.

TABLA 3: Tabla modificada de UICC.org (International Union Against Cancer)²⁹

CLASIFICACIÓN TNM	ESTADIOS
T1: Tumores ≤2 cm	IA: T1 N0 M0
T1a: Tumores de ≤ 0,5 cm	IB: T2 N0 M0
T1b: Tumores de 0,5-1 cm	IIA:T3 N0 M0
T1c: Tumores de 1,2 cm	IIB: T1,2,3 N1 M0
T2: Tumores de 2-4 cm	III: T1,2,3 N2 M0
T3: Tumores > 4cm en su diámetro máximo	T4 cualquier N M0
T4: Tumores que afectan al TC, AMS o AHC.	IV: cualquier T, cualquier N, M1
N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.	
N2: Metástasis en > 4 ganglios linfáticos regionales.	
M0: No hay metástasis a distancia.	
M1: Presencia de metástasis a distancia.	

*AHC: arteria hepática común; AMS: arteria mesentérica superior; TC: tronco celíaco.

B. CLASIFICACIÓN SEGÚN RESECABILIDAD:

La clasificación de la NCCN, tiene en cuenta todas las características anatómicas y radiológicas del tumor (localización, infiltración vascular, presencia de ganglios ya sean locorregionales o no, y presencia de metástasis a distancia) con el fin de clasificar los tumores en resecables, tumores borderline, tumores localmente avanzados y tumores metastásicos³⁰.

- ***Carcinoma de páncreas resecable:***

- Ausencia de enfermedad extrapancreática.

- **Afectación arterial:**

- *sin evidencias de afectación de AMS, TC o AH (definida como la presencia de tejido normal en el plano entre el tumor y las arterias).

- **Afectación venosa:**

- *ausencia de contacto tumoral con VMS/ VP o

- *contacto ≤ de 180º sin irregularidad en el contorno venoso.

➡ Los tumores de cuerpo/ cola de páncreas que afectan a la arteria o vena esplénicas se incluyen en la categoría de resecables.

- **Carcinoma de páncreas borderline resecable:**

En la guía de la última edición de la NCCN (2018), diferencia los tumores de la cabeza de páncreas, de los de cuerpo-cola, introduce en el término, contacto tumoral sólido y emplea el grado de afectación alrededor de los respectivos vasos (> o < de 180°), hace mención a variantes arteriales y a la afectación de la vena cava inferior (VCI) (Figura 5)⁴.



FIGURA 5: Criterios de resecabilidad del cáncer de páncreas borderline. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA 2ª edición (página 277)⁴

Además, en esta definición, se consideran los cambios producidos tras tratamiento neoadyuvante, sustituyendo el concepto de contacto tumoral sólido por la presencia de estriación e hiperdensidad de la grasa que rodea los vasos peripancreáticos.

La extensión a las estructuras adyacentes (como colon transverso o mesocolon, estómago, bazo, glándula adrenal o riñón), no es una contraindicación a la resección quirúrgica, ya que se pueden extirpar junto con el tumor primario.

Según la NCCN, se considera tumor borderline resecable (BR)³⁰ cuando existe:

- Ausencia de enfermedad extrapancreática.

- **Afectación arterial:**

 - Cabeza pancreática y proceso uncinado:**

 - *contacto tumoral sólido con AHC sin extensión al TC o a la bifurcación de la AH, que permita una resección y reconstrucción vascular completa y segura.

 - *contacto tumoral sólido con AMS \leq a 180°.

 - *presencia de variantes anatómicas arteriales y grado de contacto tumoral.

 - Cuerpo y cola de páncreas:**

 - *contacto tumoral sólido con TC \leq a 180°.

 - *contacto tumoral sólido con TC > de 180° sin afectación de la aorta y con AGD intacta (este criterio no es unánime y puede ser incluido en la categoría de irresecable).

- **Afectación venosa:**

 - *contacto tumoral sólido con VMS/VP > 180°.

 - *contacto igual o menor de 180° pero con irregularidad en el contorno de la vena o trombosis, pero con extremos venosos proximal y distal adecuados que permitan una resección y reconstrucción vascular seguras.

 - *contacto tumoral sólido con VCI.

ESQUEMA DE CP BORDERLINE RESECABLE SEGÚN DEFINICIÓN DE DIFERENTES SOCIEDADES

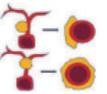
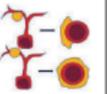
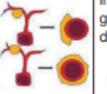
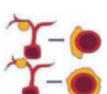
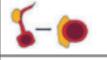
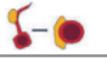
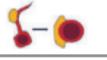
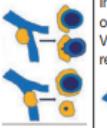
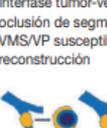
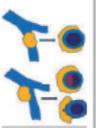
Vaso	MDACC, 2006	AHPBA/SSO/SSAT, 2009	Alliance, 2013	NCCN, 2018
TC	Contacto tumoral (abutment) $\leq 180^\circ$ 	No afectación 	Interfase tumor-arteria $< 180^\circ$ 	Cuerpo/cola: contacto tumoral sólido $\leq 180^\circ$ o $> 180^\circ$ sin afectación de la aorta y AGD intacta 
AHC	Contacto $< 180^\circ$ o $\geq 180^\circ$ de un segmento corto (en origen de AGD) 	Contacto $< 180^\circ$ o $\geq 180^\circ$ de un segmento corto susceptible de reconstrucción 	Interfase tumor-arteria (de cualquier grado) de segmento corto susceptible de reconstrucción 	Cabeza: Contacto tumoral sólido sin extensión a TC o bifurcación de AH, que permite resección y reconstrucción segura y completa 
AMS	Contacto tumoral (abutment) $\leq 180^\circ$ 	Contacto tumoral (abutment) $\leq 180^\circ$ 	Interfase tumor-arteria $< 180^\circ$ 	Cabeza: contacto tumoral sólido $\leq 180^\circ$ 
VMS/VP	Oclusión de un segmento corto susceptible de resección y reconstrucción 	Contacto con o sin irregularidad o contacto $> 180^\circ$ pero sin afectación de arterias vecinas u oclusión de un segmento corto susceptible de resección y reconstrucción 	Interfase tumor-vena $\geq 180^\circ$ y/u oclusión de segmento corto de VMS/VP susceptible de resección y reconstrucción 	Contacto tumoral sólido $> 180^\circ$ o contacto $\leq 180^\circ$ con irregularidad en el contorno o trombosis venosa, pero con extremos venosos proximal y distal adecuados que permitan una resección y reconstrucción venosa segura 

FIGURA 6: Esquema de CP BR según la definición de diferentes sociedades. Modificado de Toesca DAS, et al. Int Radiation Oncol Biol Pyhs. 2018; 100: 1155-74³¹

Aunque todas las guías están de acuerdo en que el contacto tumoral igual o menor a 180° de la AMS pertenece a la categoría de borderline resecable (BR), las guías difieren en algunos aspectos. La principal diferencia respecto a la afectación arterial es que la definición original del MD Anderson y la de la Alliance incluyen el contacto con el TC como borderline resecable (BR) mientras que en la de la American Hepato-biliary Association (AHPBA/SSO/SSAT) no debe existir contacto tumoral³¹.

Existe una mayor variación en la definición de enfermedad BR con respecto a la afectación de VMS/VP. En principio, cualquier afectación tumoral de estas venas necesita ser susceptible de reconstrucción venosa para ser BR³¹. Los criterios AHPBA/SSO/SSAT son los más conservadores y clasificaron la enfermedad BR como cualquier contacto con la VMS (mientras que la NCCN requieren no solo contacto, sino la presencia de distorsión de ésta). Recordar la clasificación de Ishikawa que nos ayuda a definir el grado de afectación venosa en los tumores borderline de páncreas (Figura 7)³².



FIGURA 7: Clasificación de ISHIKAWA para definir el grado de afectación venosa por adenocarcinoma de páncreas³²

Existen otros factores no anatómicos que definen los pacientes como borderline y que se deben tomar en cuenta a la hora de tomar decisiones, como son los factores biológicos y factores relacionados con la condición o estado fisiológico del paciente. Durante la 20ª reunión de la Asociación Internacional de Pancreatología en 2016, teniendo como referencia la clasificación propuesta por Katz y cols.³³, se llevó a cabo un consenso internacional sobre la definición del CP-BR basados en 3 tipos de criterios³³:

A) Definición anatómica:

- Contacto tumoral con la AMS y/o TC sin estenosis o deformidad.
- Contacto tumoral con AHC sin contacto con la arteria hepática propia y/o TC.
- Contacto tumoral igual o mayor de 180º o invasión de VMS/VP, con estrechamiento bilateral u oclusión que no se extiende más allá del borde inferior del duodeno.

B) Definición biológica:

- Tumor potencialmente resecable anatómicamente, pero con hallazgos clínicos sospechosos, aunque no probados de metástasis a distancia, que incluyan un nivel sérico preoperatorio de CA 19-9 > 500 U/ ml o metástasis de ganglios linfáticos regionales diagnosticados mediante biopsia o PET-TC. En pacientes sometidos a resección, el descenso de los niveles preoperatorio de CA 19-9 se asocia con la supervivencia y un aumento del marcador en el seguimiento suele indicar recurrencia después de la resección. Además, entre los pacientes tratados con

terapia neoadyuvante, los niveles perioperatorios de CA 19-9 pueden usarse como una medida de la respuesta a la terapia.

C) Definición según la condición del paciente:

- Pacientes con tumor potencialmente resecable según criterios anatómicos y biológicos pero que presentan comorbilidades graves y con una puntuación o score > 2 en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). En pacientes con CP, el *performance status* inicial y las comorbilidades permiten predecir la toxicidad de la quimioterapia y el riesgo quirúrgico y deben evaluarse cuidadosamente para valorar la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento. No obstante, estos aspectos no se deben utilizar solo para indicar o descartar pacientes para cirugía, ya que, por ejemplo, una diabetes mal controlada o una baja concentración de hemoglobina pueden optimizarse antes de la cirugía y obtener buenos resultados con ella.

Sin embargo, existen escasos estudios que hayan utilizado estas categorías o la clasificación de Katz³³.

- ***Carcinoma de páncreas irresecable:***

Se divide en:

- **CP localmente avanzado:**

- **Afectación arterial:**

- *el tumor rodea más de 180° la AMS o TC.

- *existe afectación aórtica.

- *para la AHPBA/SSO/SSAT, cualquier contacto del tumor con el TC se considera enfermedad irresecable.

- **Afectación venosa:**

- *incluye la afectación de la VMS o VP sin posibilidad de reconstrucción debida a infiltración tumoral o trombosis, ya sea ésta tumoral o no.

- *en tumores de cabeza-proceso uncinado cuando contacta con la rama yeyunal más proximal que drena en la VMS.

- **CP metastásico:**

- Metástasis a distancia (hígado, peritoneo, pulmón, huesos...)
- Adenopatías metastásicas fuera del campo quirúrgico (tronco celíaco, paraaórticas...)

CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LOS TUMORES DE CABEZA PANCREÁTICOS:

TABLA 4: Clasificación de los tumores de cabeza de páncreas. Criterios de resecabilidad. Modificado de NCCN versión 1.2018³⁰

	AFECTACIÓN ARTERIAL	AFECTACIÓN VENOSA
TUMORES RESECABLES	*Ausencia de contacto tumoral con TC, AMS o AHC.	*No hay contacto con VP ni VMS *Contacto con VP o VMS $\leq 180^\circ$ sin irregularidad en el contorno venoso.
TUMORES BORDELIN	*Contacto tumoral sólido con AHC sin extensión al TC ni a la bifurcación de la AH, que permitan una resección y reconstrucción vascular completa y segura. *Contacto tumoral sólido con la AMS $\leq 180^\circ$. *Debe evaluarse la presencia de variantes anatómicas arteriales (ejemplo: AH derecha accesoria, AH derecha reemplazada, AHC reemplazada y el origen de la arteria reemplazada o accesoria) y la presencia y grado de contacto tumoral, ya que pueden afectar la planificación quirúrgica.	*Contacto tumoral sólido con VMS o VP $> 180^\circ$. *Contacto $\leq 180^\circ$ con irregularidad en el contorno de la vena o trombosis, pero con extremos venosos proximal y distal adecuados que permitan una resección y reemplazo vascular seguros. *Contacto tumoral sólido con la VCI.
TUMORES IRRESECABLES	*Metástasis a distancia (incluyendo metástasis a los ganglios linfáticos no regionales). *Contacto tumoral sólido con AMS $> 180^\circ$. *Contacto tumoral sólido con TC e infiltración aórtica.	*Infiltración tumoral o trombosis (la trombosis puede no ser tumoral) en VMS o VP no reconstruible. *Contacto con la primera vena yeyunal que drena en la VMS.

*AH: arteria hepática; AMS: arteria mesentérica superior; TC: tronco celíaco; VCI: vena cava inferior; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta.

CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE LOS TUMORES DE CUERPO Y COLA PANCREÁTICOS:**TABLA 5: Clasificación de los tumores de cuerpo y cola de páncreas. Criterios de resecabilidad. Modificado de NCCN versión 1.2018³⁰**

	AFECTACIÓN ARTERIAL	AFECTACIÓN VENOSA
TUMORES RESECABLES	*Ausencia de contacto tumoral con TC, AMS o AHC.	*Ausencia de contacto tumoral con la VMS o VP o contacto $\leq 180^\circ$ sin irregularidad en el contorno venoso.
TUMORES BORDERLINE	*Contacto tumoral sólido con TC $\leq 180^\circ$ *Contacto tumoral sólido con TC $> 180^\circ$ SIN afectación de la aorta y con una AGD intacta (este criterio no es unánime y puede ser incluido en la categoría de no resecable)	*Contacto tumoral sólido con VMS o VP $> 180^\circ$. *Contacto $\leq 180^\circ$ con irregularidad en el contorno de la vena o trombosis, pero con extremos venosos proximal y distal adecuados que permitan una resección y reemplazo vascular seguros. *Contacto tumoral sólido con la VCI.
TUMORES IRRESECABLES	*Metástasis a distancia (incluyendo metástasis a ganglios linfáticos no regionales) *Contacto tumoral sólido con AMS o TC $> 180^\circ$ *Contacto tumoral sólido con TC e infiltración aórtica	*Infiltración tumoral o trombosis (la trombosis puede no ser tumoral) en VMS o VP no reconstruible.

*AH: arteria hepática; AMS: arteria mesentérica superior; TC: tronco celíaco; VCI: vena cava inferior; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta; AGD: arteria gastroduodenal.

8. IMPORTANCIA DEL CONCEPTO BORDELINE PARA EL CIRUJANO:

El término borderline resecable (BR) introduce dos aspectos importantes para el cirujano: la capacidad técnica de resección y reconstrucción vascular y la administración de tratamiento neoadyuvante. Respecto al primero, el concepto de tumor BR implica la afectación vascular limitada, por lo que, para obtener márgenes quirúrgicos negativos, es necesaria una resección vascular³². Para ello, es necesaria la existencia de extremos venosos proximal y distal adecuados que permitan una resección y reconstrucción vascular seguras.

La resecabilidad anatómica dependerá, por tanto, de la capacidad, experiencia y juicio del cirujano que interviene para reconstruir el vaso involucrado. Además, todas las definiciones excluyen de cirugía el contacto tumoral $> 180^\circ$ con la AMS^{32,33}. Esto se basa en la teoría de que la afectación tumoral de la adventicia de la arteria, refleja una biología tumoral agresiva, y que la pancreatometomía con resección arterial concomitante se asocia con un riesgo muy elevado de mortalidad perioperatoria y de recurrencia temprana.

En segundo lugar, y dada la alta probabilidad de fallo del tratamiento con un abordaje quirúrgico de primera intención, los pacientes con tumor BR pueden beneficiarse de la administración de quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante que puede proporcionar una oportunidad de conseguir una resección R0. Además, mejora la selección del paciente para cirugía y ayuda al cirujano a evitar la pancreatectomía en pacientes con enfermedad biológicamente desfavorable. Sin embargo, faltan criterios uniformes para la reestadificación tras neoadyuvancia en las pruebas de imagen. Los criterios RECIST para valorar la respuesta vascular no son tan útiles como en otros tumores, ya que es difícil diferenciar entre fibrosis y tumor viable tras la terapia neoadyuvante³⁴. Aunque en muchas ocasiones no se observa un cambio en la relación del tumor con los vasos, esto no indica necesariamente que el tumor no haya respondido al tratamiento o que el tumor no sea candidato a cirugía con intención curativa. Probablemente, la mejor opción es valorar parámetros clínicos y biológicos como el estado del paciente o la disminución de los valores de CA 19-9, unido a una mejora o no progresión de la enfermedad en las pruebas de imagen tras neoadyuvancia. La gran mayoría de los autores aboga por ofrecer al paciente la exploración quirúrgica tras neoadyuvancia si existe estabilidad de la enfermedad (no progresión) con biopsias múltiples de la arteria antes de la resección y abandonar esta, si alguna de las biopsias es positiva por la posibilidad de llevar a cabo una resección R1 o R2^{33,34}.

9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC), es una de las intervenciones quirúrgicas abdominales más complejas, por lo que se requiere un alto nivel de especialización para conseguir unos estándares de calidad en morbimortalidad y supervivencia. La técnica actual es producto de la evolución constante de la cirugía que ha ido incorporando innovaciones desde la primera descripción realizada por Allen Whipple, Parsons y Mullins, en 1935, de tres casos en el Columbia Presbyterian Hospital en Nueva York. En su artículo de 1963 "A reminiscence: pancreatoduodenectomy", describen la técnica que lleva su nombre y que consiste básicamente en la resección completa del duodeno y cabeza de páncreas, reconstrucción de la continuidad pancreaticoentérica con una anastomosis pancreatoyeyunal y coledocoenterostomía. Durante su carrera realizó 37 DPC, con un 33% de mortalidad posoperatoria. En las décadas siguientes, el procedimiento se generalizó en grandes centros, pero la mortalidad llevó a cirujanos renombrados, como George Crile, a solicitar su prohibición. No fue hasta la década de los noventa, cuando se publicaron series con una mortalidad inferior al 5% y supervivencia a 5 años mayor del 20%.

Dentro de la DPC o técnica de Whipple podemos dividir el tratamiento en dos fases: la fase resectiva o demolitiva y la fase reconstructiva³⁵.

A. FASE RESECTIVA O DEMOLITIVA:

La DPC descrita por Whipple se ha ido modificando hasta finales del siglo pasado y todavía sigue siendo el estándar para la mayoría de los grupos de cirujanos hepatobiliopancreáticos^{4,35,36}.

Los pasos esenciales de la técnica DPC en un orden clásico, aunque puede haber pequeñas variaciones entre grupos y entre cirujanos de un mismo grupo, son (Figura 8)⁴.

- 1) Incisión y exploración del abdomen: la de elección es la laparotomía subcostal derecha ampliada hacia la izquierda según la anatomía del paciente.
- 2) Maniobra de Kocher y gran Cattell: con estas maniobras se consigue explorar el surco intercavo-aórtico descartando las metástasis ganglionares a este nivel, que son consideradas por la mayoría de los autores como una contraindicación para la DPC.
- 3) Apertura de la transcavidad de los epiplones: la cual está localizada entre la cara posterior gástrica y el colon transversal. Una vez que accedemos a ella, se puede explorar la celda pancreática, seccionar las adherencias del estómago al páncreas y descartar infiltración de la AHC o del TC.
- 4) Disección de la VMS hasta el cuello pancreático y ligadura del tronco gastrocólico de Henle: habitualmente es necesario ligar y seccionar las venas tributarias de la cabeza de páncreas. La primera vena yeyunal drena en la parte posterolateral derecha de la VMS y cruza por debajo, o por encima en un 20% de los casos, de la AMS en la raíz del mesenterio. Es necesario ligar y seccionar dicha vena para entrar en el plano lateral derecho de la AMS y liberar el proceso uncinado. En este paso también se valora la posible infiltración de la vena porta en el cuello del páncreas. Hasta este momento no hemos realizado ninguna maniobra irreversible.
- 5) Colecistectomía y disección del hilio hepático: se realiza una colecistectomía reglada, disecando el conducto cístico hasta el hepático común y se disecan los ganglios linfáticos de la arteria hepática propia hasta la salida de la arteria esplénica. Se liga y secciona la arteria pilórica, con lo que se expone la AGD. Se recomienda clipar con un bulldog y

comprobar el latido de la AHC para así descartar una estenosis del TC. Seguidamente ligaremos la AGD. Así exponemos la vertiente izquierda de la VP y podemos continuar realizando la linfadenectomía de los ganglios retroportales. A continuación, seccionamos el conducto hepático común por encima de la desembocadura del conducto cístico. De esta manera podemos valorar la infiltración del cuello de páncreas en su parte superior.

- 6) Sección del cuello pancreático y del antro gástrico: a continuación, pasaremos el surco retropancreático con un disector por encima de la cara anterior de la vena mesentérica superior-porta. Así, podemos valorar la extensión del tumor hacia la izquierda del cuello pancreático y se liberan los bordes inferior y superior del páncreas para permitir dar dos puntos tractores en ambos bordes que nos permitan seccionar el cuello sin lesionar la vena porta. Se realiza hemostasia cuidadosa con puntos sueltos de monofilamento de 4/0 de las arterias pancreáticas del borde de sección. Se aconseja colocar un tubo de silicona en el conducto de Wirsung para realizar posteriormente la reconstrucción sin lesionarlo. Se continúa disecando la cara lateral derecha de la VMS-VP ligando venas tributarias del proceso uncinado. Se secciona el antro gástrico, o la primera porción del duodeno si se va a realizar preservación pilórica. Se recomienda el envío del borde de resección pancreático para biopsia intraoperatoria para confirmar que el margen de sección está libre de infiltración.
- 7) Sección del yeyuno: debemos descruzar la primera asa yeyunal seccionando el ligamento de Treitz. Una vez descruzada la primera asa yeyunal, se seccionan y ligan los vasos mesentéricos en dirección a la VMS a la altura de la primera vena yeyunal. Así, conseguiremos una esqueletización completa de la hemicircunferencia derecha de la VMS y VP en dirección hacia el cuello del páncreas que permite que la pieza quirúrgica quede sólo a expensas de disecar la AMS y el tejido retropancreático linfático y neural que desde el punto de vista de AP marca el margen retroperitoneal.
- 8) Disección de la AMS y margen retroperitoneal: en este momento, la pieza tiene el aporte arterial intacto, pero el drenaje venoso está ligado y seccionado, por lo que es habitual que la pieza quirúrgica esté congestiva.

El abordaje clásico de la AMS es de la parte distal a la proximal (caudal-craneal). Es muy importante un TC preoperatorio que nos permita identificar variantes anatómicas (arteria hepática derecha o común de la AMS) que pueden ser lesionadas en el curso de la DPC. Recordar que tendremos que ligar y seccionar las arterias pancreaticoduodenales inferiores (es habitual que existan 1 o 2 arterias adicionales). Hay que extirpar todo el tejido linfograso y neural de la hemicircunferencia derecha de la AMS, exponiendo la adventicia hasta la salida de la aorta (es lo que se conoce como mesopáncreas). Una vez ligadas las pancreaticoduodenales y esqueletizada la AMS en su vertiente lateral derecha, queda un espacio anatómico cuyo borde superior es el TC, el borde inferior la AMS y el borde superior interno el eje venoso mesentérico-portal que debe incluirse en la pieza de resección. Se finaliza la extirpación de la pieza quirúrgica.

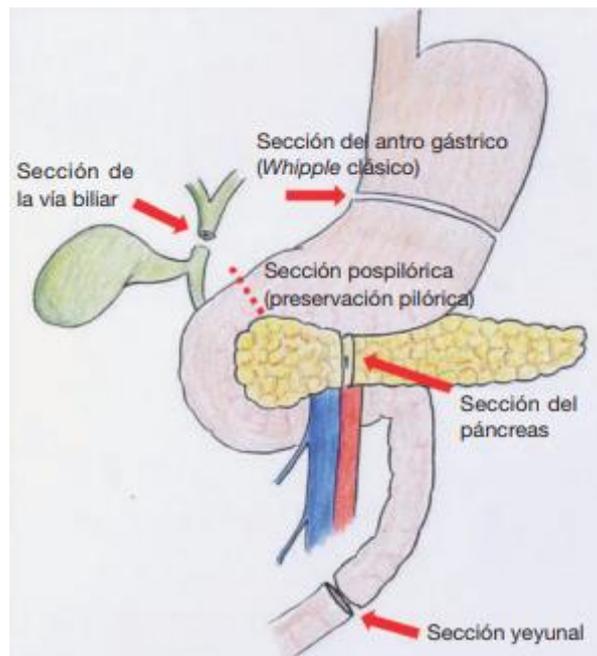


FIGURA 8: Imagen de las maniobras quirúrgicas en la DPC. Imagen tomada de la guía de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 288)⁴

LINFADENECTOMÍA ESTÁNDAR:

La linfadenectomía estándar en la DPC tiene doble objetivo: la estadificación de la enfermedad y la resección con bordes libres. Su definición según el International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) es la extirpación de los grupos ganglionares según la clasificación japonesa^{37,38}: 5 (área suprapilórica), 6 (área infrapilórica), 8a (arteria hepática común), 12b1, 12b2, 12c (área

del ligamento hepatoduodenal), 13a, 13b (área pancreaticoduodenal posterior), 14a lateral derecha, 14b lateral derecha (área de la raíz del mesenterio y de la arteria mesentérica superior), 17a y 17b (área pancreaticoduodenal anterior) (Figura 9)⁴.

La extirpación del resto de los ganglios-raíz del TC, arteria esplénica, retroportales y paraaórticos no mejora la supervivencia, por lo que no se recomienda su extirpación sistemática³⁷.

En cuanto al número de ganglios extirpados que garantice un resultado oncológico óptimo, el consenso de la ISGPS recomienda la extirpación al menos de 15 ganglios linfáticos³⁸, lo que permite una adecuada estadificación de los NO que tienen un pronóstico significativamente mejor.

En el caso de tratamiento neoadyuvante, el número de ganglios aislados es inferior y se puede considerar una buena estadificación ganglionar con menos de 15 ganglios extirpados³⁷. En 2015 Sergio Pedrazzoli publicó un trabajo que incluía 11 estudios retrospectivos, 5 estudios no randomizados y 5 prospectivos randomizados³⁹. En total 3645 pacientes. En su revisión coincide con la ISGPS en que el número mínimo de ganglios extirpados debe ser >15³⁹.

Este autor, considera que deben extirparse los ganglios que presentan una incidencia de metástasis superior al 5%. Esto incluiría todos los descritos en la linfadenectomía estándar de la DPC (Figura 9)⁴ más el grupo 16b1 (paraaórtico superior) que tiene una incidencia de metástasis alrededor del 15% y su análisis intraoperatorio es considerado para algunos grupos como una contraindicación para la DPC por su mal pronóstico³⁹.

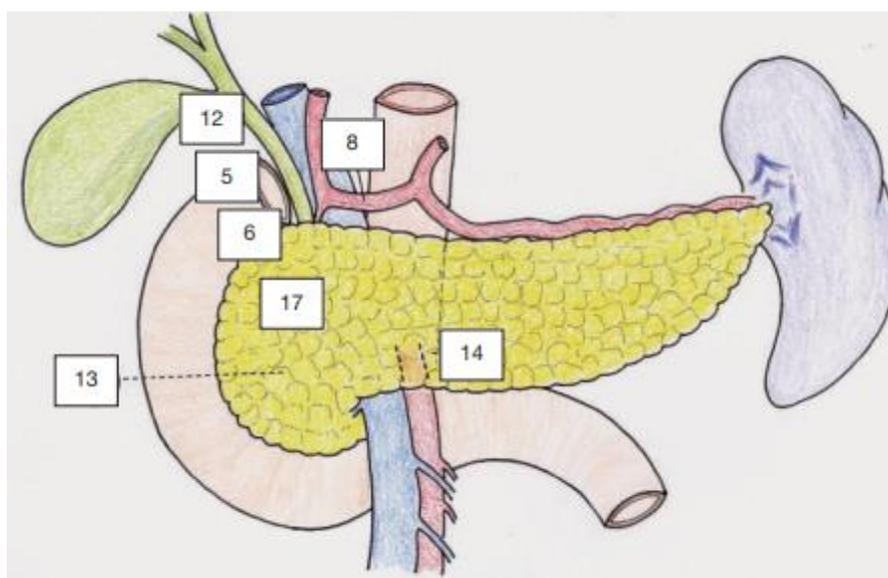


FIGURA 9: Imagen del territorio linfático en la linfadenectomía estándar. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 291)⁴

INNOVACIONES DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA:

Durante muchos años, se han ido describiendo modificaciones de la técnica estándar de Whipple.

El objetivo de la DPC en el caso de tumores periampulares es la resección con márgenes libres del tumor incluyendo una linfadenectomía estándar y, si es necesario para conseguirlo, está justificada la resección de la VMS, VP o AHP. La resección de la AMS no está indicada, ya que no mejora la supervivencia, por lo que la valoración inicial de la resecabilidad descartando la infiltración de la AMS es muy importante para seleccionar los candidatos a DPC.

➤ **Non Touch:**

Esta técnica fue descrita por Nakao y cols en 1993, basándose en que la manipulación del páncreas durante la DPC produce un aumento del número de células tumores circulantes. Los fundamentos de esta técnica son: no realizar maniobra de Kocher, ligar sin movilizar la primera arteria yeyunal y la AGD; y a continuación, ligar las venas del drenaje de la porta y VMS. Esto, sólo es posible en tumores iniciales. Desde su publicación, otros autores han demostrado que el número de células tumorales circulantes disminuye con esta técnica, aunque no se ha demostrado mejoría de la supervivencia.

➤ **Abordaje inicial de la arteria mesentérica superior:**

En la primera descripción de Pessaux y cols⁴⁰, se expone el abordaje inicial de la AMS (AIAMS) para valorar la resecabilidad al inicio de la intervención, identificar variantes anatómicas de la arteria hepática y diseccionar la “lámina retroperitoneal” antes de seccionar el cuello pancreático⁴⁰.

El mismo grupo en 2009⁴⁰ describió la maniobra de *hanging* asociada al AIAMS con el objetivo de facilitar un margen retroperitoneal libre y controlar las arterias pancreaticoduodenales. Estos mismos autores hacen referencia al concepto de mesopáncreas descrito por Gockerl en 2007⁴¹.

La maniobra de *hanging* consiste en pasar un disector entrando en la raíz de la AMS en su vertiente lateral derecha y salir por el meso del duodeno pasando una cinta que nos permita su disección sin

lesionarla. La intención de la técnica, era básicamente obtener un margen retroperitoneal negativo, pero también se describe que permite diagnosticar la infiltración de la AMS antes de realizar ninguna maniobra irreversible, al contrario de la técnica clásica, en la que la disección arterial se realiza al final cuando la intervención no es reversible⁴⁰.

Las ventajas del AIAMS son:

- 1) Descartar infiltración de la AMS y TC antes de seccionar el páncreas.
- 2) Preservación de las variantes arteriales hepáticas que se dan en un 13-20% de los casos.
- 3) Control del aporte arterial previo al venoso, lo que disminuye la congestión de la pieza y las pérdidas hemáticas.
- 4) Optimiza el margen retroperitoneal con mayor número de resecciones R0.
- 5) Expone el eje mesentérico-portal para la resección venosa con control y comodidad.
- 6) Se han descrito seis AIAMS (Tabla 6)⁴.

TABLA 6: Resumen de variantes de abordaje inicial de AIAMS. Imagen obtenida de la Guía Clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA 2ª edición (imagen tomada de la página 295)⁴

RESUMEN DE LAS SEIS VARIANTES DE ABORDAJE INICIAL DE LA AMS			
Abordaje de la AMS	Indicaciones	Ventajas	Desventajas
Posterior	Tumores posteromediales con afectación del eje venoso	Identificación precoz de la AMS y AHA Facilita la resección venosa en bloque	Difícil en pacientes con inflamación de la cabeza pancreática
Uncinado	Tumores del proceso uncinado	Identificación precoz de la AMS Ligadura precoz de la APDI	Reconocimiento tardío de variantes de la AHA
Inframesocólico	Tumores con dudosa infiltración de la AMS en su origen de la aorta	Identificación precoz de AHA Mejor acceso a la cara posterior de la AMS Ligadura precoz de la APDI	Dificultad en obesos mórbidos o salida alta de la AMS
Posterior izquierdo	Tumores de uncinado o borde inferior del páncreas	Facilita la disección de la AMS sin realizar Kocher Ligadura precoz de la APDI	Disección circunferencial de la AMS con diarrea como secuela
Anterior	Tumores en el borde inferior del páncreas	Facilita la disección retroperitoneal en localmente avanzados con neoadyuvancia	Requiere sección del páncreas y del estómago previa
Superior	Tumores del borde superior del páncreas	Descarta precozmente la infiltración de la AHC, TC y AMS	Mala exposición de la AMS de origen bajo

➤ **Importancia del mesopáncreas y su extirpación:**

El interés por el mesopáncreas procede de estudios anatómicos e inmunohistoquímicos que demuestran que el cáncer de páncreas infiltra los plexos neurales y linfáticos de alrededor de la AMS, y dicha infiltración se relaciona con la recidiva local. Gockerl describió el término mesopáncreas en cadáveres⁴¹.

Teniendo en cuenta, que el margen afecto más habitual es el retroperitoneal, se extendió el concepto de extirpación total del mesopáncreas como técnica para conseguir una cirugía R0.

Sharma e Isaji en 2016⁴², pusieron en duda el término de mesopáncreas argumentando que anatómicamente mesenterio significa: un pliegue peritoneal que contiene los vasos arteriales, venosos y linfáticos y que se mantiene conectado a la parte posterior del abdomen. Estos autores refieren que no cumple criterios para llamarse mesopáncreas basándose en estudios anatómicos en cadáveres.

La Sociedad Japonesa de Páncreas identifica en la parte posterior de la cabeza pancreática dos plexos nerviosos que denomina⁴³: “plexo pancreático cefálico I y II”. El plexo I se extiende por la parte dorsal del páncreas hacia el TC. El plexo II, que incluye el tejido neural y linfático del proceso uncinado y de la AMS además de la APDI, sería el que verdaderamente correspondería al área llamada mesopáncreas⁴³.

➤ **WATSA:**

La técnica de Whipple at the Splenic Artery (WATSA) fue descrita por Strasberg⁴⁴ en 2012, para los tumores del cuello pancreático que infiltran el confluente venoso espleno-mesentérico-portal. La técnica consiste en una exposición de la VMS y esqueletización de sus tributarias. Seguidamente disecamos el hilio hepático ligando la arteria pilórica y gastroduodenal, con lo que se expone la vena porta. Posteriormente, se secciona el páncreas a la altura en la que la arteria esplénica comienza a dar ramas pancreáticas, lo que permite acceder a la vena esplénica. Se finaliza esqueletizando la AMS desconectándola de la cabeza pancreática desde la izquierda. Se secciona el intestino y se reseca la pieza incluyendo el confluente venoso que se reconstruye con una anastomosis VMS-VP. Es una técnica para una situación de alta complejidad, pero poco frecuente⁴⁴.

➤ **TRIANGLE:**

La técnica denominada TRIANGLE, descrita por Hackert y cols en 2017, se centra en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, según criterios arteriales de clasificación de la NCCN, y que recibieron quimioterapia neoadyuvante. La valoración de la respuesta en cuanto a la infiltración del TC o la AMS, sólo por criterios radiológicos es muy compleja, por lo que estos autores describen una serie de 15 casos. La técnica consiste en AIASM por vía

inframesocólica y una biopsia intraoperatoria del margen arterial, si no existe tumor viable. Se continúa exponiendo el plano de la adventicia, extirpando el tejido linfático y neural del triángulo formado por el TC, la AMS y la VMS. Los resultados fueron: R0 en 6/15 pacientes, morbilidad del 50% y sin mortalidad. La mediana de seguimiento fue de 16,4 meses, por lo que no pueden sacarse conclusiones oncológicas respecto a esta innovación técnica.

B. FASE RECONSTRUCTIVA:

Tras la extirpación de la pieza quirúrgica, el remanente pancreático se puede anastomosar al intestino o al estómago. La anastomosis pancreatoentérica es la más compleja de las cuatro anastomosis en la reconstrucción tras la DPC y conlleva un riesgo de dehiscencia y de fístula pancreática postoperatoria que varía entre el 9,9% y el 28,5% según las series y la definición empleada. La fístula pancreática y sus complicaciones secundarias como la hemorragia o la infección intraabdominal representan las causas más frecuentes de morbimortalidad postoperatoria y reintervenciones tras la DPC. Existen diferentes técnicas para la realización de la anastomosis pancreatoentérica, con el fin de limitar el riesgo de complicaciones inmediatas y de mejorar los resultados funcionales, pero en los múltiples ensayos clínicos y metaanálisis que comparan dichas técnicas no se ha conseguido demostrar una eficacia claramente superior a las otras.

Las técnicas más utilizadas son la pancreatoyeyunostomía con anastomosis ducto-mucosa (Cattel-Warren o Blumgart) y la pancreatogastrostomía invaginante. Actualmente, no existe ninguna técnica anastomótica que permita anular por completo el riesgo de fístula pancreática, por lo que la decisión de utilizar una u otra técnica se basa en la experiencia del cirujano y en las características del muñón pancreático (consistencia y diámetro del conducto principal). No obstante, es más sencillo realizar una anastomosis invaginante cuando el diámetro del conducto de Wirsung es pequeño (< de 3 mm). Es aconsejable, que el cirujano pancreático domine por lo menos las dos técnicas de anastomosis, una invaginante y otra de sutura directa del conducto de Wirsung, con el fin de poder adaptarse a las características del paciente en cada intervención^{4,46}.

- **ANASTOMOSIS PANCREATOENTÉRICA:**

Como ya hemos explicado con anterioridad, existen diferentes técnicas para realizar la anastomosis pancreatoentérica. A continuación, explicaremos que se realizan en nuestro grupo, las que se estudian en nuestro trabajo y cuyos datos expondremos más adelante.

- Anastomosis pancreatoyeyunal:

La anastomosis pancreatoyeyunal tiene diversas variantes: anastomosis invaginante término-terminal o término-lateral, anastomosis ducto-mucosa, binding y anastomosis de Blumgart.

Nos centraremos en la anastomosis ducto-mucosa que es la que se realiza en nuestro grupo.

- Pancreatoyeyunostomía ducto-mucosa o de Cattell-Warren:

Con esta técnica (Figura 10)⁴, primero se realiza una sutura posterior, para acercar la cara posterior pancreática al borde mesentérico del asa yeyunal. Se utilizan puntos sueltos, paralelos, de monofilamento o trenzados, reabsorbibles de 2-3/0. Se colocan las suturas cogiendo la cápsula posterior pancreática con un espesor de 5 mm y la serosa yeyunal. Tras completar la sutura posterior, se realiza la enterotomía a nivel del yeyuno. Se trata de una incisión paralela a la sutura realizada para fijar el páncreas, cuya longitud y distancia de la sutura posterior se miden para que el orificio en el yeyuno coincida de manera especular al orificio del conducto de Wirsung. La sutura ducto-mucosa se realiza con puntos de monofilamento reabsorbible o irreabsorbible de 4-6/0 (dependiendo del diámetro del conducto pancreático). Se realizan puntos sueltos del conducto pancreático a la mucosa y serosa de los bordes de la enterotomía a nivel yeyunal.

Tras completar la cara posterior, se repite el procedimiento en la cara anterior, hasta cerrar completamente la circunferencia. En ocasiones se puede colocar una prótesis de polipropileno que tutorice el conducto.

Finalmente, se realiza el plano anterior externo, entre la cápsula anterior del páncreas y la serosa yeyunal, con puntos sueltos, de la misma forma que la cara posterior. De esta manera las dos suturas

externas, acercan el páncreas al yeyuno e impiden que haya tracción sobre la sutura ducto-mucosa^{46,47,48}.

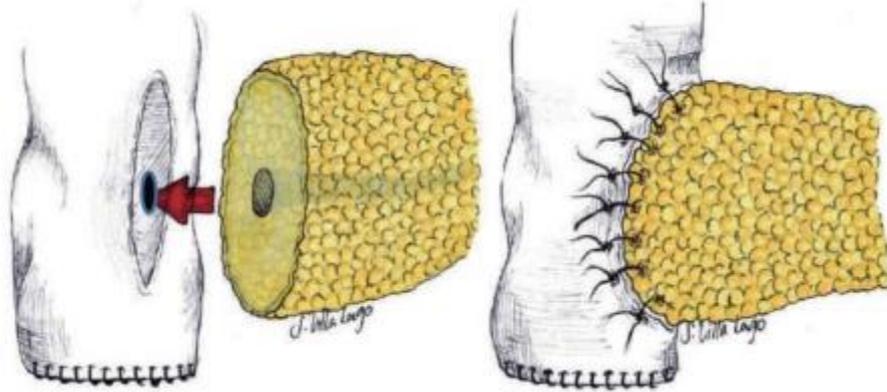


FIGURA 10: Pancreatoyeyunostomía ducto-mucosa. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 303)⁴

➤ Anastomosis pancreatogástrica:

La anastomosis pancreatogástrica fue descrita por Waugh y Clagget en 1946, como una alternativa a la anastomosis pancreatoyeyunal. Algunos autores la prefieren a la pancreatoyeyunostomía, dada su mayor sencillez de ejecución (sobre todo la técnica invaginante), a la mayor proximidad de los dos órganos que permite una menor tensión sobre la anastomosis y a que el pH ácido inhibe la activación de las enzimas pancreáticas.

Las más usadas son la ducto-mucosa y la invaginante. Nos centraremos en la invaginante que es la que se realiza en nuestro grupo^{46,47}.

Pancreatogastrostomía invaginante:

Para esta técnica (Figura 11)⁴, es necesario liberar el remanente pancreático en una extensión de entre 3-4 cm de las adherencias laterales y de la vena esplénica. Se ponen 2 puntos de monofilamento de 3/0 en las esquinas superior e inferior de la superficie de la transección pancreática que servirán como puntos de tracción para la invaginación del muñón.

La anastomosis se inicia con la colocación de puntos entre la seromuscular de la cara posterior gástrica y la cara anterior del páncreas. Seguidamente, se realiza un gastrotomía paralela a la línea de sutura, a través de la cual se introduce el remanente pancreático en la cavidad gástrica, asegurando así una correcta invaginación del mismo. Finalmente se realiza una nueva sutura con puntos sueltos entre la serosa del estómago y el borde posterior del páncreas. De esta manera, el páncreas quedará invaginado en la cavidad gástrica y su cápsula fijada a la serosa del estómago^{4,46,47}.

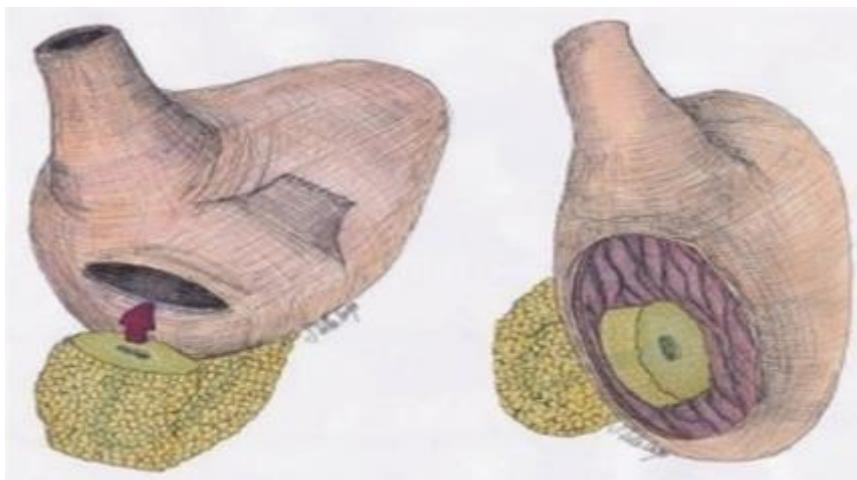


FIGURA 11: Pancreatogastrostomía invaginante. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 307)⁴

- **ANASTOMOSIS HEPATOYEYUNAL:**

Se realiza una anastomosis entre el conducto hepático común y el yeyuno terminolateral. A nivel del borde antimesentérico del yeyuno, se realiza una enterotomía longitudinal de la longitud del diámetro del conducto biliar. Es importante que no exista tensión anastomótica en los márgenes. En nuestro grupo esta técnica se realiza según la técnica descrita por Blumgart. Se realizan puntos sueltos con monofilamento absorbible de 4/0 que cojan todo el espesor de la vía biliar y la seromuscular yeyunal. Se realiza primero la cara posterior, colocando primero los puntos sin anudar, y anudándolos cuando se haya completado toda la hemicircunferencia posterior. Los nudos del plano posterior pueden quedar en el

interior del conducto hepático. Posteriormente, realizaremos el mismo procedimiento en la cara anterior⁴⁹ (Figura 12).

- **ANASTOMOSIS GASTROYEYUNOAL Y YEYUNO-YEYUNAL:**

Existen diferentes técnicas para realizar la gastroyeyunostomía. La utilizada en nuestro grupo es la gastroyeyunostomía Billroth II, que consiste en realizar la anastomosis gastroyeyunal a unos 50 cm en sentido distal a la anastomosis biliar, utilizando la porción inframesocólica de la misma asa yeyunal que se sube hacia el estómago en posición antecólica. Se realiza la apertura del muñón gástrico retirando la línea grapada, y se practica una sección longitudinal en el yeyuno. Nuestro grupo añade una anastomosis latero-lateral en omega de Brown entre el asa aferente y el asa eferente para evitar el reflujo biliar al remanente gástrico⁴.

La Figura 13 muestra la reconstrucción quirúrgica tras la DPC con anastomosis pancreatogástrica y la Figura 14 con anastomosis pancreatoyeyunal.

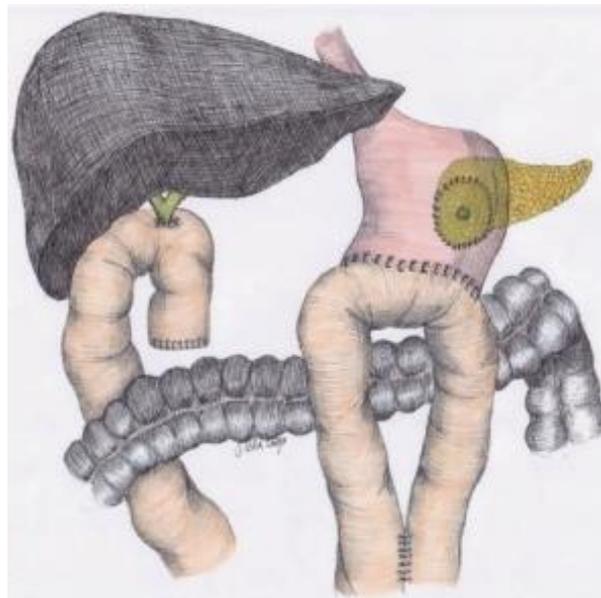


FIGURA 12: Reconstrucción biliodigestiva con anastomosis pancreatogástrica. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 311)⁴

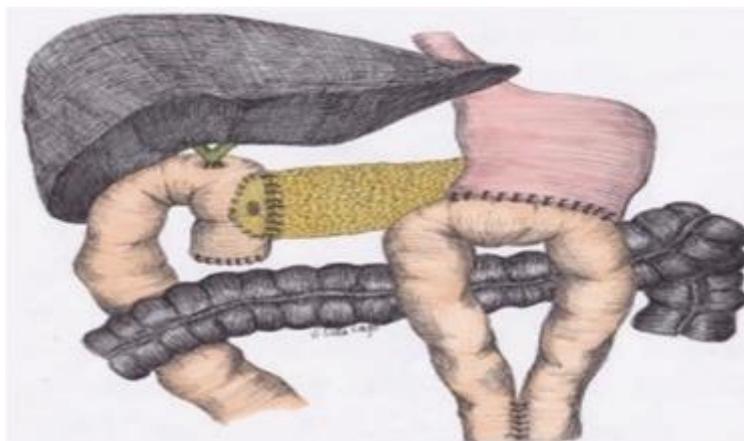


FIGURA 13: Reconstrucción biliodigestiva con anastomosis pancreatoyeyunal. Imagen tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (imagen tomada de la página 300)⁴

C. PANCREATECTOMÍA CORPOROCAUDAL:

Para los tumores localizados a nivel de cuerpo o cola de páncreas, la pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía es la técnica indicada con linfadenectomía estándar, que incluye los grupos ganglionares 10, 11 y 18 y 9 en el caso de los tumores localizados en el cuerpo pancreático.

En caso de los tumores pancreáticos localizados en cuerpo y cola, la cirugía podría incluir en algunos casos la pancreatoesplenectomía radical anterógrada modular (RAMPS), una técnica específica para el tratamiento de estos tumores, ya que supone una resección teóricamente más radical.

La extensión de esta, se basa en el margen anatómico posterior, que es el más frecuentemente afectado y que se relaciona con el plano retroperitoneal hasta la cara posterior pancreática. El plano de disección posterior es modular con respecto a la glándula suprarrenal, y depende de la posición del tumor con respecto a esta. La importancia de este plano, radica en que la glándula suprarrenal es el órgano que con más frecuencia necesita ser resecado junto con el páncreas y el bazo, para obtener unos márgenes libres de enfermedad. La RAMPS no es una resección pancreática extendida. Lo que consigue es maximizar la posibilidad de obtener márgenes tangenciales negativos mediante la resección del plano posterior a la fascia renal anterior, cuando el tumor no penetra en la cápsula posterior pancreática, y en el plano posterior a la glándula suprarrenal y la fascia de Gerota cuando la penetra.

10. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA PANCREÁTICA:

La mortalidad en la DPC y en la pancreatectomía distal (PD) ha disminuido, hasta llegar a ser en centros de referencia inferior al 3% y 1% respectivamente. Todo ello, es debido a la mejora multidisciplinar de las diferentes especialidades que engloban estos procedimientos: selección y preparación de pacientes, técnica quirúrgica y anestésica, cuidados intensivos y radiología intervencionista. Sin embargo, la morbilidad del procedimiento sigue siendo elevada tanto en la DPC (30-50%) como en la PD (9-31%). Las complicaciones pueden clasificarse como no quirúrgicas (derivadas del sistema cardiovascular, respiratorio y renal principalmente) y quirúrgicas. Entre estas últimas, que serán las que desarrollaremos más detenidamente a continuación, destacamos por su frecuencia y trascendencia: el retraso del vaciamiento gástrico (RVG), la fístula pancreática (FP) y la hemorragia postpancreatectomía (HPP)⁴.

A. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS POSTOPERATORIAS:**• *FISTULA PANCREÁTICA:***

El International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF), propuso en el año 2005 una definición única del concepto de fístula pancreática, cuyo uso se ha extendido a nivel internacional.

Se definía como una fístula pancreática, la presencia en el líquido de drenaje (con independencia de la cantidad) de valores de amilasa al menos tres veces por encima del valor de la amilasa en suero y a partir del tercer día postoperatorio. La condición clínica de la FP incluye un amplio abanico de síntomas, ya que puede ir acompañada de una situación clínica crítica hasta encontrarse con pacientes asintomáticos con FP. Esta definición incluye diferentes grados basados en criterios radiológicos y clínicos (Tabla 7)⁵¹.

TABLA 7: Grados de FP postoperatoria ISGPF 2005. Tabla modificada de Bassi et al. (a): Precisa tratamiento con nutrición parenteral o enteral, antibioterapia, análogos de la somatostatina o drenaje percutáneo⁵¹

GRADOS	A	B	C
Estado clínico	Bien	A veces	Malo
Requerimientos terapéuticos (a)	No	Si / No	Si
Eco /TC	-	+ / -	+ / -
Persistencia de drenaje intraabdominal (tras 3 semanas postoperatorias)	No	Habitualmente si	Sí
Reintervención	No	No	Sí
Muerte por FP.	No	No	Posiblemente sí
Signos de infección	No	No	Sí
Sepsis	No	Si / No	Sí / No
Reingreso	No	Sí / No	Sí / No

Eco: ecografía, TC: tomografía axial computarizada; FP: fístula pancreática.

La fístula pancreática supone la complicación postoperatoria más importante tras la cirugía pancreática, ya que modifica el curso clínico del paciente. Tiene una incidencia del 5-30% de los pacientes tras una resección pancreática en centros especializados.

Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas, como dolor abdominal, fiebre o distensión abdominal, lo que retrasa el diagnóstico de la FP. Tanto la cantidad como la calidad del débito del drenaje intraabdominal son parámetros diagnósticos importantes, ya que la FP se puede clasificar como temprana, cuando tiene lugar durante los siete primeros días postoperatorios, o bien tardía si es posterior; estas últimas son más graves. Y si se tiene en cuenta el débito, se clasifica en FP de bajo débito si no excede los 200 ml al día o de alto débito cuando es superior.

En el año 2016, se propuso una nueva clasificación del ISGPF con ciertas modificaciones basadas en la experiencia desde que se propuso la primera clasificación (Tabla 8)⁵¹. Entre las principales modificaciones, se encuentra la definición de fístula pancreática postoperatoria, que implica la presencia de una repercusión clínica relevante asociada a la definición bioquímica. Según la definición del 2005, la FP grado A representaba una FP sin afectación clínica. Una de las modificaciones importantes, es la eliminación del término fístula pancreática grado A, y es sustituido por el término fuga bioquímica; esta no representa por sí misma el primer grado de gravedad de las fístulas pancreáticas,

pero si supone la presencia de líquido con una amilasa elevada en el drenaje intraabdominal sin ninguna repercusión clínica para el paciente. La fístula pancreática grado B, se considera la entidad más frecuente, incluye un amplio abanico de situaciones clínicas, la necesidad de mantener el drenaje más de 3 semanas, una repercusión clínica relevante o cuando precisa de un drenaje percutáneo o angiografía para drenaje de las colecciones intraabdominales y control de la hemorragia respectivamente. En cuanto al grado C, se reserva para casos que requieren una intervención quirúrgica cuando existe fallo de algún órgano (que precise reintubación, hemodiálisis, fármacos vasoactivos durante más de 24 horas por causa respiratoria, renal o cardíaca) o en casos de fallecimiento del paciente⁵¹.

TABLA 8: Grados de la FP postoperatoria ISGPF 2016⁵¹

GRADOS	B	C
Persistencia del drenaje intraabdominal > 3 semanas	X	
Repercusión clínica relevante	X	
Drenaje percutáneo endoscópico	X	
Procedimiento angioradiológico	X	
Signos de sepsis sin fallo orgánico*	X	
Reintervención quirúrgica		X
Fallo orgánico		X
Muerte		X

FP: fístula pancreática. ISGPF: International Study Group on Pancreatic Fistula 2016. ISGPF 2016. * Fallo orgánico: necesidad de reintubación, hemodiálisis o agentes vasoactivos >24 horas por insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal.

Esta clasificación sólo se puede utilizar de forma retrospectiva, una vez resuelto el cuadro clínico. El desarrollo de FP se debe a múltiples factores, y los más significativos son la consistencia blanda del páncreas y el diámetro del conducto pancreático, ya que cuanto más friable sea el tejido pancreático y cuanto menos diámetro tenga el ducto, la dehiscencia de las suturas será más frecuente. Otros factores que se deben tener en cuenta son; el sexo masculino, el índice de masa corporal, el sangrado intraoperatorio, el tratamiento neoadyuvante previo y la patología pancreática de base, ya que, en los casos de adenocarcinoma pancreático el tejido pancreático es fibroso e indurado, una situación favorable para la reconstrucción tras la cirugía. En los casos de tumores quísticos, neuroendocrinos o ampulomas, la tasa de FP es mayor.

La DP total elimina el riesgo de fístula pancreática, una de las complicaciones más frecuentes, aunque tiene graves consecuencias desde el punto de vista endocrino

y exocrino de la función pancreática. Desde el punto de vista quirúrgico, no hay diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a morbimortalidad perioperatoria y supervivencia a largo plazo.

Hay varias clasificaciones que pretenden predecir el riesgo de presentación de FP, empleando los factores antes descritos, utilizando un sistema de puntuación según la presencia o ausencia de estos factores (Tabla 9)⁵². La suma de puntuación máxima es de 10 puntos, una puntuación de 1-2 puntos se asocia a una baja tasa de FP, con 3-6 puntos el riesgo es moderado y con 7-10 puntos el riesgo de desarrollar FP es alto.

TABLA 9: Factores predictivos de la fístula pancreática postoperatoria. Tabla modificada de Callery MP et al⁵²

FACTORES DE RIESGO	PARÁMETROS	PUNTUACIÓN
Textura pancreática	Firme	0
	Blando	2
Patología	Adenocarcinoma o pancreatitis	0
	Ampulomas, tumores neuroendocrinos...	1
Diámetro del Wirsung	≥ 5 mm	0
	4 mm	1
	3 mm	2
	2 mm	3
	≤ 1 mm	4
Pérdidas hemáticas intraoperatorias	≤ 400 ml	0
	401-700 ml	1
	701-1000 ml	2
	>1000 ml	3

La fístula pancreática se asocia a colección intraabdominal en más de la mitad de los casos, que puede ser diagnosticada mediante la clínica y medición de reactantes de fase aguda hasta en el 80% de los casos. La realización de TC en la primera semana postoperatoria puede ayudar a su detección.

El tratamiento de las fístulas pancreáticas dependerá del grado de estas. Siguiendo la nueva clasificación del ISGPF, las fugas bioquímicas no precisan de ningún tratamiento, pues se resuelven de forma espontánea⁵³.

En caso de repercusión clínica leve, las medidas iniciales consisten en limitar la ingesta oral, administrar análogos de la somatostatina⁵⁴ y añadir nutrición parenteral y tratamiento antibiótico. La nutrición enteral o parenteral es esencial

en el tratamiento de la fístula pancreática, sobre todo cuando el paciente no consigue alimentarse por vía oral durante períodos prolongados (>5 días). Hay que recordar que, muchos pacientes con fístula pancreática desarrollarán también retraso del vaciamiento gástrico. El empleo de análogos de la somatostatina es controvertido, pero está generalmente aceptado en pacientes con FP de alto débito. Los antibióticos que se deberán emplear son de amplio espectro hasta conseguir resultados de hemocultivos.

Desafortunadamente, el 7-12% de las resecciones pancreáticas, se complica con colecciones intraabdominales secundarias a FP⁵³. En estos casos, hay que plantearse drenaje percutáneo o endoscópico de estas. En caso de fracaso, se indicaría una revisión quirúrgica. La actitud quirúrgica a seguir dependerá de los hallazgos intraoperatorios: drenaje y desbridamiento de las colecciones intraabdominales o completar la pancreatectomía en algunos casos^{53,55}.

- **HEMORRAGIA POSTOPERATORIA:**

La hemorragia postoperatoria es una complicación con una alta morbilidad y es la causa más frecuente de mortalidad tras DPC. La anastomosis pancreatointestinal (pancreaticoyeyunal y pancreatogástrica) es la localización de hemorragia más frecuente en los casos de hemorragia precoz (<24 horas), mientras que la arteria gastroduodenal lo es en caso de hemorragia tardía.

El ISGPS clasifica la hemorragia postpancreatectomía según tres factores: el inicio (puede ser temprana o tardía), la localización (intraluminal o extraluminal) y la gravedad de la hemorragia (Tabla 10)⁵⁶. El ISGPS, también ha establecido otra clasificación clínica con tres grados, teniendo en cuenta el riesgo y la repercusión clínica de la hemorragia (Tabla 11). El Grado A supone una repercusión clínica importante y no supone un aumento en la estancia hospitalaria. El Grado B requiere tratamiento, ya sea una transfusión sanguínea, requerimiento de cuidados intensivos o medidas invasivas como radiología intervencionista, embolización o incluso relaparotomía. Mientras que el Grado C, supone un empeoramiento clínico importante que podría ser letal, y el diagnóstico y el tratamiento inmediato son obligatorios. El tratamiento, depende del grado de la hemorragia y de la repercusión clínica. Requiere en algunas ocasiones embolización, cuidados intensivos o incluso una reintervención.

TABLA 10: Criterios que definen la hemorragia postoperatoria. Tabla modificada de ISGPS⁵⁶

INICIO	LOCALIZACIÓN	GRAVEDAD
TEMPRANO ≤24 h postoperatorias	INTRALUMINAL *Intraentérica procedente de: línea de sutura gástrica o duodenal, superficie de transección pancreática, úlceras, pseudoaneurismas.	MODERADA *Escasa pérdida hemática, ya sea a través de drenajes intraabdominales, SNG o colección intraabdominal diagnosticada por ecografía o disminución de la hemoglobina de < 3 g/dl. *Empeoramiento clínico que no precisa tratamiento, salvo medidas no invasivas como la trasfusión de concentrados de hematíes (<3 unidades). *No precisa tratamiento invasivo.
TARDÍO ≥24 h postoperatorias	EXTRALUMINAL *Hemorragia intraabdominal procedente de: línea de sutura gástrica o duodenal, superficie de transección pancreática, úlceras o pseudoaneurismas.	GRAVE *Importantes pérdidas hemáticas >3 g /dl. *Empeoramiento clínico significativo que precisa > 3 unidades de concentrados de hematíes. *Precisa de tratamiento invasivo, como la reintervención quirúrgica o embolización.

TABLA 11: Clasificación de la hemorragia postoperatoria. Grados, diagnóstico y tratamiento. Tabla modificada de ISGPS⁵⁶

GRADOS	INICIO, LOCALIZACIÓN, GRAVEDAD.	ESTADO CLÍNICO	MEDIDAS DIAGNÓSTICAS NECESARIAS	MEDIDAS TERAPÉUTICAS NECESARIAS
A	*Temprano, intraluminal o extraluminal y moderado.	Bueno.	Observación, analíticas seriadas, Eco/TC.	No.
B	*Temprano, intraluminal o extraluminal grave. *Tardío, intraluminal o extraluminal moderado	Habitualmente bueno sin presentar riesgo vital.	Observación, analíticas seriadas, Eco/TC, angiografía, endoscopia	*Reposición líquidos. *UCI. *Endoscopia terapéutica. *Embolización. *Relaparotomía.
C	*Tardío, extraluminal o extraluminal grave.	Malo con alto riesgo de mortalidad	Angiografía. TC. Endoscopia.	*Angiografía. *Embolización o reintervención. *UCI.

- **RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO:**

El retraso del vaciamiento gástrico, es una de las complicaciones más frecuentes (19-57%) después de la cirugía pancreática y está asociado a una prolongación

significativa de la estancia hospitalaria, costes y empeoramiento de la calidad de vida postoperatoria.

Según el consenso del ISGPS 2007, podemos definir el RVG como la imposibilidad para la ingesta oral de una dieta estándar antes de que finalice la primera semana postoperatoria y con la necesidad de SNG para la descompresión, habiendo sido descartado previamente problema obstructivo mecánico o íleo mediante endoscopia o radiología con contraste. Según la repercusión clínica y duración puede clasificarse en tres grados: A (leve), B (moderado) y C (severo) (Tabla 12)⁵⁷.

TABLA 12: Grados de retraso del vaciamiento gástrico. Tabla modificada de ISGPS⁵⁷

GRADOS	SITUACION CLÍNICA	DURACIÓN
A	<ul style="list-style-type: none"> *SNG entre 4-7 días postoperatorios (DPO). *Recolocación SNG a partir del 3 DPO por náuseas / vómitos. *Necesidad de soporte NTP o enteral < 2 semanas. *Ingesta al 7 DPO y con características sólidas antes del 14 DPO. 	No suele conllevar prolongación de estancia hospitalaria.
B	<ul style="list-style-type: none"> *SNG entre 8-14 DPO. *Recolocación SNG a partir del 7 DPO por vómitos. *Necesidad de soporte NTP o enteral < 3 semanas. *Ingesta al 14 DPO y con características sólidas antes del 21 DPO. 	*Indicado el tratamiento con procinéticos y conlleva prolongación de estancia hospitalaria.
C	<ul style="list-style-type: none"> *SNG más allá de 2 semanas postoperatorias. *Recolocación SNG a partir del 14 DPO por vómitos. *Necesidad de soporte NTP o enteral > 3 semanas. *No comienza la ingesta antes del 21 DPO. 	<ul style="list-style-type: none"> *Prolongación significativa de la estancia hospitalaria y retraso de cualquier tratamiento adyuvante. *Indicado el tratamiento con procinéticos.

Recientes estudios manifiestan la sobreestimación de la verdadera incidencia del RVG siguiendo los criterios del ISGPS, por lo que se necesita una definición más clara.

La etiopatogenia no está clara y parece ser multifactorial, puede estar relacionada con la resección duodenal y con el descenso de los niveles plasmáticos de motilina. La edad avanzada, sexo femenino, obesidad, diabetes preoperatoria, niveles elevados de bilirrubina preoperatorios y etiología maligna como indicación de la pancreatometomía, son factores de riesgo para el RVG⁵⁸.

Se ha observado menor incidencia en la PD frente a la DP. Rara vez aparece como complicación aislada y suele estar relacionada con otro tipo de complicaciones intraabdominales, como son la fístula pancreática y el absceso intraabdominal. Será necesaria una prueba radiológica que las descarte.

No existe consenso en si la realización de DP con o sin preservación pilórica influye en el descenso del RVG, ya que hay evidencias que defienden una y otra técnica o no encuentran diferencias entre ambas^{58,59}. Otro factor que podría influir en el RVG, es la reconstrucción para el vaciado gástrico: anastomosis antecólica o retrocólica, reconstrucción Billroth I o Billroth II. Únicamente se ha identificado que la reconstrucción antecólica disminuye la aparición de RVG⁶⁰.

El uso profiláctico de eritromicina parece reducir el RVG. El tratamiento combinado de SNG y eritromicina suele ser eficaz para la resolución del cuadro en las tres primeras semanas.

- **FÍSTULA BILIAR:**

La fístula biliar (FB), tras el consenso del ISGLS (2010), se define como la concentración de bilirrubina en el líquido de drenaje > 3 veces la concentración sérica de bilirrubina en ≥ 3 DPO, o bien como la necesidad de intervención radiológica o reintervención quirúrgica como resultado de colecciones biliares o peritonitis biliar.

La gravedad de la FB se clasificó según su impacto en el manejo clínico de los pacientes. Se diferencian tres grados⁶¹.

- Grado A: no causa cambios en el manejo clínico de los pacientes.
- Grado B: requiere una intervención terapéutica activa, pero sin relaparotomía.
- Grado C: requiere una relaparotomía para control del cuadro

La incidencia de la FB es < 5 %. En la mayoría de los casos son bien toleradas y presentan buena evolución con manejo conservador y drenaje. El desarrollo posterior de estenosis de la anastomosis biliodigestiva está en el 8% a 5 años y en el 13% a 10 años. El manejo inicial suele ser por radiología intervencionista, mediante dilatación o colocación de stent; se reserva la realización de hepaticoyeyunostomía para cuando fracasa⁶¹.

- **OTRAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS:**

Otras complicaciones quirúrgicas postpancreatectomía menos frecuentes que las descritas anteriormente son:

- **Fístula gastrointestinal o duodenointestinal:** puede alcanzar hasta el 2% de los casos. El manejo suele ser conservador con NTP, cobertura

antibiótica y SNG. Si fuese necesaria la reintervención, se valorará resuturar la dehiscencia o resección de anastomosis digestiva y confección de una nueva⁶².

- **Absceso intraabdominal:** está frecuentemente asociado a la presencia de cualquier tipo de fístula. Tiene una incidencia del 3-8%. Es una de las principales causas de reingreso tras la cirugía pancreática. Se ha observado en pacientes sometidos a DP. Tiene una clara asociación con la colocación de prótesis biliar preoperatoria, las cuales producen que la bilis esté colonizada por múltiples gérmenes. El tratamiento de elección es el drenaje percutáneo y se reserva la reintervención para cuando no existe esta posibilidad⁶².
- **Pancreatitis aguda:** su incidencia está entre el 2-3%. El uso de forma sistemática de TC con contraste intravenoso en la primera semana del postoperatorio puede llegar a diagnosticar hasta un 25% de pancreatitis aguda. Parece darse más frecuentemente en parénquimas pancreáticos sanos. Los valores séricos de enzimas pancreáticas presentan elevación. El tratamiento dependerá de la repercusión clínica. En leves y moderadas un adecuado soporte nutricional, analgesia, cobertura antibiótica y fluidoterapia suelen ser suficientes. Sin embargo, las formas más graves pueden evolucionar a fase necrotizante, con la necesidad de reintervención para el control del foco séptico. Si se asocia a pancreatectomía total, la mortalidad se eleva más allá del 20%⁶².
- **Úlcera marginal de anastomosis digestiva:** puede aparecer a partir del primer año, con una incidencia de hasta el 5%. El diagnóstico se realiza mediante endoscopia. No existe una clara asociación con el tipo de reconstrucción realizada. Parece que el tabaco y la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos están relacionados con su desarrollo en el postoperatorio inmediato. En ocasiones, pueden aparecer complicaciones graves como la perforación o la hemorragia digestiva. El tratamiento inicial es con inhibidores de la bomba de protones y debe descartarse o tratarse la infección por *Helicobacter pylori*. La antrectomía puede ser necesaria en aquellos pacientes con fracaso de tratamiento médico⁶².

B. OTRAS COMPLICACIONES NO QUIRURGICAS:

Existen otras complicaciones que pueden aparecer tras la cirugía pancreática y que es importante tener en cuenta como son: la neumonía, la infección del tracto urinario y la bacteriemia o sepsis por catéter entre otras. No entraremos en detalle puesto que el objetivo principal de este trabajo es centrarse en las complicaciones postquirúrgicas tras la pancreatometomía (aunque también se han recogido las no quirúrgicas).

11. TRATAMIENTO ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE:

Aunque el tema principal del trabajo no es hablar sobre los tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes en el cáncer de páncreas, puesto que es un trabajo principalmente quirúrgico, daremos unas breves pinceladas sobre el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de páncreas, debido a que, gracias a los avances en los tratamientos oncológicos, en los últimos años se ha conseguido un aumento significativo de la supervivencia.

A. TRATAMIENTO ADYUVANTE:

El estudio más reciente ESPAC-4⁶⁴, establece una combinación entre la gemcitabina y la capecitabina como tratamiento adyuvante de elección. La supervivencia media con el tratamiento con gemcitabina es de 25 meses, en comparación con los 28 meses de la combinación de gemcitabina y capecitabina.

Un estudio reciente presentado en la reunión de la American Society of Clinical Oncology 2018 (ASCO), muestra una mejor supervivencia global y libre de enfermedad con el tratamiento adyuvante con FOLFIRINOX en comparación con el tratamiento con gemcitabina, en el caso de cáncer pancreático no metastásico⁶³. La supervivencia global y la libre de enfermedad fueron de 45 y 22 meses en el caso de FOLFIRINOX y de 35 y 9 meses en el caso de gemcitabina⁶⁴.

El tratamiento con radioterapia asociada a quimioterapia no ha demostrado beneficio en la supervivencia. Los grandes ensayos clínicos randomizados publicados, como pueden ser GIST, ESPAC O EORTC, presentan resultados contradictorios y grandes sesgos de randomización. El tipo de tratamiento adyuvante dependerá finalmente del *performance status* del paciente. Es importante la reevaluación de la ausencia de diseminación tumoral antes del inicio del tratamiento adyuvante, sobre todo en pacientes con postoperatorio prolongado debido a complicaciones postquirúrgicas.

B. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL BORDELIN DE PÁNCREAS:

En cuanto al tratamiento neoadyuvante en este grupo de pacientes, se puede decir que la mayoría de los centros especializados lo emplea en sus protocolos debido a los resultados favorables que presenta. El estudio PREOPANC-1, incluye pacientes con neoplasias borderline y confirma el beneficio del tratamiento neoadyuvante con respecto a la cirugía de entrada. Dado que, en muchos centros de referencia de cirugía pancreática, en caso de neoplasias localmente avanzadas, se emplea como tratamiento neoadyuvante tanto la quimioterapia con FOLFIRINOX como la quimiorradioterapia, el grupo holandés de cáncer pancreático ha desarrollado un estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico (PREOPANC-2) para comparar ambos^{65,66}.

12. ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Como ya hemos mencionado anteriormente, el cáncer de páncreas constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. La falta de expresión clínica junto con la dificultad para realizar un diagnóstico precoz hace que sólo un 20% de los pacientes sean susceptibles de tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico. Sin embargo, tanto el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, como el uso de terapias adyuvantes más efectivas están consiguiendo aumentar ese porcentaje y, por consiguiente, incrementar el número de piezas de resección pancreática, pero también su complejidad (piezas que incluyen resecciones vasculares o que han recibido tratamientos neoadyuvantes). Además, estudios recientes han demostrado que sólo mediante un manejo anatomopatológico estandarizado y detallado de estas piezas, se obtienen datos histopatológicos relevantes para el tratamiento y pronóstico de los pacientes⁴.

A. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA:

Las piezas de resección pancreática, sobre todo las de DPC, suelen ser unas piezas complejas que pueden incluir estructuras vasculares y/o otros órganos, por lo que requieren una cierta experiencia y familiaridad por parte del patólogo.

Las dos preguntas más importantes que un patólogo se realiza a la hora de manejar una pieza de páncreas a nivel macroscópico son: ¿qué márgenes nos interesa evaluar? y, en función de estos, ¿qué técnica de sección sería la más eficiente?

La respuesta a estas preguntas ha sido un tema de gran controversia en los últimos años y ha suscitado abundante bibliografía. Actualmente, aún existen desacuerdos

entre los principales grupos de expertos, aunque lo que parece quedar claro es la importancia de una valoración estandarizada y homogénea de las piezas de resección quirúrgicas de páncreas que permitan obtener resultados fiables y comparables.

Gracias a los trabajos publicados en los últimos diez años por patólogos expertos en patología de páncreas, liderados por la Dra. Verbeke, ha sido posible centrar el foco de atención sobre el estudio anatomopatológico y la relevancia de un buen protocolo de manejo macroscópico que sea estandarizado y adecuado^{67,68}.

B. MÁRGENES DE RESECCIÓN:

Uno de los problemas que se ha generado a la hora de evaluar los márgenes de resección de las piezas de DPC, ha sido la enorme variabilidad de nomenclatura que se encuentra en la bibliografía, con nombres equívocos e incluso intercambiables.

En los últimos años parece que los términos más aceptados son los siguientes:

- Márgenes intestinales / gástricos luminales.
- Margen de la vía biliar.
- Margen de transección pancreático (MTP, también llamado del ducto o del cuello pancreático): este margen es relativamente sencillo de identificar. Es aquel por el que el cirujano realiza la sección del páncreas para separar la cabeza del resto del cuerpo y de la cola. Generalmente el margen real de esta localización es una sección paralela que se ha enviado previamente para estudio intraoperatorio.
- Margen de la vena mesentérica superior (MVMS, también llamado lecho vascular o margen medial). Es el margen situado en el centro (visión posterior). Es un margen generalmente liso y cóncavo que queda delimitado a su izquierda por el margen de transección pancreático y a la derecha por el margen de la arteria mesentérica superior.
- Margen de la arteria mesentérica superior (MAMS, también llamado margen retroperitoneal, vascular, posterior o uncinado). Es un margen de tejidos blandos, superficie irregular, a menudo flanqueado por pequeños clips y que queda delimitado a su izquierda por el margen de la vena mesentérica superior y a la derecha forma un ángulo agudo con el margen o superficie posterior.

- Margen o superficie anterior: es la cara anterior de la cabeza del páncreas. Consiste en tejido adiposo revestido por serosa y que se encuentra entre el duodeno, el MTP y MVMS.
- Margen o superficie posterior: es una superficie lisa que se encuentra entre el duodeno y el MAMS.

La importancia de los márgenes anterior y posterior es controvertida. Para muchos autores, al tratarse de superficies peritonealizadas no seccionadas por el cirujano en el acto quirúrgico, no son verdaderos márgenes, por lo que no deberían considerarse como tales. Para otros, sin embargo, sí deben incluirse en el estudio, ya que su afectación infrecuente aumenta el riesgo de carcinomatosis^{67,68,69}.

C. EVALUACIÓN MICROSCÓPICA:

Los informes de anatomía patológica de las piezas de resección pancreática deben incluir una serie de datos fundamentales⁴:

- Subtipo histológico: acorde con la clasificación de la OMS (Tabla 13)⁴

TABLA 13: Tabla tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍA BILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (página 364)⁴

PRINCIPALES SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE TUMORES PANCREÁTICOS SEGÚN LA OMS	
- Adenocarcinoma ductal de páncreas	- Neoplasia sólida pseudopapilar
- Carcinoma de células acinares	- Pancreatoblastoma
- Neoplasia papilar mucinosa intraductal	- Neoplasia neuroendocrina

- Origen: la mayoría de los tumores de páncreas son adenocarcinomas. La distinción entre ADCP y adenocarcinomas originados en la vía biliar intrapancreática (colangiocarcinoma) o sobre una neoplasia papilar mucinosa intraductal, en ocasiones es difícil a nivel histológico siendo de gran ayuda la valoración macroscópica.
- Tamaño tumoral (T).
- Extensión: los tumores pueden extenderse tanto a tejidos blandos peripancreáticos, como infiltrar la pared duodenal, el bazo u otros órganos.
- Infiltración perineural y angiolinfática.
- Adenopatías (N): el número óptimo de adenopatías que deben ser aisladas en una pieza de DPC se encuentra entre 12 y 15. Siempre que sea posible, deberían identificarse por áreas. Recientemente se ha descrito como factor pronóstico el denominado *lymph node ratio* (LNR), que es el resultado de

dividir dos ganglios metastásicos entre el total de ganglios aislados. No existe acuerdo sobre si deberían realizarse estudios complementarios con inmunohistoquímica para demostrar la presencia de células metastásicas aisladas⁷⁰.

- Márgenes de resección: la distancia del tumor debe ser medida sobre todo si se encuentran a 1-1,5 mm. Este es uno de los principales puntos de conflicto entre los distintos protocolos. La definición de margen afecto o resección R1 es el contacto directo con el margen para la escuela americana, mientras que en la mayoría de los protocolos europeos han adoptado la regla de 1 mm como distancia mínima a la que debe encontrarse el tumor del margen para considerarse libre. La excepción de esta regla son las superficies anterior y posterior, las cuales se consideran afectas solo con el contacto directo^{67,68,69,70}.
- Segmentos vasculares: en ocasiones las piezas de DPC incluyen segmentos vasculares que deben ser muestreados y evaluados microscópicamente. Debe informarse la presencia o no de tumor y la capa de pared vascular a la que afectan.
- Evaluación de la respuesta neoadyuvante: existen distintos sistemas de gradación de la respuesta a tratamiento previo, algunos de ellos extrapolados de otros tumores gastrointestinales. Cada sistema varía tanto en el número de grados como en las características evaluadas.
- Lesiones precursoras y otras alteraciones: deben ser informadas.

A continuación, exponemos un ejemplo de un modelo de informe histopatológico (Tabla 14)⁴.

TABLA 14: Modelo de Informe Histopatológico. Tabla tomada de la guía clínica de la AEC DE CIRUGÍABILIOPANCREÁTICA. 2ª edición (página 363)⁴

MODELO DE INFORME HISTOPATOLÓGICO	
<i>Datos de filiación del paciente:</i>	
<i>Pieza quirúrgica:</i>	<i>Extensión tumoral:</i>
<i>Tipo histológico:</i>	<i>Tamaño tumoral:</i>
<i>Grado:</i>	
<i>Invasión:</i>	<i>Adenopatías:*</i>
<i>Vascular:</i>	<i>Aisladas:</i>
<i>Linfática:</i>	<i>Metastásicas:</i>
<i>Perineural:</i>	<i>LNR (total metastásicas/total aisladas):</i>
<i>Márgenes de resección:**</i>	<i>Respuesta tratamiento neoadyuvante</i>
<i>Proximal (luminal):</i>	<i>(modificar según escala utilizada):</i>
<i>Distal (luminal):</i>	<i>Respuesta completa (grado 0)</i>
<i>CBD:</i>	<i>Respuesta moderada (grado 1)</i>
<i>PNM:</i>	<i>Respuesta mínima (grado 2)</i>
<i>Superficie anterior:</i>	<i>Respuesta pobre (grado 3)</i>
<i>Superficie posterior:</i>	
<i>MVMS:</i>	
<i>MAMS:</i>	
<i>Lesiones precursoras:</i>	<i>Lesiones no neoplásicas:</i>
<i>PanIN:</i>	<i>Obstrucción biliar</i>
<i>IPMN:</i>	<i>Cálculos</i>
	<i>Pancreatitis crónica</i>
	<i>Otras:</i>
<i>pTNM:</i>	
<i>Notas:</i>	
<i>*Especificar por áreas si es posible; **indicar distancia si menos de 1 mm.</i>	

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como bien sabemos, la DPC o técnica de Whipple, es una técnica con una alta complejidad quirúrgica que debe ser realizada en unidades especializadas en cirugía hepatobiliopancreática y por cirujanos expertos.

La mortalidad después de una DPC oscila en torno al 5%, pero el porcentaje de complicaciones o morbilidad es más elevado llegando al 30-65% de los casos según algunos autores⁶⁹. La dehiscencia de anastomosis, en especial la asociada a la anastomosis pancreatoentérica (ya sea pancreatoyeyunal o pancreatogástrica), constituye la principal causa de morbilidad postoperatoria tras la realización de una DPC. La fístula pancreática, se asocia a su vez a hemorragia intraabdominal y a cuadros de sepsis⁶⁹, los cuales son causa directa de muerte postoperatoria⁷⁰.

Existen controversias respecto a si el porcentaje de fístula pancreática se asocia al tipo de anastomosis pancreatoentérica realizada en el momento de la reconstrucción (PY vs. PG).

Un metaanálisis realizado en 2007 por Wente et al⁷¹ concluyó que, no existían diferencias estadísticamente significativas entre la realización de la anastomosis pancreatoyeyunal y la anastomosis pancreatogástrica, con la aparición de fístula pancreática y con la morbilidad postoperatoria. Sin embargo, un ensayo publicado en 2008 por Fernández – Cruz L⁷², demostró que el riesgo de fístula pancreática era menor con la anastomosis pancreatogástrica que con la pancreatoyeyunal. Además, un metaanálisis publicado en 2011⁷³, sugiere que la anastomosis pancreatogástrica es el tipo de anastomosis pancreatoentérica más segura en la reconstrucción tras una DPC. Desde entonces, establecer si el tipo de anastomosis pancreatoentérica (PY vs. PG), influye en la aparición de fístula pancreática y en el tipo de grado según la clasificación de la ISGPS, ha sido motivo de estudio en numerosos ensayos clínicos.

En nuestra unidad de cirugía hepatobiliopancreática, se realizan aproximadamente entre 20 y 25 DPC al año. Desde hace unos años, venimos observando un incremento del número de DPC, debido al aumento de la incidencia del cáncer de páncreas.

Durante muchos años, la anastomosis pancreatoyeyunal ducto-mucosa era la técnica elegida a la hora de realizar la reconstrucción pancreática en nuestra unidad. “Nuestra sensación subjetiva”, era que los pacientes presentaban un alto porcentaje de fístula pancreática, siendo esta además de grado C en la gran mayoría de los casos. Por todo ello, el porcentaje de reintervenciones quirúrgicas era también muy elevado. Todo ello conllevaba una estancia más prolongada tanto en CMI como en planta, con postoperatorios con mayor deterioro físico y psíquico y un retraso del tratamiento adyuvante si el paciente lo precisara.

Con todo esto, y a pesar de que los ensayos clínicos que había en la literatura no se ponían de acuerdo sobre que anastomosis pancreatoentérica mostraba más porcentaje de fístula pancreática, decidimos cambiar de técnica y comenzar a realizar la anastomosis pancreatogástrica embutida a la cara posterior gástrica para la reconstrucción pancreática tras la DPC.

Durante estos últimos años que hemos estado realizando la anastomosis pancreatogástrica embutida a la cara posterior gástrica en el momento de la reconstrucción, "hemos tenido también la sensación subjetiva", de que el porcentaje de fístula pancreática tras la anastomosis pancreatogástrica es menor, pero a su vez los pacientes presentan con más frecuencia sangrado intraluminal gástrico con este tipo de anastomosis. Este sangrado, puede ocurrir en las primeras 24-48 horas tras la cirugía y se caracteriza porque el paciente presenta más deterioro hemodinámico, o bien puede ocurrir a los 5-7 días de la intervención quirúrgica, y se relaciona con el inicio de la tolerancia oral del paciente.

Hay que destacar también, que en los últimos 4 años en nuestra unidad, se ha elaborado un protocolo de ictericia indolora a estudio. Se trata de un circuito para toda la primaria y los hospitales comarcales, en el que cuando un paciente presenta un cuadro de ictericia indolora, con elevación de encimas de colostasis y con un valor de bilirrubina > 3 mg / dl, se activa dicho protocolo y entre 24-48 horas se le realiza al paciente un TC abdominal trifásico. Si el paciente presenta una lesión sospechosa de malignidad quirúrgicamente resecable, se le programa la cirugía en el plazo de una semana.

Este protocolo, surge también de la "sensación subjetiva" de que muchos pacientes con lesiones malignas localizadas en la cabeza de páncreas eran diagnosticados de forma tardía, debido a que previamente a realizar el TC abdominal, se les realizaba de forma ambulatoria una ecografía abdominal. Todo ello conllevaba que muchos pacientes presentaban tumores irresecables al diagnóstico, o bien que precisaban de la colocación de un drenaje biliar por presentar valores elevados de la bilirrubina, lo cual retrasaba la cirugía entre 4 y 6 semanas.

Debido a que todo ello era "sensaciones subjetivas", y no estaban basadas en ningún dato objetivo, decidimos realizar este estudio. Para ello, recogimos los datos de nuestros pacientes como bien explicaremos en el apartado de material y métodos.

La justificación de este estudio es por una parte, comprobar si "nuestras sensaciones subjetivas" eran o no ciertas; por otra, comparar nuestros datos reales con el resto de estudios publicados en la literatura ya sean ensayos clínicos aleatorizados o estudios retrospectivos como es el nuestro; y por otra parte, ver si analizando nuestros datos de forma objetiva,

podemos detectar áreas de mejora a la hora de realizar la anastomosis pancreatoentérica que tantos quebraderos de cabeza viene dando desde hace años a los cirujanos hepatobiliopancreáticos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Al revisar la literatura podemos observar que, el debate sobre el tipo de anastomosis pancreatoentérica tras una DPC, ha sido motivo de estudio durante muchos años, en especial la comparación entre la anastomosis pancreatoyeyunal y la pancreatogástrica. La anastomosis pancreatogástrica, fue descrita por primera vez en 1946 por Waught et al⁷⁶ y durante la segunda mitad del siglo XX fue ganando popularidad como una alternativa a la anastomosis pancreatoyeyunal^{77,78,79}.

Sin embargo, a finales de 1990, la anastomosis pancreatogástrica no estaba aceptada de forma universal como una técnica segura en la reconstrucción pancreática tras una DPC. Entre 1995 y 2015, se desarrollaron 10 ensayos clínicos randomizados para el estudio de la seguridad de la anastomosis pancreatogástrica tras una DPC. Sin embargo, la mayor evidencia para los cirujanos pancreáticos llegó entre los años 2006 y 2018, donde se desarrollaron al menos 14 ensayos clínicos aleatorizados más.

Si repasamos los diferentes ensayos clínicos y metaanálisis publicados entre 1995 y 2018, observamos que los resultados son controvertidos. Algunos metaanálisis publicados como el de McKay et al⁷³, o el de Liu et al⁸⁰, mostraban que la anastomosis pancreatogástrica presentaba menos riesgo de fístula pancreática. Por el contrario, otros metaanálisis como el de Wente et al⁷¹, o el de Cleverus et al⁸¹, mostraron que el riesgo de fístula pancreática no disminuía si se realizaba anastomosis pancreatogástrica en lugar de pancreatoyeyunal en la DPC.

Todas estas controversias recogidas en la literatura, nos llevaron a formular nuestra **hipótesis de estudio**:

“El tipo de anastomosis pancreatoentérica (pancreatoyeyunal o pancreatogástrica), tras la realización de una DPC, influye en la aparición de fístula pancreática y de otras complicaciones derivadas de la cirugía”.

Para demostrar esta hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivos principales:

1. Estudiar y analizar si el tipo de anastomosis pancreatoentérica (pancreatoyeyunal o pancreatogástrica) realizada en la reconstrucción tras una DPC, influye en la aparición de las principales complicaciones postoperatorias como son la fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria y el retraso del vaciamiento gástrico.

2. Analizar que variables epidemiológicas, preoperatorias, intraoperatorias y anatomopatológicas, influyen en la aparición de fístula pancreática, hemorragia postoperatoria y retraso del vaciamiento gástrico.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en nuestra serie.
2. Comparar nuestros resultados con los resultados publicados en la literatura.
3. Identificar áreas de mejora en nuestra práctica clínica diaria, tras analizar nuestros datos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, donde se incluyen todos los pacientes que han sido intervenidos de forma programada de DPC, en el Hospital Universitario de Donostia en la sección de Cirugía Hepatobiliopancreática desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

El Hospital Universitario Donostia pertenece a la red sanitaria de Osakidetza. Atiende directamente a una población de alrededor de 350.000 habitantes y es centro de referencia de toda Gipuzkoa, cuya población es de aproximadamente 700.000 habitantes.

La Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, es la unidad de referencia en toda la provincia de Gipuzkoa y, por lo tanto, el único centro de la provincia donde se realizan DPC.

De media en nuestra Unidad, se realizan unas 20 DPC al año. Sin embargo, en los últimos años hemos visto un aumento progresivo del número de DPC realizadas al año, lo cual se deba probablemente al aumento de la incidencia del cáncer de páncreas.

- Criterios de inclusión: en este estudio se han incluido todos los pacientes que han sido intervenidos de DPC de forma programada en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019. Se han incluido todos los pacientes intervenidos con esta técnica, independientemente de si el estudio anatomopatológico de la pieza fue benigno o maligno.
- Criterios de exclusión: en este estudio no hemos excluido a ningún paciente puesto que, al tratarse de un estudio retrospectivo, hemos analizado todos los pacientes intervenidos de DPC durante el periodo de tiempo descrito previamente.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Al tratarse de un estudio retrospectivo no fue necesario calcular un tamaño muestral, puesto que se incluyen todos los pacientes intervenidos de DPC que cumplan los criterios de inclusión. El número total de pacientes que cumplían estos criterios y analizados en nuestro estudio fue de 180.

4. GRUPOS DE PACIENTES:

El total de 180 pacientes analizados se dividió en dos grupos para demostrar o rechazar nuestra hipótesis de estudio.

1. El primer grupo de pacientes fueron aquellos a los que, tras la realización de una DPC, se les realizó una anastomosis pancreatoyeyunal (PY) en el momento de la reconstrucción (N=90).
2. El segundo grupo de pacientes lo conformaron aquellos a los que, tras la realización de una DPC, se les realiza una anastomosis pancreatogástrica (PG) en el momento de la reconstrucción (N=90).

5. RECOGIDA DE DATOS:

Los datos de todos nuestros pacientes fueron recogidos de forma retrospectiva, obteniendo la información de la historia clínica que podemos encontrar en el Osabide Global de la red sanitaria de Osakidetza.

Las variables recogidas en nuestros pacientes fueron las siguientes:

- Variables epidemiológicas:
 - Edad
 - Sexo
 - Índice de Masa Corporal (IMC)
 - Hipertensión arterial (HTA)
 - Dislipemia (DLP)
 - Diabetes Mellitus (DM)
 - Alcohol
 - Tabaquismo
 - ASA
- Variables preoperatorias:
 - Bilirrubina total preoperatoria
 - Drenaje biliar
 - Sepsis preoperatoria
 - Neoadyuvancia
 - CEA
 - CA 19-9
 - CA 125
- Variables diagnósticas:
 - TC abdominal
 - ColangioRM
 - Ecoendoscopia

- Biopsia preoperatoria
- Variables intraoperatorias:
 - Páncreas (duro versus blando)
 - Cirujanos (< 10 años de experiencia versus > 10 años de experiencia)
 - Tipo de anastomosis (PY versus PG)
 - Resección venosa
 - Drenaje ambiente
- Variables postoperatorias:
 - Estancia en CMI
 - Estancia en planta
 - Tiempo de NTP
 - Tiempo hasta la tolerancia oral
 - Clavien Dindo
 - Fístula pancreática
 - Grado de fístula pancreática (Grado A, B o C)
 - Hemorragia postoperatoria
 - Grado de hemorragia postoperatoria (Grado A, B o C)
 - Retraso del vaciamiento gástrico
 - Grado del retraso del vaciamiento gástrico (Grado A, B o C)
 - Fístula biliar
 - Reintervención
 - Causa de reintervención
 - Reingreso
 - Causa del reingreso
- Variables anatomopatológicas:
 - Estadio (TNM)
 - AP (benigno versus maligno)
 - Tipo histológico
 - Invasión vascular
 - Invasión perineural
- Variables pronósticas de recidiva y mortalidad:
 - Quimioterapia (QT) adyuvante
 - Recidiva
 - Lugar de la recidiva

- Fecha de la recidiva
- Fecha del último seguimiento
- Exitus
- Causa del exitus
- Fecha del exitus
- Tratamiento a largo plazo:
 - Insulina
 - Encimas pancreáticas / Kreon®
 - Ursochol

Todas estas variables fueron recogidas en una base de datos en formato Excel. Las variables cualitativas fueron asignadas con un SI o con un NO, las variables cuantitativas fueron recogidas con valores numéricos y las variables fecha fueron recogidas con el formato DD/MM/AAAA. Estas variables fueron posteriormente codificadas con valores numéricos para ser analizadas por el programa estadístico.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos fueron extraídos de la historia clínica y recogidos en la hoja de datos de Microsoft Excel, y posteriormente, todos ellos fueron codificados con valores numéricos para realizar el análisis estadístico.

- **Estadística descriptiva:**

Para la descripción de las variables cualitativas, se han utilizado proporciones, y para las variables cuantitativas, la media y desviación estándar, en caso de variables paramétricas, y la mediana y rango intercuartílico, en caso de variables no paramétricas.

- **Estadística analítica:**

Para el análisis univariante / bivariante hemos utilizado la prueba de Chi Cuadrado para variables cualitativas y la t de Student para variables cuantitativas.

El análisis multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística.

La mortalidad postoperatoria se definió como aquella en la que el paciente muere durante el postoperatorio o dentro de los primeros 30 días tras la intervención quirúrgica.

La supervivencia global (SG), se definió como el número de meses desde la intervención quirúrgica hasta el exitus o hasta el final del seguimiento, mientras que la

supervivencia libre de enfermedad (SLE), fue definida como el número de meses desde la intervención quirúrgica hasta la recidiva o hasta el final del seguimiento. El análisis de la SG y la SLE se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier.

El análisis estadístico de todos estos datos se realizó con ayuda del programa SPSS Statics v.23.

7. BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

Para dar respuesta a uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio, la comparación de los resultados de la serie de pacientes intervenidos en el Hospital Universitario Donostia con los datos publicados en la literatura, decidimos acudir a la biblioteca del hospital, para realizar una búsqueda bibliográfica, donde se compararán ambas técnicas quirúrgicas (pancreatoyeyunostomía y pancreatogastrostomía) como en nuestro estudio. Para realizar dicha búsqueda, utilizamos los siguientes criterios: que el tipo de estudio fuera, o bien un ensayo clínico, o bien un metaanálisis, que el estudio estuviera publicado en los últimos 20 años y que el idioma de publicación fuera el inglés. Una vez realizada la búsqueda en MedLine y Embase, limitada a ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, obtuvimos un total de 32 artículos publicados en los últimos 20 años.

Aunque esos 32 artículos, quizás sean los más relevantes a la hora de realizar la discusión, se incluyen más citas bibliográficas, puesto que son numerosas las variables estudiadas.

Además, tal y como se adjunta al final del estudio, hemos realizado un análisis bibliométrico. En dicho estudio, hemos incluido todas las citas bibliográficas utilizadas en este trabajo de Tesis Doctoral, su año de publicación y el factor de impacto de la revista en la que fueran publicadas.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO:

En este trabajo, se han recogido todos los pacientes a los que se les ha realizado una DPC en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Universitario Donostia (Hospital de tercer nivel), desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Durante este periodo, han sido intervenidos de forma programada realizándose DPC un total de 180 pacientes (N =180). Estos 180 pacientes, han sido divididos en dos grupos en función del tipo de anastomosis pancreática realizada en el momento de la reconstrucción. En el primer grupo, se incluyen los pacientes a los que se les ha realizado anastomosis pancreatoyeyunal (PY) que son un total de 90 (N=90). En el segundo grupo, se incluyen los pacientes a los que se les ha realizado anastomosis pancreatogástrica (PG) que son un total de 90 (N=90).

A la hora de analizar nuestros resultados, para un total de 180 pacientes (N=180), consideramos que el valor de “p” será estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Se han analizado diferentes variables demográficas, así como la presencia o no de factores de riesgo en ambos grupos de pacientes. Se analizó también si existen diferencias significativas en ambos grupos (PY vs PG) en dichas variables y ver si los grupos eran homogéneos y por tanto comparables.

En el grupo PY, el 73,3% de los pacientes eran varones frente al 67,8% en el grupo PG. La edad media en ambos grupos fue de 62,51 años en el grupo PY (con una desviación estándar de 10,02) frente a 63,61 años en el grupo PG (con una desviación estándar de 10,2).

Si hablamos del riesgo ASA, se observa que un 40% fue ASA II y un 58,9 % fue ASA III en el grupo PY, mientras que el 52,5% fue ASA II y 44,4% fue ASA III en el grupo PG.

Analizando los factores de riesgo recogidos en nuestro estudio, podemos ver cómo el 50% de los pacientes era fumador en el grupo PY, frente al 44,4% en el grupo PG; y el 26,7% consumía alcohol de forma habitual en el grupo PY, frente al 42,2% en el grupo PG ($p=0,028$).

El 44,4% en el grupo PY y el 37,8% en el grupo PG tenían antecedentes de HTA, el 25,6% en el PY y el 31,1% en el PG presentaban dislipemia y el 21,1% en el PY y el 17,8% en el PG tenían antecedentes de diabetes mellitus.

En cuanto al índice de masa corporal, el grupo PY presentaba una media de 25,96 kg/m² (con una desviación estándar de 3,38) mientras que el grupo PG tenía un IMC medio de 26,08 kg/m² (con una desviación estándar de 4,57).

Consideramos por tanto, que ambos grupos son comparables y no existen diferencias significativas en las variables estudiadas, excepto en el consumo de alcohol, dónde el grupo PG consumía de forma habitual alcohol en un 42,2% de los pacientes, frente a un 26,7% en el grupo PY (p=0,028).

En la tabla 15, podemos ver las características demográficas, la presencia o no de factores de riesgo y antecedentes de ambos grupos:

TABLA 15: Características demográficas, factores de riesgo y antecedentes en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG (N=90)	P +/-
<u>SEXO</u>			
-Masculino	66(73,3%)	61(67,8%)	0,414
-Femenino	24(26,7%)	29(32,2%)	
<u>EDAD</u> (media)	62,53	63,61	
<u>ASA</u>			0,153
-I	1(1,1%)	1(1,1%)	
-II	36(40,0%)	47(52,2%)	
-III	53(58,9%)	40(44,4%)	
-IV	0(0,0%)	2(2,2%)	
<u>TABACO</u>			0,455
-NO	45(50%)	50(55,6%)	
-SI	45(50%)	40(44,4%)	
<u>ALCOHOL</u>			0,028
-NO	66(73,3%)	52(57,8%)	
-SI	24(26,7%)	38(42,2%)	
<u>HTA</u>			0,363
-NO	50(55,6%)	56(62,2%)	
-SI	40(44,4%)	34(37,8%)	
<u>DLP</u>			0,408
-NO	67(74,4%)	62(68,9%)	
-SI	23(25,6%)	28(31,1%)	
<u>DM</u>			0,572
-NO	71(78,9%)	74(82,2%)	
-SI	19(21,1%)	16(17,8%)	
<u>IMC</u> (media)	25,96	26,08	

3. VARIABLES DIAGNÓSTICAS:

Si hablamos de las pruebas diagnósticas realizadas a nuestros dos grupos de pacientes, observamos que se realizó TC abdominal en el 100% de los pacientes dentro del grupo PY frente al 98,9% en el grupo PG. La RM se realizó de forma preoperatoria en el 83,3% de los pacientes en el grupo PY, mientras que en el grupo PG se realizó en un 37,8% ($p=0.0001$).

En el 12,2% de los pacientes del grupo PY se realizó de forma preoperatoria Ecoendoscopia, frente a un 22,2% en el grupo PG. La biopsia preoperatoria (bien por CPRE o por Ecoendoscopia) se realizó en un 13,3% de los pacientes en el grupo PY, frente a un 28,9% de los pacientes en el grupo PG ($p=0,017$).

En la tabla 16, quedan reflejadas las pruebas diagnósticas realizadas en ambos grupos de pacientes:

TABLA 16: Pruebas diagnósticas realizadas en ambos grupos de pacientes (PY vs PG)

	PY (N=90)	PG(N=90)	P+/-
<u>TC</u>			
-NO	0(0%)	1(1,1%)	1,000
-SI	90(100%)	89(98,9)	
<u>RM</u>			
-NO	15(16,7%)	56(62,2%)	0,0001
-SI	75(83,3%)	34(37,8%)	
<u>ECOENDOSCOPIA</u>			
-NO	79(87,8%)	70(77,8%)	0,113
-SI	11(12,2%)	20(22,2%)	
<u>BX PREOPERATORIA</u>			
-NO	78(86,7%)	64(71,1%)	0,017
-SI	12(13,3%)	26(28,9%)	

4. VARIABLES PREOPERATORIAS:

Como hemos explicado en el apartado de la introducción, un porcentaje no desdeñable de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, debutan o bien con un cuadro de colangitis o bien con una ictericia con valores de bilirrubina elevados, que precisan de la colocación de prótesis biliar. En nuestro centro, se coloca prótesis biliar en aquellos pacientes que debutan con un cuadro de ictericia con valores de bilirrubina > de 22 mg/dl, o aquellos que ingresan con un cuadro compatible con sepsis biliar o colangitis.

En nuestro estudio, el 24,4% de los pacientes del grupo PY presentó sepsis biliar, mientras que en el grupo PG la sepsis biliar estuvo presente en el 15,6% de los pacientes. El 23,3% de los pacientes del grupo PY precisó de la colocación de una prótesis biliar previo a la cirugía, frente

al 18,9% en el grupo PG. En relación con la colocación de prótesis biliar, recogimos la bilirrubina de todos los pacientes previo a la intervención quirúrgica programada, hubieran tenido o no drenaje previo, siendo esta de media 3,46 mg/ dl en el grupo PY y 4,95 mg/ dl en el grupo PG.

En la tabla 17, se explican tanto la presencia de sepsis biliar como la colocación de prótesis biliar en ambos grupos de pacientes:

TABLA 17: Presencia de sepsis biliar y colocación de prótesis biliar en ambos grupos de pacientes (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P+/-
<u>SEPSIS BILIAR</u>			
-NO	68(75,6%)	76(84,4%)	0,192
-SI	22(24,4%)	14(15,6%)	
<u>PRÓTESIS BILIAR</u>			
-NO	69(76,7%)	73(81,1%)	0,584
-SI	21(23,3%)	17(18,9%)	
<u>BILIRRUBINA PRE-IQ</u>	3,46	4,95	
<u>NEOADYUVANCIA</u>			
-NO	90(100%)	86(95,6%)	0,121
-SI	0(0%)	4(4,4%)	

5. VARIABLES QUIRÚRGICAS:

Como hemos explicado anteriormente y como lo haremos en la discusión posteriormente, dentro de la reconstrucción, el tipo de anastomosis pancreática ha sido motivo de discusión y de estudio a la hora de evaluar la fístula pancreática para diferentes autores.

La fístula pancreática, es la principal causa de morbilidad después de una DPC. Diversos autores han descrito como un factor de riesgo de fístula pancreática la consistencia del parénquima pancreático.

En nuestro estudio, el 62,2% de los pacientes presentó páncreas duro en el grupo PY y el 62,2 % en el grupo PG. Más adelante, analizaremos si la existencia de páncreas blando o páncreas duro influye en la presencia de fístula pancreática en nuestro estudio.

Es sabido por todos los cirujanos, y en especial por aquellos que se dedican a la cirugía pancreática, que la DPC es una cirugía de alta complejidad técnica, que debe realizarse por cirujanos especializados y en unidades acreditadas para ello.

Por esa razón, en nuestro estudio hemos querido dividir los cirujanos que realizan la cirugía pancreática, en dos grupos según la experiencia. En el primer grupo, incluimos a los cirujanos

que llevan < 10 años de experiencia en cirugía pancreática y en el segundo grupo, a aquellos que llevan >10 años de experiencia.

Observamos que el 81,1% de las cirugías del grupo PY fue realizada por cirujanos de > 10 años de experiencia, mientras que este mismo grupo realizó un 67,8% de las cirugías dentro del grupo PG (p=0,048).

Otro aspecto importante a la hora de realizar una cirugía como es la DPC es la resección venosa, puesto que eso añade complejidad a la técnica. En nuestros datos, observamos que en el 95,6% de los pacientes del grupo PY y en el 88,9% del grupo PG no se realizó resección venosa durante el acto quirúrgico.

También se ha analizado en nuestro estudio la colocación o no de drenaje ambiente tras la realización de la DPC. En el 2,2% del grupo PY no se colocó drenaje ambiente tras la cirugía pancreática, y el 97,8% de los pacientes del grupo PY si tuvieron drenaje en el postoperatorio. Mientras que en el grupo PG, el 10% de los pacientes no llevaron drenaje en el postoperatorio frente al 90% de los pacientes que si lo llevaron.

En la tabla 18, podemos ver los datos de tipo de páncreas, experiencia del cirujano, resección venosa y presencia de drenaje ambiente en ambos grupos de pacientes:

TABLA 18: Consistencia del páncreas, experiencia del cirujano y resección venosa en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
<u>PÁNCREAS</u>			
-BLANDO	34(37,8%)	34(37,8%)	1,000
-DURO	56(62,2%)	56(62,2%)	
<u>CIRUJANO</u>			
-<10 AÑOS	17(18,9%)	29(32,2%)	0,048
->10 AÑOS	73(81,1%)	61(67,8%)	
<u>RESECCIÓN VENOSA</u>			
-NO	86(95,6%)	80(88,9%)	0,162
-SI	4(4,4%)	10(11,1%)	
<u>DRENAJE AMBIENTE</u>			
-NO	2(2,2%)	9(10%)	0,057
-SI	88(97,8%)	81(90%)	

6. VARIABLES POSTOPERATORIAS:

Tal y como hemos explicado previamente en nuestros objetivos, el objetivo principal de este estudio, es analizar si existen diferencias significativas en cuanto a la aparición de fístula pancreática y hemorragia postoperatoria en función del tipo de anastomosis realizada en el momento de la reconstrucción. Tras la realización de la DPC, todos nuestros pacientes son trasladados a CMI en el postoperatorio inmediato. La estancia media en CMI, fue de 9,22 días con una desviación estándar de 7,65. Y la estancia media en planta en nuestro estudio, fue de 9,74 días, con una desviación estándar de 10,22.

A. FÍSTULA PANCREÁTICA:

Es bien sabido que la fístula pancreática es la principal causa de morbilidad en el postoperatorio de pacientes a los que se les ha realizado una DPC. A su vez, la fístula pancreática se puede clasificar como ya sabemos en Grado A, B o C según la gravedad, la repercusión clínica y el tipo de procedimientos realizados para su tratamiento.

En nuestros pacientes, para objetivar la existencia o no de fístula pancreática, se realiza medición de amilasa en el drenaje a todos ellos en el 5º día postoperatorio de forma rutinaria.

Según nuestros datos, el 50% de los pacientes dentro del grupo PY presentó fístula pancreática, mientras que dentro del grupo PG este porcentaje fue del 22,2% ($p=0,0003$). Por lo tanto, según nuestros datos, el grupo PY presentó mayor porcentaje de fístula pancreática, estadísticamente significativo con respecto al grupo PG.

Dentro de la fístula pancreática existen diferentes grados. En nuestro estudio, el 35,6% de los pacientes del grupo PY presentó fístula grado C, frente al 11,1% en el grupo PG ($p= 0,0001$).

En la tabla 19, podemos ver la existencia o no de fístula pancreática en ambos grupos, así como el grado A, B o C en cada uno de ellos:

TABLA 19: Fístula pancreática y gravedad en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P+/-
<u>FÍSTULA PANCREÁTICA</u>			
-NO	45(50%)	70(50%)	0,0003
-SI	45(50%)	20(22,2%)	
<u>GRADO FÍSTULA</u>			
-GRADO A	12(13,3%)	9(10%)	0,001
-GRADO B	1(1,1%)	1(1,1%)	
-GRADO C	32(35,6%)	10(11,1%)	

Analizamos también los factores que se asocian a la aparición de fístula pancreática en nuestros pacientes mediante la realización de un análisis univariante.

El 40,9% de los hombres en nuestro estudio presentó fístula pancreática, frente al 24,5% de las mujeres, siendo esto estadísticamente significativo con una $p=0,042$.

El 36% de los pacientes con una edad <65 años presentó fístula pancreática, frente al 36,3% de los que tenían > 65 años ($p=1,000$).

Si hablamos de los antecedentes personales de nuestros pacientes, el 34,7% de los pacientes no fumadores presentó fístula pancreática frente al 37,6% de los que fumaban ($p=0,756$). El 35,5% de los pacientes que consumía alcohol de forma habitual presentó fístula pancreática, mientras que la fístula pancreática se presentó en el 36,4% de los pacientes que no consumían alcohol de forma habitual ($p=1,000$).

El 34% de los pacientes que no tenían como antecedente HTA, presentó fístula pancreática, frente al 39,2% de los que si tenían HTA confirmada ($p=0,529$). El 41,2% de los pacientes que presentó fístula pancreática, tenían como antecedente DLP, frente al 34,1% de los que no presentaban DLP entre sus antecedentes personales ($p=0,393$). El 25,7% de los pacientes que tenían DM, presentó fístula pancreática, frente a un 38,6% de los que no tenían DM como antecedente ($p=0,174$).

En cuanto al IMC, el 30,4% de los pacientes con un IMC > 30, presentó fístula pancreática, mientras que los que tenían un IMC < 30 presentaron un 36,9% de fístula pancreática ($p=0,646$). Si hablamos del riesgo ASA, el 32,5% de los pacientes con ASA II presentó fístula pancreática, frente al 39,8% de los pacientes que eran ASA III ($p=0,180$).

En la tabla 20, se reflejan todos estos datos:

TABLA 20: Asociación entre sexo, edad, antecedentes personales y ASA con fístula pancreática

	FÍSTULA PANCREÁTICA		P +/-
	NO	SI	
<u>SEXO</u>			
-Masculino	75(59,1%)	52(40,9%)	0,042
-Femenino	40(75,5%)	13(24,5%)	
<u>EDAD</u>			
-< 65 años	57(64%)	32(36%)	1,000
->65 años	58(63,7%)	33(36,3%)	
<u>TABACO</u>			
-NO	62(65,3%)	33(34,7%)	0,756
-SI	53(62,4%)	32(37,6%)	
<u>ALCOHOL</u>			
-NO	75(63,6%)	43(36,4%)	1,000
-SI	40(64,5%)	22(35,5%)	
<u>HTA</u>			
-NO	70(66%)	36(34%)	0,529
-SI	45(60,8%)	29(39,2%)	
<u>DLP</u>			
-NO	85(65,9%)	44(34,1%)	0,393
-SI	30(58,8%)	21(41,2%)	
<u>DM</u>			
-NO	89(61,4%)	56(38,6%)	0,174
-SI	26(74,3%)	9(25,7%)	
<u>IMC</u>			
-<30	99(63,1%)	58(36,9%)	0,646
->30	16(69,6%)	7(30,4%)	
<u>ASA</u>			
-I	2(100%)	0(0%)	0,180
-II	56(67,5%)	27(32,5%)	
-III	56(60,2%)	37(39,8)	
-IV	1(50%)	1(50%)	

En cuanto a las variables preoperatorias, observamos que los pacientes que presentaron fístula pancreática, tenían un valor medio de bilirrubina preoperatoria de 4,51 mg/dl (con una desviación estándar de 4,56), frente a un valor medio de bilirrubina de 3,94 mg/dl (con una desviación estándar de 5,18) en aquellos que no presentaron fístula pancreática.

El 34,2% de los pacientes portadores de prótesis biliar, presentó fístula pancreática, mientras que este porcentaje fue del 36,6% en el grupo que no tuvo prótesis biliar ($p=0,851$). Si hablamos de la sepsis preoperatoria, observamos que el 30,6% de los pacientes que presentó sepsis preoperatoria, tuvo fístula pancreática, mientras que la

fístula estuvo presente en el 37,5% de aquellos que no tuvieron un cuadro compatible con sepsis preoperatoria ($p=0,561$).

Analizamos también variables relacionadas con el acto quirúrgico. El 64,4% de los pacientes que presentó durante la cirugía un páncreas blando, tuvo fístula pancreática en el postoperatorio, mientras que la fístula pancreática estuvo presente en el 18,8% de los pacientes que presentaron un páncreas duro en el acto quirúrgico, siendo esto estadísticamente significativo con una $p=0,0002$. En cuanto a la experiencia del cirujano, observamos que aquellos cirujanos que tenían una experiencia de < 10 años en la cirugía pancreática, presentaron un 47,8% de fístula pancreática, mientras que el porcentaje de fístula pancreática, fue del 32,1% en aquellos cirujanos cuya experiencia en cirugía pancreática era >10 años (siendo estadísticamente significativo con una $p=0,042$). El 21,4% de los pacientes a los que se les realizó resección venosa durante la cirugía, presentó fístula pancreática, mientras que el porcentaje de fístula pancreática en aquellos a los que no se les realizó resección venosa fue del 37,3% ($p=0,385$).

En la tabla 21, podemos ver la asociación entre fístula pancreática y las variables preoperatorias e intraoperatorias explicadas previamente:

TABLA 21: Asociación de variables preoperatorias e intraoperatorias con fístula pancreática

	FÍSTULA PANCREÁTICA		P+/-
	NO	SI	
<u>BILIRRUBINA PREIQ</u>	3,94	4,50	
<u>DRENAJE BILIAR</u>			
-NO	90(63,4%)	52(36,6%)	0,851
-SI	25(21,7%)	13(34,2%)	
<u>SEPSIS BILIAR</u>			
-NO	90(62,5%)	54(37,5%)	0,561
-SI	25(69,4%)	11(30,6%)	
<u>PANCREAS</u>			
-BLANDO	24(35,3%)	44(64,7%)	0,0002
-DURO	91(81,3%)	21(18,8%)	
<u>CIRUJANO</u>			
-< 10 AÑOS	24(52,2%)	22(47,8%)	0,042
-> 10 AÑOS	91(67,9)	43(32,1%)	
<u>RESECCIÓN VENOSA</u>			
-NO	104(62,7%)	62(37,3%)	0,385
-SI	11(78,6%)	3(21,4%)	

Si hablamos de variables anatomopatológicas, observamos que el 38% de los pacientes cuyo resultado AP fue compatible con malignidad, tuvieron fístula pancreática, mientras que la fístula estuvo presente en el 28,9% de los pacientes cuya AP fue de

benignidad ($p=0,346$). En cuanto al tipo histológico, el 41,5% de los pacientes cuya AP fue compatible con colangiocarcinoma, presentó fístula pancreática, el 32,6% de los adenocarcinomas de cabeza de páncreas presentaron fístula pancreática, el 66,7% de los adenocarcinomas de duodeno y el 41,7 % de los ampulomas ($p=0,912$). Decidimos agrupar los tipos histológicos en dos grandes grupos según su agresividad y su pronóstico. En un primer grupo, incluimos a los pacientes con AP compatible con colangiocarcinoma, adenocarcinoma de cabeza de páncreas, adenocarcinoma de duodeno y ampuloma. Este grupo, consideramos que tenían mayor riesgo de progresión y peor pronóstico. Y en un segundo grupo, incluimos aquellos pacientes cuya AP fue compatible con benignidad, tumor neuroendocrino de páncreas, neoplasia papilar mucinosa intraductal con signos de degeneración (NPMI), GIST duodenales y metástasis pancreáticas de carcinoma de células claras. Este segundo grupo, lo asociamos a “un mejor pronóstico de forma general” que el anterior grupo. Con todo esto, observamos que la fístula pancreática, estuvo presente en el 28,3% de los pacientes cuyo resultado AP fue considerado de “mejor pronóstico”, mientras que el 40% de los pacientes cuyo resultado AP fue considerado de “peor pronóstico” presentó fístula pancreática ($p=0,141$).

En cuanto al estadio, la fístula pancreática estuvo presente en el 33,3% de los pacientes con estadio IA, en el 45,5% de los pacientes estadio IB, en el 29,2% de los pacientes estadio IIA, en el 31,4% de los estadios IIB y en el 65% de los pacientes estadio III ($p=0,332$). En el estadio, también decidimos agrupar a los pacientes en tres grupos. En un primer grupo, incluimos a los pacientes que presentaron un estadio más temprano, que fueron IA, IB, IIA y IIB. En un segundo grupo, incluimos a los pacientes con un estadio más avanzado, que fueron aquellos que presentaron un estadio III. Y por último, en un tercer grupo, incluimos a los pacientes que por algún motivo no tenían el estadio codificado.

El 34% de los pacientes que presentaron un estadio más temprano, (estadio IA, IB, IIA, IIB) presentó fístula pancreática, mientras que la fístula estuvo presente en el 65% de los pacientes con estadio más avanzado (estadio III). Además, la fístula estuvo presente en el 29,6% de los pacientes con un estadio no codificado. Todo ello fue estadísticamente significativo con una $p=0,015$.

El 44,9% de los pacientes que en la pieza de anatomía patológica presentó invasión vascular, presentó fístula pancreática, mientras que la fístula pancreática estuvo

presente en el 32,8% de los pacientes que no presentaban invasión vascular en la pieza AP ($p=0,163$). El 43% de los pacientes que en la pieza de anatomía patológica presentó invasión perineural, presentó fístula pancreática, mientras que la fístula pancreática estuvo presente en el 29,8% de los pacientes que no presentaban invasión perineural en la pieza de AP (siendo estadísticamente significativo con una $p=0,045$).

En la tabla 22, vemos reflejados los resultados de la asociación entre fístula pancreática y las diferentes variables anatomopatológicas:

TABLA 22: Asociación de diferentes variables anatomopatológicas con fístula pancreática

	FISTULA PANCREÁTICA		P +/-
	NO	SI	
AP			
-BENIGNO	27(71,1%)	11(28,9%)	0,346
-MALIGNO	88(62%)	54(38%)	
TIPO HISTOLOGICO			
-COLANGIOCARCINOMA	24(58,5%)	17(41,5%)	0,912
-ADENOCA PÁNCREAS	31(67,4%)	15(32,6%)	
-ADENOCA DUODENO	3(33,3%)	6(66,7%)	
-T. NEUROENDOCRINO	12(92,3%)	1(7,7%)	
-NMPI MALIGNIZADO	10(71,4%)	4(28,6%)	
-AMPULOMA	14(58,3%)	10(41,7%)	
-GIST DUODENAL	1(50%)	1(50%)	
-MTS PANCREÁTICA	2(50%)	2(50%)	
HISTOLOGÍA AGRUPADA			
-MEJOR PRONÓSTICO	43(71,7%)	17(28,3%)	0,141
-PEOR PRONÓSTICO	72(60%)	48(40%)	
ESTADIO			
-IA	6(66,7%)	3(33,3%)	0,332
-IB	12(54,5%)	10(45,5%)	
-IIA	17(70,8%)	7(29,2%)	
-IIB	35(68,6%)	16(31,4%)	
-III	7(35%)	13(65%)	
ESTADIO AGRUPADO			
-ESTADIO TEMPRANO	70(66%)	36(34%)	0,015
-ESTADIO AVANZADO	7(35%)	13(65%)	
-ESTADIO NO CODIFICADO	38(70,4%)	16(29,6%)	
INVASIÓN VASCULAR			
-NO	88(67,2%)	43(32,8%)	0,163
-SI	27(55,1%)	22(44,9%)	
INVASIÓN PERINEURAL			
-NO	66(70,2%)	28(29,8%)	0,045
-SI	49(57%)	37(43%)	

Tras realizar el análisis univariante, realizamos un análisis multivariante para saber cuáles de nuestras variables estudiadas se asocian a la aparición de fístula pancreática.

Tras realizar el análisis multivariante, observamos que la anastomosis pancreatoyeyunal ($p=0,0001$), el páncreas blando ($p=0,0002$), la experiencia del cirujano de <10 años ($p=0,039$) y el estadio tumoral agrupado ($p=0,054$), son factores de riesgo que influyen en la aparición de fístula pancreática.

Sin embargo, presentar DM como antecedente personal ($p=0,084$), el riesgo anestésico ASA ($p= 0,650$), el tipo histológico agrupado ($p=0,641$), la invasión vascular ($p=0,324$) y la invasión perineural ($p=0,131$), no son factores de riesgo que influyan en la aparición de fístula pancreática.

En la tabla 23, podemos ver los datos del análisis multivariante con el valor p, la OR (odds ratio) y el IC (intervalo de confianza):

TABLA 23: Análisis multivariante de los factores de riesgo de la fístula pancreática

	P +/-	OR	IC 95%
DM	0,084	0,350	0,12 - 1,15
RIESGO ASA	0,650	1,222	0,51 - 2,94
PÁNCREAS BLANDO	0,0002	11,222	4,70 - 26,79
EXPERIENCIA CIRUJANO >10 A	0,039	0,346	0,12 - 0,94
ANASTOMOSIS PY	0,0001	8,213	3,15 - 21,41
TIPO HISTOLÓGICO AGRUPADO	0,641	0,624	0,08 - 4,53
ESTADIO AGRUPADO	0,054	3,957	0,97 - 16,05
INVASIÓN VASCULAR	0,324	0,572	0,18 - 1,73
INVASIÓN PERINEURAL	0,131	2,348	0,77 - 7,09

B. HEMORRAGIA POSTOPERATORIA:

Como ya explicamos en la introducción, la hemorragia postoperatoria es una complicación con una alta morbilidad y es la causa más frecuente de mortalidad tras DPC. La anastomosis pancreatocóntérica (pancreaticoyeyunal y pancreatogástrica), es la localización de hemorragia más frecuente en los casos de hemorragia precoz (<24 horas).

La hemorragia postoperatoria se divide también en 3 grados, según la gravedad y los procedimientos diagnóstico-terapéuticos utilizados para su tratamiento.

En nuestro estudio, el 10% de los pacientes dentro del grupo PY presentó hemorragia postoperatoria, frente al 30% dentro del grupo PG (siendo estadísticamente significativo con una $p=0,001$). A su vez, si analizamos el grado de hemorragia postoperatoria observamos que, el 2,2% de los pacientes del grupo PY presentó hemorragia postoperatoria grado C, frente al 17,8% de los pacientes del grupo PG ($p=0,002$).

En la tabla 24, podemos ver la existencia o no de hemorragia postoperatoria en ambos grupos, así como el grado A, B o C en cada uno de ellos:

TABLA 24: Hemorragia postoperatoria y gravedad en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
HEMORRAGIA POST-IQ			
-NO	81(90%)	63(70%)	0,001
-SI	9(10%)	27(30%)	
GRADO DE HEMORRAGIA			
-GRADO A	1(1,1%)	3(3,3%)	0,002
-GRADO B	6(6,7%)	8(8,9%)	
-GRADO C	2(2,2%)	16(17,8%)	

Al igual que hemos hecho anteriormente con la fístula pancreática, analizamos también los factores que se asocian a la aparición de hemorragia postoperatoria en nuestros pacientes mediante la realización de un análisis univariante.

El 21,3% de los hombres en nuestro estudio, presentó hemorragia postoperatoria frente al 17% de las mujeres ($p=0,683$).

El 18% de los pacientes con una edad <65 años, presentó hemorragia postoperatoria, frente al 22% de los que tenían > 65 años ($p=0,578$).

Si hablamos de los antecedentes personales de nuestros pacientes, el 20% de los pacientes no fumadores, presentó hemorragia postoperatoria, frente al 20% de los que fumaban ($p=1,000$). El 22,6% de los pacientes que consumía alcohol de forma habitual, presentó hemorragia en el postoperatorio, mientras que la hemorragia postoperatoria, se presentó en el 18,6% de los pacientes que no consumían alcohol de forma habitual ($p=0,560$).

El 21,7% de los pacientes que no tenían como antecedente HTA, presentó hemorragia postoperatoria, frente al 17,6% de los que si tenían HTA confirmada ($p=0,572$). El 17,6% de los pacientes que presentó hemorragia postoperatoria, tenían como antecedente DLP, frente al 20,9% de los que no presentaban DLP entre sus antecedentes personales ($p=0,684$). El 8,6% de los pacientes con DM, presentó hemorragia durante el postoperatorio, mientras que el porcentaje de hemorragia en el grupo que no tenía como antecedente DM, fue del 22,8%, siendo estadísticamente significativo con una $p=0,043$.

En cuanto al IMC, el 13% de los pacientes con un IMC > 30, presentó hemorragia postoperatoria, mientras que los que tenían un IMC < 30, presentaron un 21% de hemorragia ($p=0,577$). Si hablamos del riesgo ASA, el 22,9% de los pacientes con ASA II presentó hemorragia postoperatoria, frente al 17,2% de los pacientes que eran ASA III ($p=0,732$).

En la tabla 25, se refleja la asociación entre edad, sexo y antecedentes personales con hemorragia postoperatoria:

TABLA 25: Asociación entre sexo, edad, antecedentes personales y ASA con hemorragia postoperatoria

	HEMORRAGIA POSTOPERATORIA		P +/-
	NO	SI	
<u>SEXO</u>			
-Masculino	100(78,7%)	27(21,3%)	0,683
-Femenino	44(83%)	9(17%)	
<u>EDAD</u>			
< 65 años	73(82%)	16(18%)	0,578
>65 años	71(78%)	20(22%)	
<u>TABACO</u>			
-NO	76(80%)	19(20%)	1,000
-SI	68(80%)	17(20%)	
<u>ALCOHOL</u>			
-NO	96(81,4%)	22(18,6%)	0,560
-SI	48(77,4%)	14(22,6%)	
<u>HTA</u>			
-NO	83(78,3%)	23(21,7%)	0,572
-SI	61(82,4%)	13(17,6%)	
<u>DLP</u>			
-NO	102(79,1%)	27(20,9%)	0,684
-SI	42(82,4%)	9(17,6%)	
<u>DM</u>			
-NO	112(77,2%)	33(22,8%)	0,043
-SI	32(91,4%)	3(8,6%)	
<u>IMC</u>			
<30	124(79%)	33(21%)	0,577
>30	20(87%)	3(13%)	
<u>ASA</u>			
-I	2(100%)	0(0%)	0,732
-II	64(77,1%)	19(22,9%)	
-III	77(82,8%)	16(17,2%)	
-IV	1(50%)	1(50%)	

En cuanto a las variables preoperatorias, observamos que los pacientes que presentaron hemorragia postoperatoria, tenían un valor medio de bilirrubina preoperatoria de 6,21 mg/dl (con una desviación estándar de 5,85), frente a un valor medio de bilirrubina de 3,62 mg/dl (con una desviación estándar de 4,59), en aquellos que no presentaron hemorragia postoperatoria.

El 18,4% de los pacientes portadores de prótesis biliar, presentó hemorragia postoperatoria, mientras que este porcentaje fue del 20,4% en el grupo que no tuvo prótesis biliar (p=1,000). Si hablamos de la sepsis preoperatoria, observamos que el 19,4% de los pacientes que presentó sepsis preoperatoria, tuvo hemorragia

postoperatoria, mientras que la hemorragia estuvo presente en el 20,1% de aquellos que no tuvieron un cuadro compatible con sepsis preoperatoria (p=1,000).

Analizamos también variables relacionadas con el acto quirúrgico. El 29,4% de los pacientes que presentó durante la cirugía un páncreas blando, tuvo hemorragia en el postoperatorio, mientras que la hemorragia estuvo presente en el 14,3% de los pacientes que presentaron un páncreas duro en el acto quirúrgico, siendo esto, estadísticamente significativo con una p=0,020. En cuanto a la experiencia del cirujano, observamos que aquellos cirujanos que tenían una experiencia de < 10 años en la cirugía pancreática, presentaron un 28,3% de hemorragia postoperatoria, mientras que el porcentaje de hemorragia fue del 17,2% en aquellos cirujanos cuya experiencia en cirugía pancreática era >10 años (p=0,134). El 14,3% de los pacientes a los que se les realizó resección venosa durante la cirugía, presentó hemorragia en el postoperatorio, mientras que el porcentaje de hemorragia en aquellos a los que no se les realizó resección venosa fue del 20,5% (p=0,739).

En la tabla 26, podemos ver la asociación entre hemorragia postoperatoria y las variables preoperatorias e intraoperatorias explicadas previamente:

TABLA 26: Asociación de variables preoperatorias e intraoperatorias con hemorragia postoperatoria

	HEMORRAGIA POSTOPERATORIA		P+/-
	NO	SI	
<u>BILIRRUBINA PREIQ</u>	3,62	6,21	
<u>DRENAJE BILIAR</u>			
-NO	113(79,6%)	29(20,4%)	1,000
-SI	31(81,6%)	7(18,4%)	
<u>SEPSIS BILIAR</u>			
-NO	115(79,9%)	29(20,1%)	1,000
-SI	29(80,6%)	7(19,4%)	
<u>PANCREAS</u>			
-BLANDO	48(70,6%)	20(29,4%)	0,020
-DURO	96(85,7%)	16(14,3%)	
<u>CIRUJANO</u>			
-< 10 AÑOS	33(71,7%)	13(28,3%)	0,134
-> 10 AÑOS	111(82,8%)	23(17,2%)	
<u>RESECCIÓN VENOSA</u>			
-NO	132(79,5%)	34(20,5%)	0,739
-SI	12(85,7%)	2(14,3%)	

Si hablamos de variables anatomopatológicas, observamos que el 20,4% de los pacientes cuyo resultado AP fue compatible con malignidad, tuvieron hemorragia

postoperatoria, mientras que la hemorragia estuvo presente en el 18,4% de los pacientes cuya AP fue de benignidad ($p=1,000$). En cuanto al tipo histológico, el 24,4% de los pacientes cuya AP fue compatible con colangiocarcinoma, presentó hemorragia postoperatoria, el 19,6% de los adenocarcinomas de cabeza de páncreas presentaron hemorragia, el 55,6% de los adenocarcinomas de duodeno y 8,3 % de los ampulomas (siendo esto, estadísticamente significativo con una $p=0,045$). Decidimos agrupar los tipos histológicos en dos grandes grupos según su agresividad y su pronóstico. En un primer grupo, incluimos a los pacientes con AP compatible con colangiocarcinoma, adenocarcinoma de cabeza de páncreas, adenocarcinoma de duodeno y ampuloma. Este grupo, consideramos que tenían mayor riesgo de progresión y peor pronóstico. Y en un segundo, incluimos aquellos pacientes cuya AP fue compatible con benignidad, tumor neuroendocrino de páncreas, neoplasia papilar mucinosa intraductal con signos de degeneración (NPMI), GIST duodenales y metástasis pancreáticas de carcinoma de células claras. Este segundo grupo, lo asociamos a “un mejor pronóstico de forma general” que el anterior grupo. Con todo esto, observamos que la hemorragia postoperatoria, estuvo presente en el 16,7% de los pacientes cuyo resultado AP fue considerado de “mejor pronóstico”, mientras que el 21,7% de los pacientes cuyo resultado AP fue considerado de “peor pronóstico”, presentó hemorragia en el postoperatorio ($p=0,554$).

En cuanto al estadio, la hemorragia postoperatoria estuvo presente en el 11,1% de los pacientes con estadio IA, en el 9,5% de los pacientes estadio IB, en el 20,8% de los pacientes estadio IIA, en el 17,6% de los estadios IIB y en el 40% de los pacientes estadio III, siendo estadísticamente significativo con una $p= 0,036$.

En el estadio, también decidimos agrupar a los pacientes en tres grupos. En un primer grupo, incluimos a los pacientes que presentaron un estadio más temprano, que fueron IA, IB, IIA y IIB. En un segundo grupo, incluimos a los pacientes con un estadio más avanzado, que fueron aquellos que presentaron un estadio III. Y por último, en un tercer grupo, incluimos a los pacientes que por algún motivo no tenían el estadio codificado.

El 16% de los pacientes que presentaron un estadio más temprano (estadio IA, IB, IIA, IIB), presentó hemorragia en el postoperatorio, mientras que la hemorragia estuvo presente en el 40% de los pacientes con estadio más avanzado (estadio III). Además, la

hemorragia estuvo presente en el 20,4% de los pacientes con un estadio no codificado. Todo ello fue estadísticamente significativo con una $p=0,049$.

El 18,4% de los pacientes que en la pieza de anatomía patológica presentó invasión vascular, presentó hemorragia postoperatoria, mientras que la hemorragia estuvo presente en el 20,6% de los pacientes que no presentaban invasión vascular en la pieza AP ($p=0,836$). El 22,1% de los pacientes que en la pieza de anatomía patológica presentó invasión perineural, presentó hemorragia postoperatoria, mientras que la hemorragia estuvo presente en el 18,1% de los pacientes que no presentaban invasión perineural en la pieza de AP ($p=0,577$).

En la tabla 27, vemos reflejados los resultados de la asociación entre hemorragia postoperatoria y las diferentes variables anatomopatológicas:

TABLA 27: Asociación de diferentes variables anatomopatológicas con hemorragia postoperatoria

	HEMORRAGIA POSTOPERATORIA		P +/-
	NO	SI	
AP			
-BENIGNO	31(81,6%)	7(18,4%)	1,000
-MALIGNO	113(79,6%)	29(20,4%)	
TIPO HISTOLOGICO			
-COLANGIOMIOMA	31(75,6%)	10(24,4%)	0,045
-ADENOCA PÁNCREAS	37(80,4%)	9(19,6%)	
-ADENOCA DUODENO	4(44,4%)	5(55,6%)	
-T. NEUROENDOCRINO	11(84,6%)	2(15,4%)	
-NMPI MALIGNIZADO	14(100%)	0(0%)	
-AMPULOMA	22(91,7%)	2(8,3%)	
-GIST DUODENAL	2(100%)	0(0%)	
-MTS PANCREÁTICA	3(75%)	1(20%)	
HISTOLOGÍA AGRUPADA			
-MEJOR PRONÓSTICO	50(83,3%)	10(16,7%)	0,554
-PEOR PRONÓSTICO	94(78,3%)	26(21,7%)	
ESTADIO			
-IA	8(88,9%)	1(11,1%)	0,036
-IB	20(90,9%)	2(9,1%)	
-IIA	19(79,2%)	5(20,8%)	
-IIB	42(82,4%)	9(17,6%)	
-III	12(60%)	8(40%)	
ESTADIO AGRUPADO			
-ESTADIO TEMPRANO	89(84%)	17(16%)	0,049
-ESTADIO AVANZADO	12(60%)	8(40%)	
-ESTADIO NO CODIFICADO	43(79,6%)	11(20,4%)	
INVASIÓN VASCULAR			
-NO	104(79,4%)	27(20,6%)	0,836
-SI	40(81,6%)	9(18,4%)	
INVASIÓN PERINEURAL			
-NO	77(81,9%)	17(18,1%)	0,577
-SI	67(77,9%)	19(22,1%)	

Tras realizar el análisis univariante, realizamos un análisis multivariante para saber cuáles de nuestras variables estudiadas se asocian a la aparición de hemorragia postoperatoria.

Tras realizar el análisis multivariante, observamos que la anastomosis pancreatogástrica ($p=0,001$), el páncreas blando ($p=0,014$), el tipo histológico agrupado ($p=0,012$) y el estadio tumoral agrupado ($p=0,030$), son factores de riesgo que influyen en la aparición de hemorragia postoperatoria.

Sin embargo, la experiencia del cirujano ($p=0,227$) y presentar DM como antecedente personal ($p=0,073$), no son factores de riesgo que influyan en la aparición de hemorragia en el postoperatorio.

En la tabla 28, podemos ver los datos del análisis multivariante con el valor p, la OR (odds ratio) y el IC (intervalo de confianza):

TABLA 28: Análisis multivariante de los factores de riesgo de la hemorragia postoperatoria

	P +/-	OR	IC 95%
DM	0,073	0,292	0,07 - 1,11
PÁNCREAS BLANDO	0,014	2,987	1,24 - 7,17
EXPERIENCIA CIRUJANO > 10A	0,227	0,578	0,23 - 1,40
ANATOMOSIS PY	0,001	0,185	0,07 - 0,47
TIPO HISTOLÓGICO AGRUPADO	0,012	8,149	1,54 - 42,1
ESTADIO AGRUPADO	0,030	6,337	1,20 - 33,4

C. RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO:

Tal y como ya explicamos en la introducción, el retraso del vaciamiento gástrico, es una de las complicaciones más frecuentes (19-57%) después de la cirugía pancreática y está asociado a una prolongación significativa de la estancia hospitalaria, costes y empeoramiento de la calidad de vida postoperatoria.

También podemos clasificar el retraso del vaciamiento gástrico en 3 grados según la repercusión y la duración de este en, grado A, B o C.

En nuestro estudio, el 50% de los pacientes del grupo PY, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que este porcentaje fue del 38,9% en el grupo PG ($p=0,177$).

Si hablamos del grado, hemos observado que el 31,1% de los pacientes del grupo PY, presentó un retraso del vaciamiento gástrico grado A, mientras que este porcentaje fue del 30% dentro del grupo PG ($p=0,103$).

Según nuestros datos, en nuestra serie no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al retraso del vaciamiento gástrico ni en cuanto a la gravedad de este entre el grupo PY y el grupo PG.

En la tabla 29, podemos ver la existencia o no de retraso del vaciamiento gástrico en ambos grupos, así como el grado A, B o C en cada uno de ellos:

TABLA 29: Retraso vaciamiento gástrico y gravedad en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
<u>RETRASO VACIAMIENTO</u>			
-NO	45(50%)	55(61,1%)	0,177
-SI	45(50%)	35(38,9%)	
<u>GRADO RGV</u>			
-GRADO A	28(31,1%)	27(30%)	0,103
-GRADO B	17(18,9%)	7(7,8%)	
-GRADO C	0(0%)	1(1,1%)	

Al igual que hemos hecho anteriormente tanto con la fístula pancreática como con la hemorragia postoperatoria, analizamos también los factores que se asocian a la aparición de retraso en el vaciamiento gástrico en nuestros pacientes mediante la realización de un análisis univariante.

El 46,5% de los hombres en nuestro estudio presentó retraso en el vaciamiento gástrico, frente al 39,6% de las mujeres ($p=0,416$).

El 48,3% de los pacientes con una edad <65 años, presentó retraso del vaciamiento gástrico, frente al 40,7% de los que tenían > 65 años ($p=0,368$).

Si hablamos de los antecedentes personales de nuestros pacientes, el 45,3% de los pacientes no fumadores, presentó retraso del vaciamiento gástrico, frente al 43,5% de los que fumaban ($p=0,881$). El 46,8% de los pacientes que consumía alcohol de forma habitual, presentó RVG, mientras que el retraso del vaciamiento gástrico se presentó en el 43,2% de los pacientes que no consumían alcohol de forma habitual ($p=0,752$).

El 46,2% de los pacientes que no tenían como antecedente HTA, presentó retraso del vaciamiento gástrico, frente al 41,9% de los que si tenían HTA confirmada ($p=0,648$). El 47,1% de los pacientes que presentó retraso del vaciamiento gástrico, tenían como antecedente DLP, frente al 43,4% de los que no presentaban DLP entre sus antecedentes personales ($p=0,740$). El 37,1% de los pacientes con DM, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el porcentaje de RVG en el grupo que no tenía como antecedente DM fue del 46,2% ($p=0,351$).

En cuanto al IMC, el 47,8% de los pacientes con un IMC > 30, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que los que tenían un IMC < 30, presentaron un 43,9% de RVG ($p=0,823$). Si hablamos del riesgo ASA, el 44,6% de los pacientes con ASA II presentó retraso del vaciamiento gástrico, frente al 45,2% de los pacientes que eran ASA III ($p=0,736$).

En la tabla 30, podemos ver los datos de la asociación entre RVG y edad, sexo y antecedentes personales:

TABLA 30: Asociación entre sexo, edad, antecedentes personales y ASA con retraso del vaciamiento gástrico

	RETRASO VACIAMIENTO GASTRICO		P +/-
	NO	SI	
<u>SEXO</u>			
-Masculino	68(53,5%)	59(46,5%)	0,416
-Femenino	32(60,4%)	21(39,6%)	
<u>EDAD</u>			
< 65 años	46(51,7%)	43(48,3%)	0,368
>65 años	54(59,3%)	37(40,7%)	
<u>TABACO</u>			
-NO	52(54,7%)	43(45,3%)	0,881
-SI	48(56,5%)	37(43,5%)	
<u>ALCOHOL</u>			
-NO	67(56,8%)	51(43,2%)	0,752
-SI	33(53,2%)	29(46,8%)	
<u>HTA</u>			
-NO	57(53,8%)	49(46,2%)	0,648
-SI	43(58,1%)	31(41,9%)	
<u>DLP</u>			
-NO	73(56,6%)	56(43,4%)	0,740
-SI	27(52,9%)	24(47,1%)	
<u>DM</u>			
-NO	78(53,8%)	67(46,2%)	0,351
-SI	22(62,9%)	13(37,1%)	
<u>IMC</u>			
<30	88(56,1%)	69(43,9%)	0,823
>30	12(52,2%)	11(47,8%)	
<u>ASA</u>			
-I	1(50%)	1(50%)	0,736
-II	46(55,4%)	37(44,6%)	
-III	51(54,8%)	42(45,2%)	
-IV	2(100%)	0(0%)	

En cuanto a las variables preoperatorias, observamos que los pacientes que presentaron retraso del vaciamiento gástrico, tenían un valor medio de bilirrubina preoperatoria de 4,52 mg/dl (con una desviación estándar de 4,61), frente a un valor medio de bilirrubina de 3,84 mg/dl (con una desviación estándar de 5,22), en aquellos que no presentaron retraso del vaciamiento gástrico.

El 47,4% de los pacientes portadores de prótesis biliar, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que este porcentaje fue del 43,7% en el grupo que no tuvo prótesis biliar ($p=0,716$). Si hablamos de la sepsis preoperatoria, observamos que

el 44,4% de los pacientes que presentó sepsis preoperatoria, tuvo retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el RVG estuvo presente en el 44,4% de aquellos que no tuvieron un cuadro compatible con sepsis preoperatoria ($p=1,000$).

Analizamos también variables relacionadas con el acto quirúrgico. El 76,5% de los pacientes que presentó durante la cirugía un páncreas blando, tuvo retraso del vaciamiento gástrico en el postoperatorio, mientras que el RVG estuvo presente en el 25% de los pacientes que presentaron un páncreas duro en el acto quirúrgico, siendo esto, estadísticamente significativo con una $p=0,0003$. En cuanto a la experiencia del cirujano, observamos que aquellos cirujanos que tenían una experiencia de < 10 años en la cirugía pancreática, presentaron un 58,7% de retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el porcentaje de RVG fue del 39,6% en aquellos cirujanos cuya experiencia en cirugía pancreática era >10 años (siendo estadísticamente significativo con una $p=0,027$). El 42,9% de los pacientes a los que se les realizó resección venosa durante la cirugía, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el porcentaje de RVG en aquellos a los que no se les realizó resección venosa fue del 44,6% ($p=1,000$).

En la tabla 31, podemos ver la asociación entre retraso del vaciamiento gástrico y las variables preoperatorias e intraoperatorias explicadas previamente:

TABLA 31: Asociación de variables preoperatorias e intraoperatorias con retraso del vaciamiento gástrico

	RETRASO VACIAMIENTO GÁSTRICO		P+/-
	NO	SI	
<u>BILIRRUBINA PREIQ</u>	3,84	4,52	
<u>DRENAJE BILIAR</u>			
-NO	80(56,3%)	62(43,7%)	0,716
-SI	20(52,6%)	18(47,4%)	
<u>SEPSIS BILIAR</u>			
-NO	80(55,6%)	64(44,4%)	1,000
-SI	20(55,6%)	16(44,4%)	
<u>PANCREAS</u>			
-BLANDO	16(23,5%)	52(76,5%)	0,0003
-DURO	84(75%)	28(25%)	
<u>CIRUJANO</u>			
-< 10 AÑOS	19(41,3%)	27(58,7%)	0,027
-> 10 AÑOS	81(60,4%)	53(39,6%)	
<u>RESECCIÓN VENOSA</u>			
-NO	92(55,4%)	74(44,6%)	1,000
-SI	8(57,1%)	6(42,9%)	

Si hablamos de variables anatomopatológicas, observamos que el 46,5% de los pacientes cuyo resultado AP fue compatible con malignidad, tuvieron retraso del vaciamiento gástrico en el postoperatorio, mientras que este estuvo presente en el 36,8% de los pacientes cuya AP fue de benignidad ($p=0,359$). En cuanto al tipo histológico, el 51,2% de los pacientes cuya AP fue compatible con colangiocarcinoma, presentó retraso del vaciamiento gástrico, el 41,3% de los adenocarcinomas de cabeza de páncreas presentaron RVG, el 55,6% de los adenocarcinomas de duodeno y 45,8 % de los ampulomas ($p=0,524$). Decidimos agrupar los tipos histológicos en dos grandes grupos según su agresividad y su pronóstico. En un primer grupo, incluimos a los pacientes con AP compatible con colangiocarcinoma, adenocarcinoma de cabeza de páncreas, adenocarcinoma de duodeno y ampuloma. Este grupo, consideramos que tenían mayor riesgo de progresión y peor pronóstico. Y en un segundo, incluimos aquellos pacientes cuya AP fue compatible con benignidad, tumor neuroendocrino de páncreas, neoplasia papilar mucinosa intraductal con signos de degeneración (NPMI), GIST duodenales y metástasis pancreáticas de carcinoma de células claras. Este segundo grupo, lo asociamos a “un mejor pronóstico de forma general” que el anterior grupo. Con todo esto, observamos que el retraso del vaciamiento gástrico en el postoperatorio, estuvo presente en el 40% de los pacientes cuyo resultado AP fue

considerado de “mejor pronóstico”, mientras que el 46,7% de los pacientes cuyo resultado AP fue considerado de “peor pronóstico”, presentó retraso del vaciamiento gástrico ($p=0,429$).

En cuanto al estadio, el retraso del vaciamiento gástrico, estuvo presente en el 55,6% de los pacientes con estadio IA, en el 45,5% de los pacientes estadio IB, en el 37,5% de los pacientes estadio IIA, en el 37,3% de los estadios IIB y en 70% de los pacientes estadio III ($p=0,545$).

En el estadio, también decidimos agrupar los pacientes en tres grupos. En un primer grupo, incluimos a los pacientes que presentaron un estadio más temprano, que fueron IA, IB, IIA y IIB. Y en un segundo grupo, incluimos a los pacientes con un estadio más avanzado, que fueron aquellos que presentaron un estadio III. Y por último, en un tercer grupo, incluimos a los pacientes que por algún motivo no tenían el estadio codificado.

El 40,6% de los pacientes que presentaron un estadio más temprano (estadio IA, IB, IIA, IIB), presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el RVG estuvo presente en el 70% de los pacientes con estadio más avanzado (estadio III). Además, el RVG, estuvo presente en el 42,6% de los pacientes con un estadio no codificado. Todo ello, fue estadísticamente significativo con una $p=0,050$.

El 44,9% de los pacientes que en la pieza de anatomía patológica presentó invasión vascular, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el RVG estuvo presente en el 44,3% de los pacientes que no presentaban invasión vascular en la pieza AP ($p=1,000$). El 46,5% de los pacientes que en la pieza de anatomía patológica presentó invasión perineural, presentó retraso del vaciamiento gástrico, mientras que el RVG, estuvo presente en el 42,6% de los pacientes que no presentaban invasión perineural en la pieza de AP ($p=0,653$).

En la tabla 32, vemos reflejados los resultados de la asociación entre hemorragia postoperatoria y las diferentes variables anatomopatológicas:

TABLA 32: Asociación de diferentes variables anatomopatológicas con retraso del vaciamiento gástrico

	RETRASO VACIAMIENTO GÁSTRICO		P +/-
	NO	SI	
AP			
-BENIGNO	24(63,2%)	14(36,8%)	0,359
-MALIGNO	76(53,5%)	66(46,5%)	
TIPO HISTOLOGICO			
-COLANGIOCARCINOMA	20(48,8%)	21(51,2%)	0,524
-ADENOCA PÁNCREAS	27(58,7%)	19(41,3%)	
-ADENOCA DUODENO	4(44,4%)	5(55,6%)	
-T. NEUROENDOCRINO	9(69,2%)	4(30,8%)	
-NMPI MALIGNIZADO	9(64,3%)	5(35,7%)	
-AMPULOMA	13(54,2%)	11(45,8%)	
-GIST DUODENAL	0(0%)	2(100%)	
-MTS PANCREÁTICA	1(25%)	3(75%)	
HISTOLOGÍA AGRUPADA			
-MEJOR PRONÓSTICO	36(60%)	24(40%)	0,429
-PEOR PRONÓSTICO	64(53,3%)	56(46,7%)	
ESTADIO			
-IA	4(44,4%)	5(55,6%)	0,545
-IB	12(54,5%)	10(45,5%)	
-IIA	15(62,5%)	9(37,5%)	
-IIB	32(62,7%)	19(37,3%)	
-III	6(30%)	14(70%)	
ESTADIO AGRUPADO			
-ESTADIO TEMPRANO	63(59,4%)	43(40,6%)	0,050
-ESTADIO AVANZADO	6(30%)	14(70%)	
-ESTADIO NO CODIFICADO	31(57,4%)	23(42,6%)	
INVASIÓN VASCULAR			
-NO	73(55,7%)	58(44,3%)	1,000
-SI	27(55,1%)	22(44,9%)	
INVASIÓN PERINEURAL			
-NO	54(57,4%)	40(42,6%)	0,653
-SI	46(53,5%)	40(46,5%)	

Tras realizar el análisis univariante, realizamos un análisis multivariante para saber cuáles de nuestras variables estudiadas se asocian a la aparición de retraso del vaciamiento gástrico.

Tras realizar el análisis multivariante, observamos que la anastomosis pancreatoyeyunal ($p=0,035$), el páncreas blando ($p=0,0002$), y el tipo histológico agrupado ($p=0,053$), son factores de riesgo que influyen en la aparición de retraso del vaciamiento gástrico.

Sin embargo, la experiencia del cirujano ($p=0,079$) no es un factor de riesgo que influya en la aparición de RVG.

En la tabla 33, podemos ver los datos del análisis multivariante con el valor p , la OR (odds ratio) y el IC (intervalo de confianza):

TABLA 33: Análisis multivariante de los factores de riesgo del retraso del vaciamiento gástrico

	P +/-	OR	IC 95%
PÁNCREAS BLANDO	0,0002	9,703	4,58 - 20,5
EXPERIENCIA CIRUJANO >10 A	0,079	0,467	0,19 - 1,09
ANASTOMOSIS PY	0,035	2,222	1,05 - 4-66
ESTADIO AGRUPADO	0,053	3,429	0,98 - 11,9

D. FÍSTULA BILIAR:

La fístula biliar tras el consenso del ISGLS (2010), se define como la concentración sérica de bilirrubina en el líquido de drenaje > 3 veces la concentración sérica de bilirrubina en > 3 día PO, o bien como la necesidad de intervención radiológica o reintervención como resultado de colecciones biliares o peritonitis.

La incidencia es < 5% y en la mayoría de los casos son bien toleradas y presentan buena evolución con tratamiento conservador y drenaje.

Según nuestros datos, el 4,4% de los pacientes presentó fístula biliar en el grupo PY, frente el 5,6% de los pacientes en el grupo PG.

Con estos datos, podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y además la incidencia de fístula biliar en nuestros datos, es similar a la publicada por otros autores como explicaremos en la discusión.

En la tabla 34, podemos ver la existencia de fístula biliar en ambos grupos:

TABLA 34: Fístula biliar en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
<u>FÍSTULA BILIAR</u>			
-NO	86(95,6%)	85(94,4%)	1,000
-SI	4(4,4%)	5(5,6%)	

E. OTRAS COMPLICACIONES:

Además de las complicaciones habituales de la cirugía pancreática, como son la fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria, el retraso del vaciamiento gástrico y la fístula biliar, hemos analizado también el Clavien Dindo que presentaron nuestros

pacientes en ambos grupos, puesto que en la mayoría de las ocasiones la aparición de una complicación postoperatoria, lleva consigo la aparición de otras complicaciones que hacen que el postoperatorio de estos pacientes sea tórpido y lento.

En la tabla 35, hacemos un breve repaso de la clasificación de Clavien Dindo:

TABLA 35: Clasificación de Clavien y Dindo

GRADO		DEFINICIÓN
I		Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera reintervención a cielo abierto ni endoscópica. Se considera el incluir el uso de soluciones electrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapias. Incluye infección superficial tratada en la cama del paciente.
II		Se requiere tratamiento farmacológico diferente a los anteriores. Uso de transfusiones sanguíneas, hemoderivados y nutrición parenteral.
III		Requiere reintervención quirúrgica radiológica o endoscópica.
	A	Sin anestesia general
	B	Con anestesia general
IV		Complicaciones que amenazan la vida del paciente y requieren tratamiento en cuidados intermedios o intensivos.
	A	Disfunción orgánica única (incluye diálisis).
	B	Disfunción orgánica múltiple.
V		Muerte del paciente

En nuestro estudio, dentro del grupo PY el 46,7% presentó Clavien Dindo II, el 11,1% Clavien Dindo III a, el 13,3% Clavien Dindo III b, el 24,4% Clavien Dindo IV a, el 3,3% Clavien Dindo IV b y el 1,1% Clavien Dindo V. Mientras que en el grupo PG, el 55,6% de los pacientes presentó Clavien Dindo II, el 8,9% Clavien Dindo III a, el 17,8% Clavien Dindo III b, el 11,1% Clavien Dindo IV a, el 3,3% Clavien Dindo IV b y el 3,3% Clavien Dindo V.

En la tabla 36, tenemos el Clavien Dindo de ambos grupos:

TABLA 36: Clasificación de Clavien Dindo en ambos grupos (PY vs PG)

CLAVIEN DINDO	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
II	42(46,7%)	50(55,6%)	0,221
III			
- A	10(11,1%)	8(8,9%)	
- B	12(13,3%)	16(17,8%)	
IV			
-A	22(24,4%)	10(11,1%)	
-B	3(3,3%)	3(3,3%)	
V	1(1,1%)	3(3,3%)	

Como consecuencia de la aparición de complicaciones derivadas de la cirugía pancreática, está la necesidad de realizar una reintervención quirúrgica. Como ya hemos explicado con anterioridad, la fístula pancreática y la hemorragia postoperatoria son las complicaciones más frecuentes y con una mayor morbimortalidad tras la cirugía pancreática. Se clasifican en grados, siendo el grado C el de mayor gravedad y el que va a requerir en un alto porcentaje de casos de una reintervención quirúrgica.

Por lo tanto, hemos analizado el porcentaje de reintervención quirúrgica y la causa de la misma en ambos grupos de pacientes.

El 41,1% de los pacientes del grupo PY, requirió una reintervención quirúrgica, mientras que este porcentaje fue del 20% en el grupo PG ($p=0,003$).

Dentro del grupo PY, en el 36,7% de los pacientes, la reintervención quirúrgica fue por peritonitis secundaria a fístula pancreática y en el 4,4% por fístula biliar. Sin embargo, en el grupo PG, la reintervención quirúrgica fue en el 12,2% de los pacientes por peritonitis secundaria a fístula pancreática y en el 7,8% por hemorragia postoperatoria abdominal. Analizando estos datos, observamos que también existe una diferencia estadísticamente significativa entre la causa de la reintervención ($p=0,0001$), siendo la peritonitis por fístula pancreática, la causa más frecuente de reintervención quirúrgica en el grupo PY y la hemorragia postoperatoria en el grupo PG.

Se ha analizado también el porcentaje de reingreso tras el alta hospitalaria y la causa de este. En el grupo PY, el 11,1% de los pacientes, requirió reingreso tras el alta y en el grupo PG este porcentaje fue del 12,2%. Entre las causas del reingreso, observamos que en el grupo PY, en el 4,4% de los casos, fue por fiebre sin foco y en el 3,3% de los casos fue por fiebre por infección de herida quirúrgica. Dentro del grupo PG, en el

6,7% de los casos la causa del reingreso fue por fiebre sin foco y en el 4,4% por fiebre por neumonía.

En la tabla 37, se explica el porcentaje de reintervención quirúrgica y de reingreso, así como las causas de ambas en nuestros dos grupos de pacientes:

TABLA 37: Reintervención quirúrgica, reingreso y causas de ambas en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
<u>RE-IQ</u>			
-NO	53(58,9%)	72(80%)	0,003
-SI	37(41,1%)	18(20%)	
<u>CAUSA RE-IQ</u>			0,0001
-FÍSTULA PANCREÁTICA	33(36,7%)	11(12,2%)	
-FISTULA BILIAR	4(4,4%)	0(0%)	
-HEMORRAGIA POST-IQ	0(0%)	7(7,8%)	
<u>REINGRESO</u>			1,000
-NO	80(88,9%)	79(87,8%)	
-SI	10(11,1%)	11(12,2%)	
<u>CAUSA REINGRESO</u>			0,135
-FIEBRE SIN FOCO	4(4,4%)	6(6,7%)	
-FIEBRE POR ITU	2(2,2%)	0(0%)	
-FIEBRE POR NEUMONÍA	0(0%)	4(4,4%)	
-FIEBRE POR ABSCESO	1(1,1%)	0(0%)	
-FIEBRE POR INF. HQ	3(3,3%)	1(1,1%)	

7. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS:

En cuanto al resultado de la pieza en el estudio AP, en el 81,1% de los pacientes la pieza AP presentó malignidad dentro del grupo PY, mientras que en el grupo PG, este porcentaje fue del 76,7%. En cuanto al tipo histológico, dentro del grupo PY, el más frecuente fue el adenocarcinoma de páncreas con un 27,8% de los casos, seguido del colangiocarcinoma con un 20%, mientras que dentro del grupo PG, el más frecuente fue el colangiocarcinoma con un 25,6% de los casos, seguido del adenocarcinoma de páncreas en un 23,3% de los pacientes.

Dentro del estudio anatomopatológico, además del tipo histológico, se han recogido también como variables, la presencia o ausencia tanto de invasión vascular como perineural. Se decidió recoger estas variables, puesto que la presencia tanto de invasión vascular como perineural en el resultado definitivo de una pieza AP de cirugía pancreática, influye en la supervivencia a largo plazo, en la supervivencia libre de enfermedad y en la aparición de recidivas tanto a distancia como a nivel local.

El 36,7% de los pacientes dentro del grupo PY, presentó invasión vascular en la pieza AP y el 50% invasión perineural, mientras que en el grupo PG, el 17,8% presentó invasión vascular y el 45,6% invasión perineural. Observamos que, en la invasión vascular existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con una $p=0,007$. Sin embargo, en la variable invasión perineural no se observan diferencias entre ambos grupos ($p=0,655$).

En la tabla 38, se pueden ver reflejadas todas las variables anatomopatológicas estudiadas:

TABLA 38: Variables anatomopatológicas en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
AP			
-BENIGNO	17(18,9%)	21(23,3%)	0,584
-MALIGNO	73(81,1%)	69(76,7%)	
TIPO HISTOLOGICO			
-COLANGIOCARCINOMA	18(20%)	23(25,6%)	0,652
-ADENOCA PÁNCREAS	25(27,8%)	21(23,3%)	
-ADENOCA DUODENO	5(5,6%)	4(4,4%)	
-T. NEUROENDOCRINO	7(7,8%)	6(6,7%)	
-NMPI MALIGNIZADO	9(10%)	5(5,6%)	
-AMPULOMA	14(15,6%)	10(11,1%)	
-GIST DUODENAL	1(1,1%)	1(1,1%)	
-MTS PANCREÁTICA	2(2,2%)	2(2,2%)	
INVASIÓN VASCULAR			
-NO	57(63,3%)	74(82,2%)	0,007
-SI	33(36,7%)	16(17,8%)	
INVASIÓN PERINEURAL			
-NO	45(50%)	49(54,4%)	0,655
-SI	45(50%)	41(45,6%)	

8. VARIABLES PRONÓSTICAS A LARGO PLAZO:

A pesar de que la cirugía pancreática R0 es el único tratamiento curativo para los pacientes que presentan lesión maligna en la cabeza de páncreas, en un porcentaje elevado es necesario un tratamiento complementario con QT adyuvante.

En nuestro estudio, el 49,4% de los pacientes dentro del grupo PY, recibió tratamiento complementario con QT tras la cirugía R0 de páncreas, mientras que este porcentaje fue del 47,7% dentro del grupo PG.

Se analizó también el porcentaje de recidiva en ambos grupos de pacientes y la localización de esta. Dentro del grupo PY, el 44,4% de los pacientes presentó recidiva tras la cirugía pancreática, siendo la localización más frecuente el hígado en un 20,2% de los casos, seguido

de recidiva a nivel locorregional en un 13,5% de los casos. Dentro del grupo PG, el 24,4% de los pacientes presentó recidiva, siendo las localizaciones más frecuentes el hígado y la recidiva locorregional, ambas con un 11,6% de los casos. Observamos que entre ambos grupos de pacientes, existen diferencias estadísticamente significativas en la variable recidiva ($p=0,011$). Esta diferencia en la recidiva entre ambos grupos de pacientes podría explicarse porque la anastomosis PG, viene realizándose en los últimos años y por tanto este grupo de pacientes ha tenido menor tiempo de evolución de la enfermedad en comparación con el grupo PY.

En la tabla 39, podemos ver lo explicado de lo dicho anteriormente en cuanto a QT adyuvante, recidiva y lugar de recidiva:

TABLA 39: QT adyuvante, recidiva y lugar de recidiva en ambos grupos (PY vs PG)

	PY(N=90)	PG(N=90)	P +/-
<u>QT ADYUVANTE</u>			
-NO	45(50,6%)	45(52,3%)	0,880
-SI	44(49,4%)	41(47,7%)	
<u>RECIDIVA</u>			
-NO	49(54,4%)	64(71,1%)	0,011
-SI	40(44,4%)	22(24,4%)	
<u>LUGAR DE RECIDIVA</u>			
-LOCOREGIONAL	12(13,5%)	10(11,6%)	0,043
-HÍGADO	18(20,2%)	10(11,6%)	
-PULMÓN	9(10,1%)	2(2,3%)	
-PERITONEAL	1(1,1%)	0(0%)	

Aunque nuestro estudio es fundamentalmente quirúrgico, y su objetivo principal se centra en el análisis de las complicaciones postoperatorias en función del tipo de anastomosis realizada (pancreatoyeyunal versus pancreatogástrica), decidimos estudiar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global (SG) se definió como el número de meses desde la intervención quirúrgica hasta el exitus o hasta el final del seguimiento, mientras que la supervivencia libre de enfermedad (SLE), fue definida como el número de meses desde la intervención quirúrgica hasta la recidiva o hasta el final del seguimiento.

Así pues, del total de los 180 pacientes (N=180), a los que se les realizó DPC de forma programada, el 78,8% (N=142) presentó un resultado maligno en la pieza de AP. También, calculamos la mortalidad postoperatoria en nuestra serie. La mortalidad postoperatoria, se definió como aquella que ocurre en los 30 primeros días del postoperatorio. En nuestro estudio, la mortalidad postoperatoria fue del 2,2% (N=4). Con todo esto, de los 180 pacientes incluidos en nuestro estudio, si excluimos a los que tuvieron una AP benigna y a los que

fallecieron en el postoperatorio inmediato, tenemos un total 138 pacientes para el cálculo de la supervivencia global (SG).

De este modo, en nuestro estudio, de forma global la mediana de supervivencia fue de 53 meses con un rango intercuartílico de 17,56. El 94% de los pacientes estaba vivo a los 12 meses, el 85,5% a los 24 meses, el 80,7% a los 36 meses y el 52% a los 60 meses.

En la figura 14, podemos observar la supervivencia global en nuestro estudio:

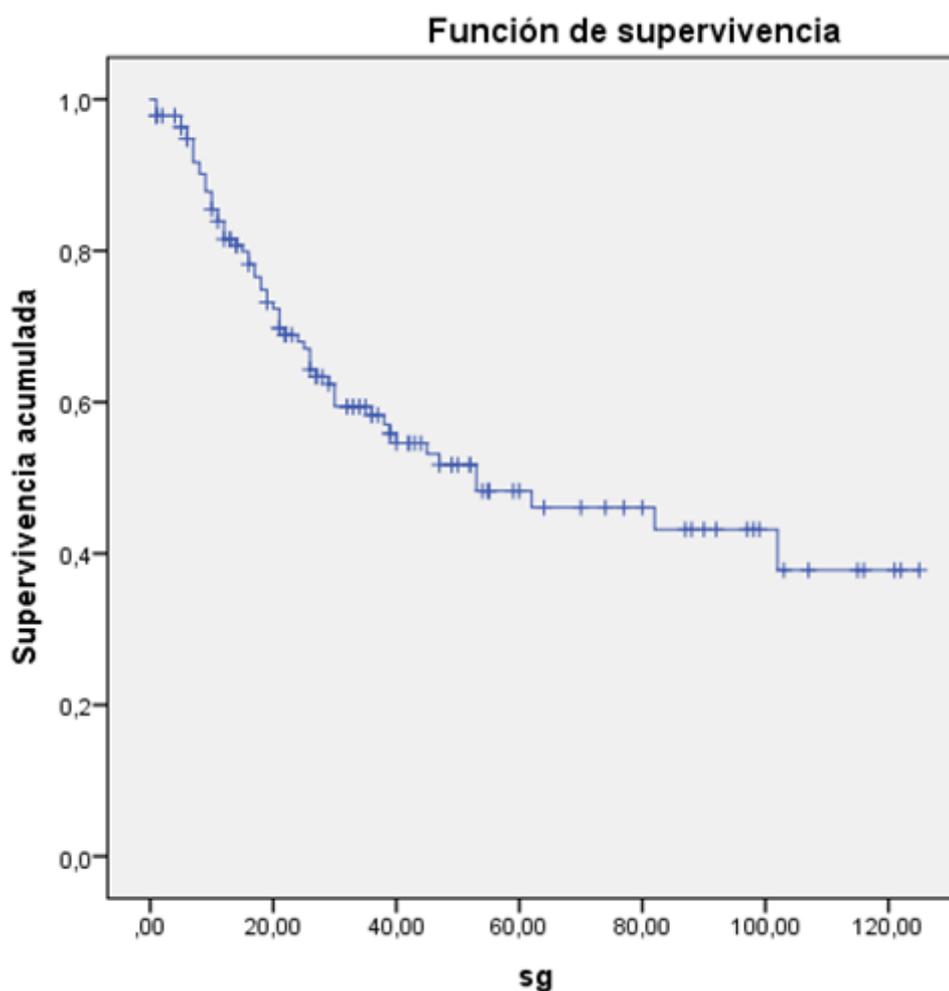


FIGURA 14: Supervivencia global (SG) de los pacientes intervenidos por cáncer de páncreas en el Hospital Universitario Donostia (2011-2019).

Tras el estudio de la SG, decidimos estudiar la supervivencia en los 4 tipos histológicos más frecuentes. Del total de 138 pacientes, 40 tuvieron una AP compatible con colangiocarcinoma, 44 con adenocarcinoma de cabeza de páncreas, 24 con adenocarcinoma de ampolla de Vater y 13 con tumor neuroendocrino.

Dentro del grupo de los colangiocarcinomas (N=40), el 76,9% de los pacientes estaba vivo a los 12 meses y el 57,3% a los 24 meses.

En el adenocarcinoma de cabeza de páncreas (N=44), la mediana de supervivencia fue de 26 meses. El 73,7% de los pacientes, estaba vivo a los 12 meses, el 52,7% a los 24 meses y el 30% a los 36 meses.

En el grupo de adenocarcinoma de ampolla de Vater (N=24), la mediana de supervivencia fue de 45 meses. El 81% de los pacientes, estaba vivo a los 12 meses.

Y por último, en el grupo de los tumores neuroendocrinos (n=13), la mediana de supervivencia fue de 102 meses. El 90% de los pacientes, estaba vivo a los 12 meses.

En la figura 15, podemos observar la supervivencia global (SG), en los 4 tipos histológicos malignos más frecuentes en nuestro estudio:

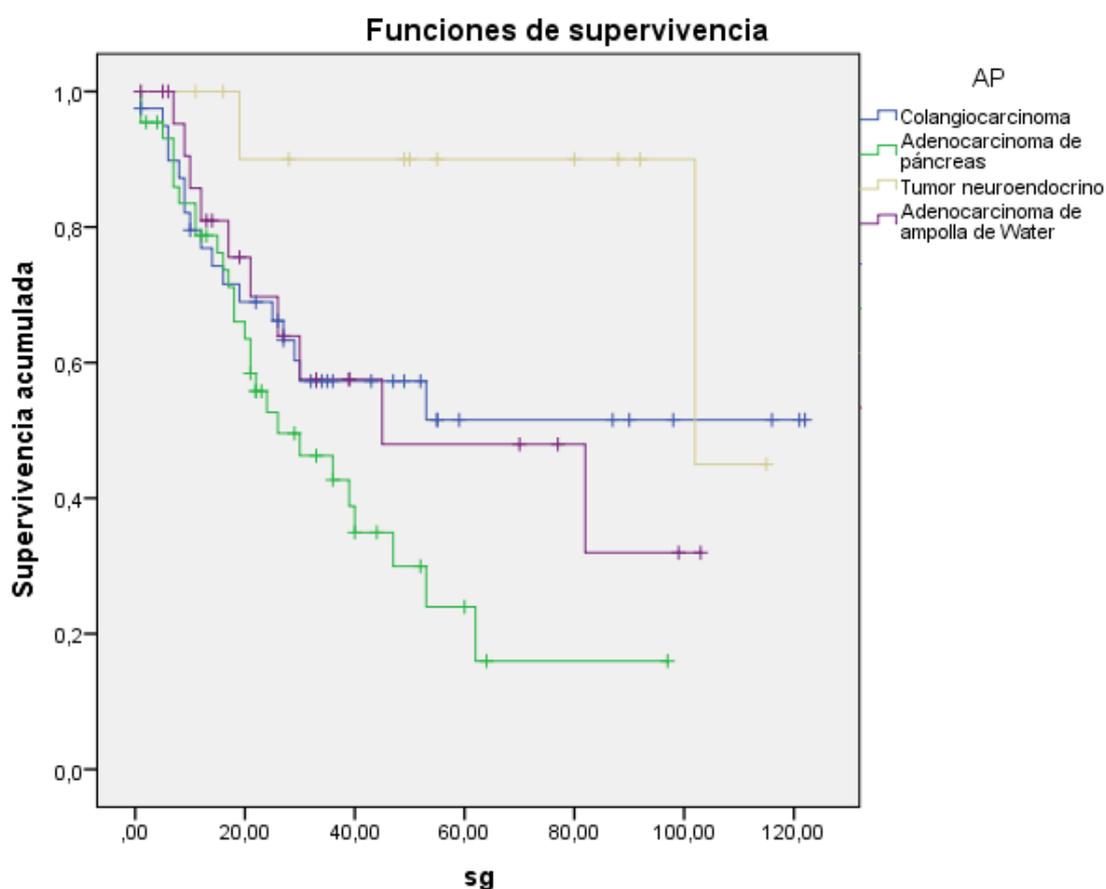


FIGURA 15: Supervivencia global (SG) según los cuatro tipos histológicos más frecuentes en nuestro estudio: colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, tumor neuroendocrino y adenocarcinoma de ampolla de Water.

Y por último, decidimos analizar si la fístula pancreática, influía en la supervivencia global en nuestro estudio. En el grupo de pacientes que no presentó fístula pancreática en el postoperatorio, la mediana de supervivencia fue de 82 meses con un rango intercuartílico de 26,8.

Sin embargo, en el grupo que presentó fístula pancreática, esta fue de 26 meses con un rango intercuartílico de 5,18, siendo todo ello, estadísticamente significativo con una $p < 0,015$.

En la figura 16, podemos observar la supervivencia global en función de si el paciente presentó o no, fístula pancreática en el postoperatorio:

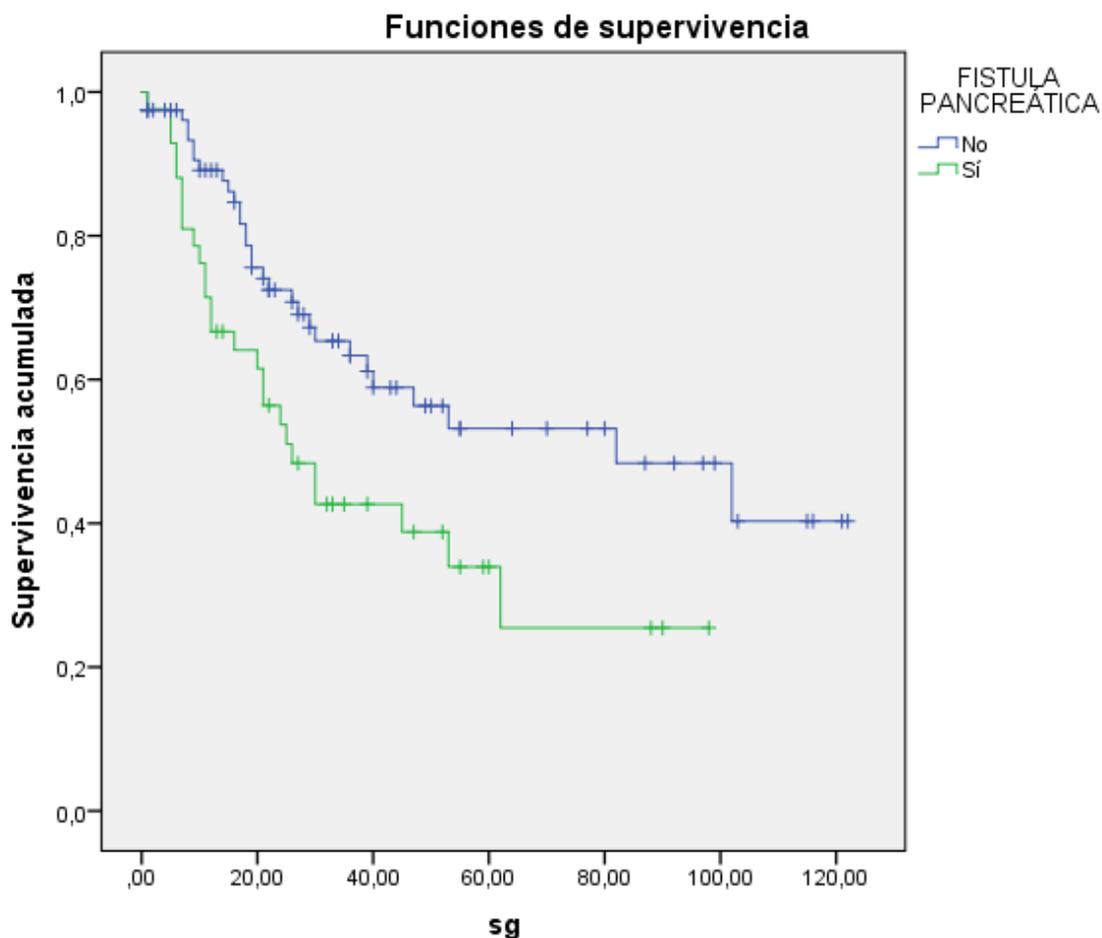


FIGURA 16: Supervivencia global de los pacientes operados por cáncer de páncreas en función de la presencia o no de fístula pancreática en el postoperatorio.

También decidimos analizar la supervivencia libre de enfermedad en nuestro estudio. Del total de 138 pacientes incluidos (N=138) para el estudio de la SLE, a los 12 meses, el 69,3% estaba libre de enfermedad. A los 24 meses, la SLE fue del 54%, mientras que a los 36 meses fue del 40%.

En la figura 17, podemos observar la SLE de forma global en nuestro estudio:

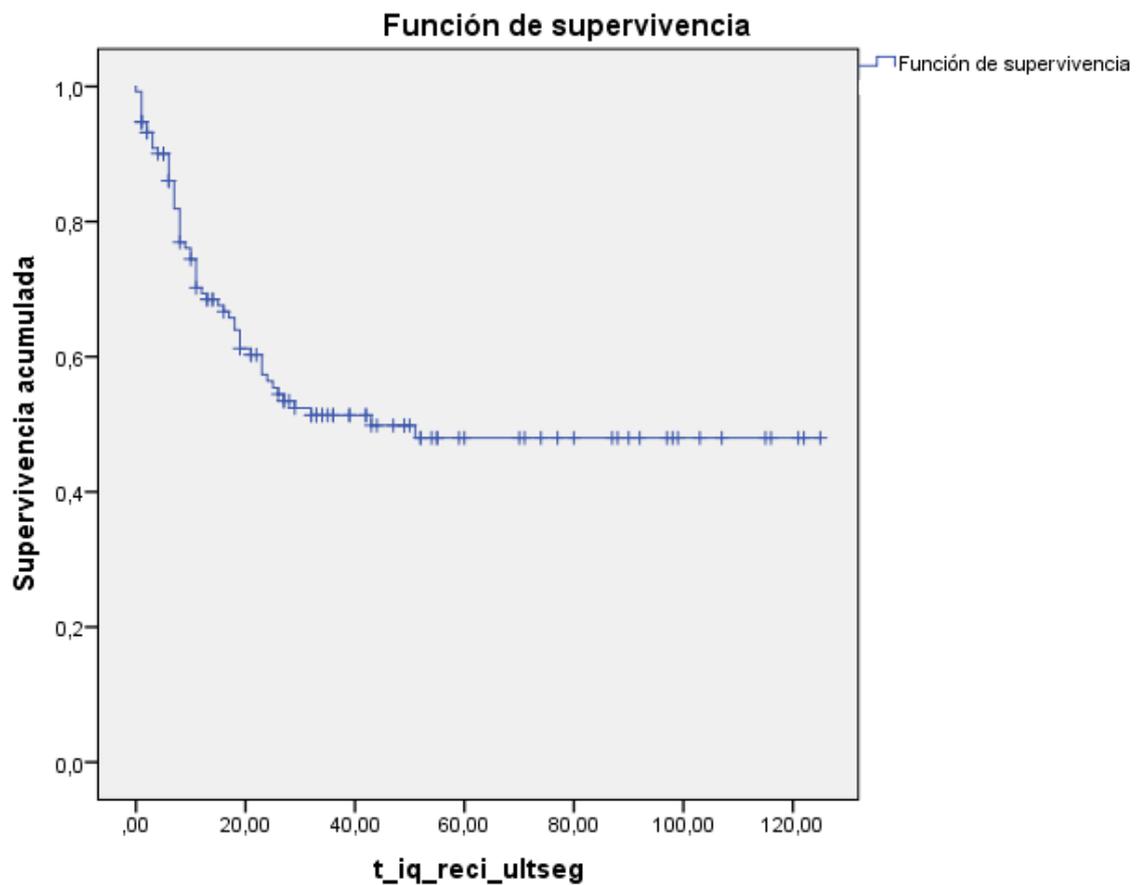


FIGURA 17: Imagen de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en nuestro estudio

También quisimos analizar, si la aparición de fístula pancreática en el postoperatorio, influía en la SLE. Para ello, decidimos ajustar la presencia de fístula pancreática en función de si la anatomía patológica, fue de mejor o peor pronóstico. Observamos, que entre ambos grupos de pacientes (los que presentaron fístula pancreática versus los que no presentaron fístula pancreática) no existían diferencias en la SLE.

En la figura 18, podemos observar la SLE en función de la presencia o no de fístula pancreática, ajustada según el pronóstico anatomopatológico:

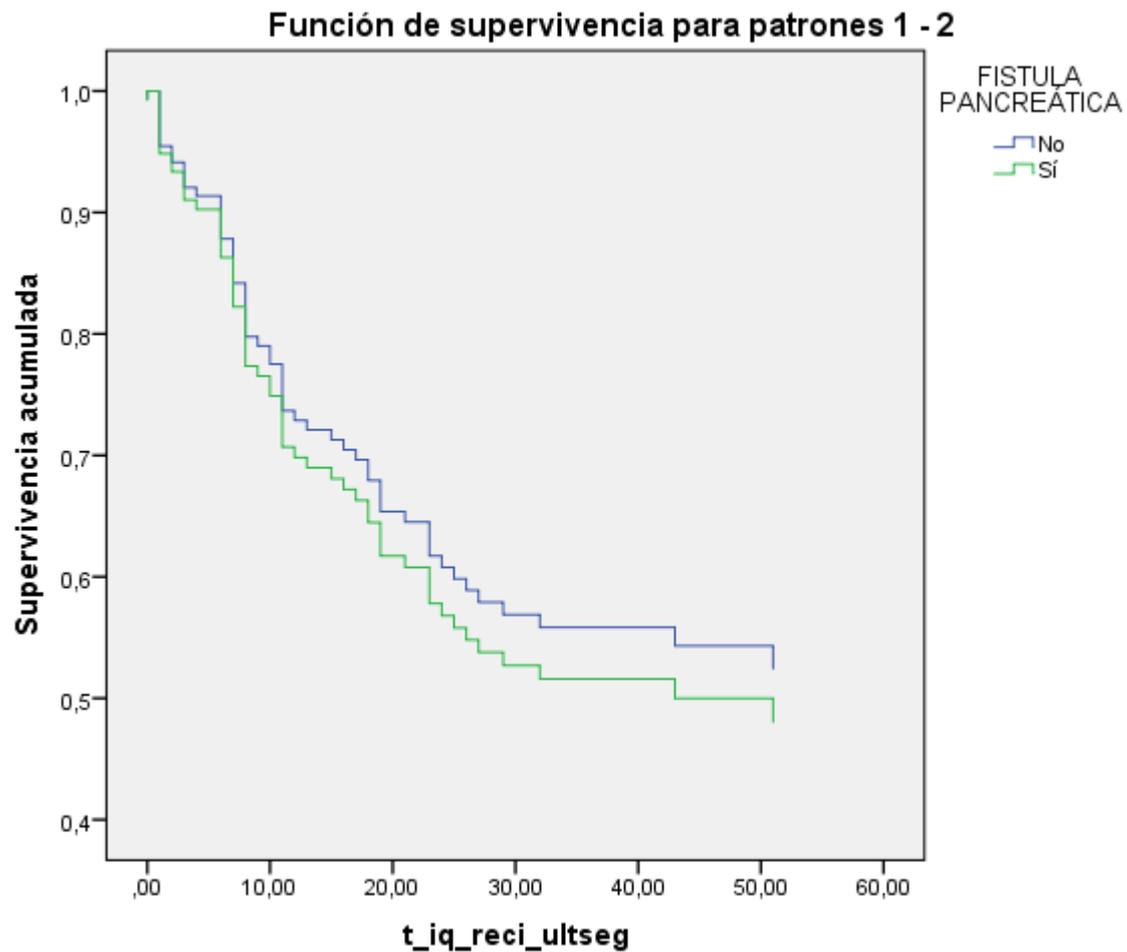


FIGURA 18: Imagen de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en función de si el paciente presentó o no fístula pancreática en el postoperatorio, ajustada al pronóstico según la anatomía patológica

Para terminar, quisimos también analizar si tras la realización de una DPC, los pacientes presentaban en el tiempo, insuficiencia pancreática endocrina o exocrina. A los 2 años de haber realizado la cirugía programada (DPC), el 67,8% de nuestros pacientes tomaba Kreon® o enzimas pancreáticas de forma habitual, mientras que el 20,6% de los pacientes precisaba de insulina para ajuste de las glucemias.

DISCUSIÓN

Como ya hemos explicado previamente, la DPC es una cirugía con una alta complejidad técnica, que requiere ser realizada en centros de referencia en cirugía hepatobiliopancreática y por cirujanos especializados. La mortalidad oscila alrededor del 5%, pero la morbilidad llega a alcanzar porcentajes en torno al 30-65%⁶⁹. Este rango tan amplio en cuanto a la morbilidad, puede explicarse por la heterogeneidad de los diferentes estudios y ensayos clínicos, por los diferentes tamaños muestrales y por los diferentes rangos de las variables estudiadas en cada uno de ellos.

La dehiscencia de anastomosis, en especial la pancreatoentérica, es la principal causa de morbilidad tras la realización de una DPC. El porcentaje de fístula pancreática, oscila alrededor de un 2-30% según diversos autores⁴⁸. A la hora de realizar la anastomosis pancreatoentérica, se han descrito dos técnicas fundamentales: la pancreatoyeyunostomía y la pancreatogastrostomía. A su vez, dentro de cada uno de estos dos grupos hay diferentes modalidades técnicas según el equipo quirúrgico que las realiza.

La pancreatoyeyunostomía, ha sido durante mucho tiempo la técnica más utilizada en la reconstrucción tras una DPC. Hostani et al⁸², demostraron que la anastomosis ducto-mucosa reducía el riesgo de fístula pancreática. Más tarde Poon et al⁸³, confirmaron que la anastomosis ducto-mucosa era una técnica segura.

Por otra parte, se demostró que la pancreatogastrostomía era una técnica factible en el año 1934. Pero es en el año 1946, cuando Waugh y Claggett⁷⁶, describen el primer caso de anastomosis pancreatogástrica en un paciente. Desde entonces, la realización de esta técnica ha ido ganando auge con el tiempo.

Desde hace más de una década, se han realizado numerosos ensayos clínicos aleatorizados^{94,95,96,101,105,110} comparando ambas técnicas quirúrgicas, con el objetivo de ver si la fístula pancreática, tenía más prevalencia y gravedad al realizar un tipo u otro tipo de anastomosis, con unos resultados controvertidos según las series.

Tras analizar nuestros datos, observamos que, en nuestra serie de forma global, el 70,6% eran varones y el 29,4% eran mujeres, con una edad media de 63,06 años, con una desviación estándar de 10. Estos resultados en relación a variables demográficas, son comparables con lo revisado en la literatura^{93,94,95}.

En nuestro estudio, los pacientes se dividieron en dos grupos con el mismo número de pacientes en cada uno de ellos. En primer lugar, quisimos establecer si ambos grupos eran

comparables entre sí, y para ello estudiamos si existía homogeneidad en las variables epidemiológicas, factores de riesgo y pruebas diagnósticas realizadas.

Observamos que entre ambos grupos (PY vs PG), no existían diferencias en cuanto al sexo, edad media, riesgo ASA, tabaquismo y antecedentes personales de HTA, DLP y DM.

Llama la atención que el porcentaje de consumo de alcohol de forma habitual, es del 42,2% en el grupo PG, frente al 26,7% en el grupo PY, con una $p=0,028$ y por tanto estadísticamente significativo. Esta diferencia entre ambos grupos, podría explicarse porque la sociedad consume alcohol de forma habitual cada vez con más frecuencia, y por ello podría estar más presente en el grupo PG, que es la anastomosis que viene realizándose en los últimos 4-5 años. Esta explicación es una opinión subjetiva y no está basada en ningún dato objetivo, ni se ha encontrado nada descrito previamente en la literatura.

En cuanto al IMC, observamos que en nuestros pacientes, la media es de $26,03 \text{ kg/m}^2$ de forma global, siendo de $25,96 \text{ kg/m}^2$ en el grupo PY y de $26,08 \text{ kg/m}^2$ en el grupo PG. Si lo comparamos con la literatura, observamos que en nuestros pacientes el IMC está ligeramente por encima de lo publicado en algunos ensayos clínicos donde la media se sitúa entre 21-25^{94,95}.

Al analizar en nuestro estudio las pruebas diagnósticas realizadas, observamos que existía homogeneidad entre ambos grupos en la realización de TC abdominal y Ecoendoscopia previa a la cirugía.

Sin embargo, observamos que en el 83,3% de los pacientes del grupo PY, se realizó RM preoperatoria frente al 37,8% del grupo PG, con una $p=0,0001$, siendo estadísticamente significativo. Esta diferencia en la realización de la RM entre ambos grupos, se debe probablemente a que nuestro grupo ha realizado la anastomosis PG en los últimos 5 años, coincidiendo por tanto con la mejora en la resolución de los TC abdominal, lo que podría explicar que cada vez sea menos necesario realizar RM para confirmar el diagnóstico de un tumor de páncreas, debido a que en los últimos años, se realizan TC abdominal con cortes más finos y con una mayor resolución. Esta diferencia en la realización de la RM, se podría explicar también, por la instauración del protocolo de ictericia indolora a estudio en nuestro hospital (Anexo I), en el que cuando el paciente presenta una bilirrubina total $> 3 \text{ /mg dl}$, se activa dicho protocolo y se realiza un TC abdominal trifásico en un plazo de 24-48 horas. Este protocolo es aplicable a toda la red sanitaria de Gipuzkoa, y puede ser activado por cualquier hospital comarcal o por cualquier centro de salud. Señalar también que todos los pacientes con un cuadro de ictericia indolora a estudio, son presentados en un Comité Multidisciplinar

de Tumores, formado por oncólogos, radiólogos, cirujanos hepáticos, digestólogos y enfermeras, donde se toman decisiones de forma consensuada e individualizada para cada paciente.

Si hablamos de la biopsia preoperatoria, observamos que también existen diferencias entre ambos grupos. El 13,3% de los pacientes del grupo PY presentaron biopsia preoperatoria frente al 28,9% en el grupo PG ($p=0,0017$). Esta diferencia significativa entre ambos grupos podría deberse o bien, al *concepto de tumor de páncreas borderline* o bien a la *mejora de las técnicas de imagen*. Si hablamos del *concepto de tumor de páncreas borderline*, hay que tener en cuenta que anteriormente, muchos de los pacientes con diagnóstico de lesión en cabeza de páncreas, eran considerados irresecables, pero hoy en día gracias a los avances en la QT neoadyuvante en el cáncer de páncreas, se ha conseguido que un porcentaje de estos pacientes pueda ser rescatado tras la QT. Esto explicaría que en el grupo PG (anastomosis que se ha realizado en los últimos 5 años), haya más pacientes con biopsia preoperatoria, la cual es necesaria para poder administrar una QT neoadyuvante. Esta diferencia en cuanto a la biopsia preoperatoria, en ambos grupos de pacientes, también se podría explicar por la *mejora de las técnicas de imagen*, puesto que al ser pruebas cada vez más precisas y diagnosticar tumores cada vez de menor tamaño, puede ser necesario realizar una biopsia bien por CPRE o bien por Ecoendoscopia, para confirmar o descartar malignidad cuando hay dudas diagnósticas en las pruebas de imagen.

En cuanto a la bilirrubina preoperatoria en nuestros pacientes, observamos que el grupo PY, presentó una bilirrubina media de 3,46 mg/dl, mientras que en el grupo PG fue de 4,95 mg/dl. Si comparamos nuestros datos con los publicados por otros grupos, observamos que en el ensayo clínico publicado por Nakeeb et al⁸⁴, los niveles de bilirrubina fueron de 4,4 mg /dl para el grupo PY y de 2,7 mg / dl para el grupo PG. Aunque los niveles entre el grupo de Nakeeb⁸⁴ y nuestro grupo no difieren en mucho, cabe destacar que, el grupo de Nakeeb⁸⁴, realiza colocación de drenaje biliar cuando el paciente presenta una bilirrubina total > 10 mg /dl, mientras que en nuestro grupo se realiza cuando la bilirrubina se encuentra con valores por encima de 20 mg /dl.

En el análisis sobre el drenaje biliar preoperatorio y la presencia de sepsis biliar entre ambos grupos, observamos que en nuestro estudio existe homogeneidad en las dos variables entre ambos grupos (PY vs PG). Sin embargo, si lo comparamos con la literatura, observamos que en nuestra serie el 21,1% de los pacientes en global, precisó de la colocación de drenaje biliar (23,3% en el grupo PY y 18,9% en el grupo PG), mientras que en otros grupos el porcentaje

publicado en la literatura oscila entre el 40-60%^{84,95,96,97}. Esta diferencia entre otros grupos^{84,95,96,97}, y nuestros datos, podría explicarse por la existencia de un protocolo de ictericia indolora a estudio en nuestra OSI Donostialdea. Se trata de un protocolo para toda la primaria y hospitales comarcales de la red sanitaria de Gipuzkoa, en el que, cuando un paciente acude por un cuadro de ictericia indolora a estudio, con unos valores de bilirrubina por encima de 3 mg /dl, se contacta con la unidad de cirugía hepatobiliopancreática del Hospital Donostia y se solicita un TC abdominal trifásico que se realiza en un plazo máximo de 48 horas. Si en el resultado del TC abdominal, el paciente presenta una lesión sospechosa de malignidad potencialmente resecable, se le programa la cirugía (DPC) en un plazo de 7-10 días. Esto podría explicar porque no es necesario realizar tantos drenajes biliares en nuestros pacientes, puesto que al programar la cirugía en un plazo de 7-10 días, los valores de bilirrubina no llegan a superar los 20 mg /dl.

Podemos ver un esquema de este protocolo en el Anexo I (página 169).

Por otra parte, esta diferencia en cuanto a la colocación de drenaje biliar, puede explicarse porque algunos grupos como el de Nakeeb⁸⁴, lo realizan cuando los valores de bilirrubina se encuentran por encima de 10 mg /dl, mientras que en nuestro grupo se realiza como hemos dicho previamente con bilirrubina > 20 mg /dl. En el resto de los ensayos clínicos y metaanálisis revisados^{95,96,97,101}, no se describe por encima de que valor de bilirrubina se realiza drenaje de la vía biliar.

Con todo esto, tras analizar las variables epidemiológicas, factores de riesgo y pruebas diagnósticas preoperatorias realizadas, podemos concluir que excepto en alguna variable, existe homogeneidad entre ambos grupos y por tanto son comparables.

Al analizar las variables intraoperatorias en nuestro estudio, el 37,8% de los pacientes presentaron páncreas “blando” y el 62,2% de los pacientes páncreas “duro”. Al revisar la literatura, observamos que el porcentaje de páncreas duro oscila entre el 40-60% en los ensayos clínicos y estudios retrospectivos analizados^{85,86,87}. Hay que tener en cuenta, que la división entre “páncreas blando” y “páncreas duro”, es dependiente de cada cirujano y es una valoración subjetiva. Un mismo páncreas valorado por dos cirujanos diferentes, puede ser clasificado de una forma u otra. En la gran mayoría de ensayos clínicos revisados, los autores clasifican la textura del páncreas en blando o duro, pero Grendar et al⁸⁸, hacen una división más exhaustiva y la clasifican en 5 grupos: muy blando, blando, medio, duro y muy duro.

Además, se ha descrito en múltiples estudios^{52,89,90}, que la textura pancreática, es un factor predictivo del riesgo de aparición de fistula pancreática en el postoperatorio. Es Longmire⁹¹ en

1984, el primero que propone el páncreas blando como un factor de riesgo en el desarrollo de fístula pancreática. Aunque la presencia de un páncreas blando es el factor de riesgo usado con más frecuencia en la aparición de fístula pancreática tras una DPC, como ya hemos dicho previamente, es un parámetro subjetivo y los términos “blando” y “duro” no están bien definidos. Por todo ello, numerosas guías, recomiendan realizar una valoración histopatológica del remanente pancreático de forma intraoperatoria^{92,93}.

Así pues, surge el estudio RECOPANC⁹⁴ publicado en febrero de 2021 por Timme et al⁹⁴, donde se analiza el grado de fibrosis pancreática usando la tinción hematoxilina-eosina. Más adelante analizaremos de forma más precisa los resultados de este estudio⁹⁴.

Al analizar en nuestra serie el porcentaje de pacientes que necesitan resección venosa durante la cirugía, observamos que, de forma global, el 7,75% de los pacientes precisó de la realización de la misma (4,4% en el grupo PY frente al 11,1% en el grupo PG). Si comparamos nuestros resultados con lo publicado en la literatura, observamos que en algunos ensayos clínicos, como el de Topalet al ⁹⁵, o el de Figueras et al⁹⁶, el porcentaje de resección venosa es más elevado, y oscila alrededor del 17-20%. Esta diferencia en cuanto a la resección venosa, puede explicarse por el *concepto de tumor de páncreas borderline*. Se define como tumor de páncreas borderline, aquel tumor que no presenta criterios de reseccabilidad por afectación vascular (arterial y/o venosa), pero que tras la administración de QT neoadyuvante, puede convertirse en un tumor potencialmente reseccable. Hoy en día, los avances en los nuevos tratamientos quimioterápicos han permitido que un porcentaje de estos pacientes, terminen siendo reseccables, pero muchos de ellos requerirán de la realización de resecciones venosas y/o arteriales para conseguir una cirugía R0.

Sin embargo, aunque los ensayos clínicos de Topal et al ⁹⁵, y el de Figueras et al ⁹⁶, muestren un porcentaje de resección venosa entre el 17-20%, no especifican ni el porcentaje de pacientes con diagnóstico de tumor de páncreas borderline, ni el porcentaje de pacientes que recibió QT neoadyuvante, lo cual nos ayudaría a explicar ese porcentaje de resecciones venosas. Otra explicación a este porcentaje de resecciones venosas, podría ser que ambos grupos realicen cirugías de alta complejidad técnica, y que para poder conseguir una R0, requieran de amplias resecciones vasculares y posterior reconstrucción, aunque en ninguno de los dos ensayos clínicos se explica detalladamente. Cabe destacar que Figueras et al⁹⁶, publican un porcentaje entre un 3-5% de resecciones arteriales, lo cual puede ir más a favor de que su grupo realice cirugías más extensas, que requieran resecciones vasculares complejas.

En nuestra serie, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de tumor de páncreas borderline posteriormente rescatado fue del 2,5%, coincidiendo con lo publicado por Nakeeb et al⁸⁴. Además, en nuestro estudio, el 2,5% de los pacientes recibió QT neoadyuvante, lo cual es similar a los resultados del ensayo clínico RECOPANC publicado en 2016 por Keck et al⁹⁷, donde aproximadamente un 3% de los pacientes recibió tratamiento neoadyuvante.

La colocación de drenaje ambiente tras la realización de una DPC, también es motivo de estudio por numerosos grupos. En nuestro estudio, aproximadamente el 94% de los pacientes tuvo drenaje tras la cirugía (97,8% en el grupo PY, frente al 90% en el grupo PG). Estos datos, coinciden con lo publicado en la literatura^{95,96,97}, en donde un 90-95% de los pacientes fue portador de drenaje en el postoperatorio. Parece que claro que la mayoría de los autores^{95,96,97}, optan por la colocación de drenajes de ambiente, puesto que, en caso de aparición de fístula pancreática en el postoperatorio, ayudarán a su manejo, sobre todo en aquellos pacientes con fístula Grado A. Más controvertido que si dejar drenaje ambiente o no, es el número de drenajes a colocar y el tipo de los mismos. En nuestro centro, se coloca de forma habitual un solo drenaje tipo aspirativo (Jackson Pratt). Sin embargo, algunos autores como Topal et al⁹⁵, colocan 1, 2 o 3 drenajes y en su ensayo especifican, además, si estos drenajes son abiertos, cerrados con aspiración o cerrados sin aspiración.

Otro aspecto que nos pareció importante analizar, fue recoger la experiencia del cirujano a la hora de realizar cirugía pancreática (DPC); puesto que, al tratarse de una técnica quirúrgica de alta complejidad, consideramos que la experiencia, puede ser un factor importante en la aparición de complicaciones, sobre todo la fístula pancreática y la hemorragia postoperatoria. Para poder analizar a los cirujanos de forma más sencilla, los dividimos en dos grupos. En un primer grupo, incluimos a los cirujanos que tenían más de 10 años de experiencia en realizar cirugía pancreática al inicio del estudio, y en un segundo grupo, incluimos a los cirujanos con menos de 10 años de experiencia en cirugía pancreática. El número de cirujanos en cada grupo fue de 4 en el de más de 10 años de experiencia, y de 3 en el de menos de 10 años de experiencia. Con todo esto, observamos que los cirujanos con menos de 10 años de experiencia, realizaron el 18,9% de las cirugías dentro del grupo PY y el 32,2% dentro del grupo PG; mientras que los cirujanos con más de 10 años de experiencia, realizaron el 81,1% de las cirugías del grupo PY y el 67,8% del grupo PG (p=0,048).

Esta diferencia significativa entre ambos grupos, se explica porque en nuestro grupo quirúrgico, los cirujanos de < 10 años de experiencia, no han llegado a realizar tantas

anastomosis PY, debido a que la anastomosis PG es la que se viene realizando en nuestro grupo quirúrgico en los últimos 5 años.

Si comparamos nuestros resultados con la literatura revisada, observamos que, en la gran mayoría de ensayos clínicos, no se recoge la experiencia del cirujano. Sin embargo, los dos estudios RECOPANC, tanto el publicado en 2016⁹⁷, como el publicado en 2021⁹⁴, además de recoger la experiencia del cirujano, la cual dividen en <5 años, de 5 a 10 años y > 10 años, recogen el número de cirugías DPC realizadas por cada uno de los cirujanos; dividiéndolos en 3 grupos: menos 10 DPC realizadas, de 10 a 25 DPC realizadas y más de 25 DPC realizadas. En nuestra opinión, debido a que la DPC es una técnica de alta complejidad y que requiere una curva de aprendizaje, es fundamental analizar la experiencia del cirujano, puesto que puede ser un factor de riesgo en la aparición de complicaciones postoperatorias, lo cual apoyaría la afirmación de que la DPC debe realizarse en unidades especializadas en cirugía hepatobiliopancreática y por cirujanos expertos y con experiencia.

Tras analizar las variables demográficas, factores de riesgo, pruebas diagnósticas preoperatorias y variables intraoperatorias, nos centramos en el objetivo principal de nuestro estudio.

El objetivo principal de nuestro estudio, era demostrar si la realización de la anastomosis pancreatoyeyunal o pancreatogástrica, influye en la aparición de las principales complicaciones postoperatorias tras una DPC, como son la fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria y el retraso del vaciamiento gástrico.

Como bien sabemos, la realización de una anastomosis segura tras una DPC, es motivo de continuo cambio y estudio por los cirujanos pancreáticos^{98,99}. De manera ideal, la mejor técnica de reconstrucción tras una DPC, debería no sólo minimizar el riesgo de fístula pancreática, sino también el de disminuir su severidad, manteniendo al mismo tiempo la función endocrina y exocrina del páncreas⁸⁴. La anastomosis pancreatogástrica, tiene una serie de ventajas con respecto a la anastomosis pancreatoyeyunal. La anastomosis pancreatogástrica es una técnica factible y fácil de realizar, y además tiene menor tendencia a la isquemia y a la tensión por factores anatómicos. Se cree que el ácido gástrico, inhibe la activación de las enzimas pancreáticas y además previene el efecto de descomposición que puedan tener las enzimas proteolíticas en la anastomosis^{100,101}. Además, en caso de aparición de fístula pancreática, la colocación de una SNG, puede ayudar a un manejo de la misma de forma más segura y sencilla.

Debido a que la fístula pancreática es la principal causa de morbilidad tras la realización de una DPC, a lo largo del tiempo han surgido múltiples estrategias para intentar disminuir su aparición¹⁰². Algunas de estas estrategias descritas son: el uso de diferentes suturas a la hora de realizar la anastomosis, la colocación de drenajes externos, el uso de sellantes en la anastomosis y la profilaxis farmacológica con el octreótido^{103,104}.

Todos nuestros pacientes recibieron análogos de la somatostatina (octreótido o derivados), de forma intraoperatoria y estos se mantuvieron durante todo el postoperatorio hasta el día en el que se retiró el drenaje ambiente. Al revisar la literatura, observamos que existen diversas opiniones sobre la administración de análogos de la somatostatina durante el postoperatorio. Nakeeb et al⁸⁴, describen en su estudio que el octreótido es administrado durante los 4 primeros días del postoperatorio, mientras que Topal et al⁹⁵, lo administran hasta el 7º día postoperatorio.

Tras la realización de la DPC, todos nuestros pacientes son trasladados a CMI. La estancia media en CMI en nuestro estudio, fue de 9,22 días con una desviación estándar de 7,65. Mientras que la estancia media en planta, fue de 9,74 días con una desviación estándar de 10,22. Si comparamos nuestros resultados con lo publicado en la literatura, observamos que el grupo de Grendar et al⁸⁸, presenta una estancia hospitalaria media de 18 días, similar a la nuestra, mientras que el grupo de Figueras et al⁹⁶, presenta una estancia media de 14 días, algo menor que la nuestra.

En nuestro estudio, se realizó medición de amilasa en el drenaje ambiente en el 5º día postoperatorio, y si el paciente presentaba valores normales, se retiraba ese mismo día. Para la definición de fístula pancreática, así como para su clasificación en grado A, B o C, se utilizaron los criterios del ISGPF. Revisando la literatura, observamos que algunos autores como Topal et al⁹⁵, mantienen el drenaje al menos hasta el 5º día postoperatorio.

Con todo esto, según nuestro análisis, de forma global, el 36,1% de nuestros pacientes presentó fístula pancreática en el postoperatorio, siendo del 50% en el grupo PY, frente a un 22,2% en el grupo PG, con una $p=0,0003$ y por lo tanto estadísticamente significativo. Además, la fístula pancreática fue grado C en el 35,6% de los pacientes del grupo PY y en el 11,1% del grupo PG, siendo también significativo con una $p=0,001$. Por lo tanto, según nuestros resultados, los pacientes a los que se les realiza anastomosis PY presentan más riesgo de fístula pancreática en comparación a los que se les realiza anastomosis PG. Además, la fístula pancreática es de mayor grado (Grado C) en el grupo PY frente al grupo PG. Si comparamos nuestros resultados con la literatura, observamos que el porcentaje de fístula pancreática

oscila entre el 20-25% de forma global, mientras que el porcentaje de fístula Grado C oscila alrededor de un 20-22% según algunos autores como Keck et al⁹⁷, y Grendar et al⁸⁸.

Por lo tanto, podemos concluir que nuestro porcentaje de fístula pancreática y de gravedad en el grupo PY, se encuentra muy por encima de lo descrito en la literatura, mientras que dentro del grupo PG, nuestros datos se encuentran dentro de los valores descritos por otros autores. Este porcentaje tan elevado en la aparición de fístula pancreática tras una DPC en nuestro estudio, podría explicarse por la curva de aprendizaje de todos los cirujanos del equipo (algunos de ellos con > 10 años de experiencia y otros con < 10 de años de experiencia), al tratarse de una cirugía con una alta complejidad técnica.

Todo ello, nos lleva a confirmar “nuestra sensación subjetiva” de que; cuando realizábamos la anastomosis pancreatoyeyunal, el porcentaje de fístula pancreática era bastante elevado, y al cambiar y empezar a realizar la anastomosis pancreatogástrica, hemos conseguido disminuir de forma considerable el porcentaje de la misma. Con todo ello, podemos concluir que en nuestro estudio, la anastomosis pancreatoyeyunal, presenta más porcentaje de fístula pancreática que la pancreatogástrica con una significación estadística. Al revisar la literatura, observamos que nuestros datos coinciden con los publicados por algunos grupos como Figueras et al⁹⁶, o el de Topal et al⁹⁵. Sin embargo, otros estudios como el de RECOPANC⁹⁷ o el de Nakeeb et al⁸⁴, no encontraron diferencias en la aparición de fístula pancreática entre ambos tipos de anastomosis.

Al realizar el análisis univariante, observamos que el sexo masculino ($p=0,042$), la presencia de un páncreas blando ($p=0,0002$), la experiencia del cirujano <10 años ($p=0,042$), el estadio agrupado ($p=0,015$) y la presencia de invasión perineural ($p=0,045$), son factores de riesgo para la aparición de fístula pancreática en nuestro estudio.

Si comparamos nuestros resultados con lo revisado en la literatura, observamos que la práctica totalidad de los autores^{84,94,95,96,97}, considera el páncreas blando como un factor de riesgo en la aparición de fístula pancreática. En el estudio de Figueras et al⁹⁶, el sexo masculino también es considerado un factor de riesgo en el desarrollo de fístula pancreática durante el postoperatorio. Sin embargo, hay otros factores recogidos por numerosos autores^{94,95,96}, y que podrían ser considerados factores de riesgo en la aparición de fístula pancreática como son; el diámetro del conducto de Wirsung, las pérdidas sanguíneas durante la cirugía y el tiempo de duración de la intervención quirúrgica. Ninguno de estos factores está recogido en nuestro estudio, puesto que no disponemos de dichos datos. Por el contrario, al revisar la literatura, no hemos encontrado estudios en los que se relacione el estadio tumoral y la invasión perineural

con la aparición de fístula pancreática. Nosotros quisimos analizarlo, puesto que parece claro que a mayor estadio tumoral y con factores de mal pronóstico (como es la invasión perineural) en la pieza de AP, mayor porcentaje de fístula pancreática, lo cual se confirma en nuestros datos.

Al realizar el análisis multivariante, confirmamos que la presencia de un páncreas blando ($p=0,0002$), la anastomosis PY ($p=0,0001$) y el estadio agrupado ($p=0,054$) son factores de riesgo independientes en la aparición de fístula pancreática. Sin embargo, la experiencia del cirujano > 10 años ($p= 0,039$), es un factor protector en la aparición de la misma (OR: 0,346 con un IC 95%: 0,12-0,94).

Otra de las complicaciones importantes que pueden aparecer tras la realización de una DPC, es la hemorragia postoperatoria. En nuestro estudio, hemos analizado la hemorragia postoperatoria intraluminal, puesto que, cuando empezamos a realizar la anastomosis pancreatogástrica, teníamos la “sensación subjetiva”, de que los pacientes presentaban más hemorragia en el postoperatorio. Para la definición de la hemorragia postoperatoria intraluminal y clasificación de su gravedad, utilizamos los criterios del ISGPS.

En nuestro estudio, la hemorragia postoperatoria, estuvo presente de forma global, en el 20% de los pacientes. Sin compararnos ambos grupos, observamos que en el grupo PY, la hemorragia estuvo presente en el 10% de los pacientes, frente al 30% en el grupo PG, siendo estadísticamente significativo con una $p=0,001$. Comparamos también la gravedad de la hemorragia postoperatoria entre ambos grupos, y observamos que el 2,2% de los pacientes del grupo PY, presentó hemorragia Grado C, frente al 17,8% del grupo PG ($p=0,002$). Por tanto, el grupo PG, presentó más hemorragia intraluminal en el postoperatorio y esta además fue de mayor gravedad (Grado C), que en el grupo PY.

Cuando revisamos la literatura, observamos que son muy pocos los autores que recogen el porcentaje de hemorragia intraluminal y la clasifican en grado A, B o C. Topal et al⁹⁵, recogen un porcentaje de hemorragia en torno a un 10-13% en su estudio, pero no especifican ni la localización, ni la clasificación según el grado. Por el contrario, en el estudio RECOPANC publicado en 2016⁹⁷, se habla de un porcentaje de hemorragia postoperatoria alrededor de un 15-20%, y de un 7% de hemorragia grado C. Así pues, podemos concluir que nuestro porcentaje de hemorragia postoperatoria y de gravedad en el grupo PG, se encuentra por encima de lo descrito en la literatura, mientras que dentro del grupo PY, nuestros datos se encuentran dentro de los valores descritos por otros autores.

Al realizar el análisis univariante, observamos que la presencia de un páncreas blando ($p=0,0020$), el tipo histológico ($p=0,045$), y el estadio agrupado ($p=0,036$), son factores de riesgo en la aparición de hemorragia postoperatoria. Revisando la literatura, no hemos encontrado muchos estudios con que comparar nuestros resultados, puesto que la gran mayoría de ellos, se centran en disminuir la fístula pancreática. Por el momento, la hemorragia postoperatoria tras una anastomosis pancreatogástrica, no ha sido motivo de un estudio más exhaustivo. Pero según nuestros datos, parece que la presencia de páncreas blando podría favorecer no sólo la aparición de fístula pancreática, sino también la de hemorragia postoperatoria.

Llama la atención que, aquellos pacientes que no tenían antecedente de DM, presentaban más riesgo de hemorragia postoperatoria ($p=0,043$). Al revisar la literatura, no hemos encontrado nada descrito sobre ello, pero diversas teorías, establecen que los pacientes con antecedentes de DM, podrían tener un páncreas más duro y quizás esto nos ayudaría a explicar porque en nuestro estudio, presentaron menor porcentaje de hemorragia. Hay que recalcar que, en el análisis multivariante sobre los factores de riesgo en la aparición de fístula pancreática, el antecedente de DM podría ser considerado un factor protector (OR: 0,350 con un IC 95%:0,12-1,15) aunque la $p=0,084$ no fuera significativa. Todas estas hipótesis están basadas en opiniones de expertos, pero no hemos encontrado ningún estudio con datos objetivos que lo confirme.

Con el análisis multivariante, podemos establecer que el páncreas blando ($p=0,014$), el tipo histológico agrupado ($p=0,012$) y el estadio agrupado ($p=0,030$), son factores de riesgo independientes en la aparición de hemorragia postoperatoria. Parece razonable que, aquellos pacientes que presentan mayor estadio tumoral y un tipo histológico “más agresivo y de peor pronóstico” en la AP, presenten más hemorragia. Por el contrario, la realización de una anastomosis PY ($p=0,001$), puede considerarse un factor protector en la aparición de hemorragia en el postoperatorio. Podríamos afirmar también que la experiencia del cirujano > 10 años, podría considerarse un factor protector (OR: 0,578 con un IC 95%: 0,23-1,40) en la aparición de hemorragia postoperatoria.

Otra de las complicaciones más frecuentes tras la realización de una DPC, es el retraso del vaciamiento gástrico, cuyo porcentaje varía del 19-57% según las series. Si revisamos la literatura, no existe un consenso en si realizar la DPC con o sin preservación pilórica influye en el descenso del RVG, ya que hay evidencias que defienden una y otra técnica o no encuentran diferencias entre ambas^{57,58}. El RVG en la preservación pilórica, puede explicarse por la

devascularización y denervación del píloro; hay estudios que defienden la dilatación pilórica o piloroplastia para reducir el RVG (del 25% al 2% y del 26% al 7% respectivamente). Otro factor que podría influir es la reconstrucción para el vaciado gástrico: anastomosis antecólica o retrocólica, reconstrucción de Billroth tipo I o Billroth II. De todo ello, sólo la realización de la anastomosis antecólica disminuye la aparición de RVG^{57,58}.

A todos nuestros pacientes, tanto del grupo PY como del grupo PG, se les realizó DPC sin preservación pilórica. Además, en todos ellos, la reconstrucción se realizó de forma antecólica.

La definición del RVG, así como su clasificación en grado A, B o C, se realizó en nuestro estudio siguiendo los criterios descritos por el ISGPS. Así pues, el 44,5% de nuestros pacientes presentó RVG de forma global en el postoperatorio, siendo este porcentaje del 50% en el grupo PY y del 38,9% en el grupo PG. Observamos también, que la mayoría de nuestros pacientes presentaron RVG Grado A, siendo del 31,1% en el grupo PY y del 30% en el grupo PG. Al revisar la literatura, observamos que existen muy pocos estudios en donde los autores reflejen el RVG según el grado. Sin embargo, el estudio RECOPANC de 2016⁹⁷, refleja un porcentaje del 60% de RVG, siendo el grado A, el más frecuente con un porcentaje en torno al 26-30%. Por lo tanto, nuestros datos son comparables a lo revisado en la literatura.

Al realizar el análisis univariante, observamos que la presencia de páncreas blando ($p=0,0003$), la experiencia del cirujano < 10 años ($p=0,027$), y el estadio agrupado ($p=0,050$), son factores de riesgo en la aparición de RVG en el postoperatorio.

Cuando realizamos el análisis multivariante, confirmamos que la presencia de un páncreas blando ($p=0,0002$), la realización de una anastomosis PY ($p=0,035$) y el estadio agrupado ($p=0,053$), son factores de riesgo independientes en la aparición de RVG. Sin embargo, la experiencia del cirujano > 10 años, podría considerarse un factor protector en el RVG (OR: 0,467 con un IC 95%: 0,19-1,09).

Por lo tanto, podemos afirmar que la presencia de un páncreas blando, es un factor de riesgo independiente para la aparición de las 3 complicaciones más frecuentes de la DPC, que son la fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria y el retraso del vaciamiento gástrico. Además, parece claro que el realizar una anastomosis pancreatoyeyunal incrementa el riesgo tanto de aparición de fístula pancreática, como de retraso del vaciamiento gástrico. Por el contrario, la realización de una anastomosis pancreatogástrica, aumenta la posibilidad de hemorragia durante el postoperatorio según nuestros resultados.

Otra complicación menos frecuente que las anteriores, pero también importante es la fístula biliar. Para la definición de la fístula biliar, utilizamos los criterios definidos por el ISGLS. Nuestros pacientes presentaron en conjunto un porcentaje de fístula biliar del 5%, siendo del 4,4% en el grupo PY y del 5,6% en el grupo PG. Al revisar la literatura, observamos que Nakeeb et al⁸⁴, publican un 11% de fístula biliar, Figueras et al⁹⁶ un 6%, y Keck et al⁹⁷ un 3%, por lo tanto, nuestros datos están dentro del rango publicado por otros autores.

Como consecuencia de las complicaciones, surge la necesidad de reintervenciones quirúrgicas. El 30,55% de nuestros pacientes, en conjunto necesitó de una reintervención quirúrgica, siendo este porcentaje del 41,1% en el grupo PY (36,7% por fístula pancreática y 4,4% por fístula biliar) y del 20% (12,2% por fístula pancreática y 7,8% por hemorragia postoperatoria) en el grupo PG ($p=0,003$). Esta diferencia estadísticamente significativa, puede explicarse porque la fístula pancreática, la cual es más frecuente en el grupo PY, requiere con más frecuencia de una relaparotomía, mientras que la hemorragia postoperatoria, que es más frecuente en el grupo PG, puede controlarse inicialmente mediante procedimientos radiológicos, como es la embolización y en caso de fracaso del tratamiento radiológico, y si el sangrado no pudiera controlarse, tendríamos la opción quirúrgica como última alternativa.

Si comparamos nuestros resultados con los publicados en la literatura, observamos que, el porcentaje de relaparotomías descrito por la mayoría de los grupos oscila entre un 12-18%^{84,94,95,96,97}, por lo tanto, nuestros datos se encuentran muy por encima de lo publicado por otros autores. Esto estaría explicado por el elevado porcentaje de fístula pancreática (siendo la mayoría Grado C) en nuestros resultados, puesto que presentar una fístula pancreática Grado C, va ligado a la necesidad de una reintervención quirúrgica durante el postoperatorio. Lo que parece claro es que, al realizar la anastomosis pancreatogástrica, hemos conseguido en nuestros pacientes, no sólo disminuir el porcentaje de fístula pancreática, sino también el número de reintervenciones quirúrgicas.

Otro parámetro importante a valorar tras la realización de una DPC, es la tasa de reingreso tras el alta hospitalaria. En nuestro estudio el 11,6% de los pacientes precisó de reingreso, siendo este porcentaje del 11,1% en el grupo PY y del 12,2% en el grupo PG. Al comparar nuestros datos con los revisados en la literatura, observamos que las tasas de reingreso publicadas por otros autores oscilan entre el 7-15%, por lo que nuestros datos son comparables con los ensayos clínicos revisados^{84,88,89,94,95,96,97}.

Al analizar las piezas de AP tras la resección quirúrgica, observamos que aproximadamente el 79% de las DPC que se realizan en nuestro hospital son por patología maligna. Dentro del 21%

restante catalogado como benigno, encontramos pacientes con coledocolitiasis, colangitis y neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) sin signos de malignización. Nos gustaría aclarar que, aquellos pacientes cuyo resultado en la AP fue coledocolitiasis o colangitis, presentaban alta sospecha de malignidad en las pruebas diagnósticas previo a la realización de la DPC, puesto que si no hubiera sido de ese modo, no se les hubiera realizado una cirugía de tanta morbimortalidad.

En cuanto al tipo histológico, observamos que de forma global, casi el 50% de los pacientes presentaron o bien adenocarcinoma de cabeza de páncreas (27,8% en el grupo PY y 23,3% en el grupo PG) o bien colangiocarcinomas (20% en el grupo PY y 25,6% en el grupo PG). Si comparamos nuestros resultados con lo revisado en la literatura, Sabater et al¹⁰⁵, publican un estudio de 123 pacientes intervenidos de DPC donde el adenocarcinoma de páncreas es el tipo histológico más frecuente, con un porcentaje del 55,6%, seguido del ampuloma con un porcentaje del 15,6%. Sin embargo, el colangiocarcinoma sólo está presente en el 3,8% de los casos.

Decidimos también analizar la presencia tanto de invasión vascular^{106,107}, como de invasión perineural^{108,109}, puesto que ambos se consideran factores de mal pronóstico desde un punto de vista anatomopatológico. Observamos que el 47,8% de los pacientes, presentó de forma global invasión perineural, siendo este porcentaje del 50% en el grupo PY y del 45,6% en el grupo PG. En cuanto a la invasión vascular, esta estuvo presente en el 27,3% de forma global, siendo del 36,7% en el grupo PY y del 17,8% en el grupo PG ($p=0,007$) y por tanto estadísticamente significativo. Esta diferencia en cuanto a la invasión vascular en ambos grupos, puede explicarse por la instauración del protocolo de ictericia indolora a estudio (Anexo I), que se viene aplicando desde hace unos 4-5 años, coincidiendo con el inicio de la realización de la anastomosis PG. Gracias al protocolo de ictericia indolora, pensamos que se intervienen pacientes con un diagnóstico más temprano que hace unos 10 años, lo cual podría explicar que el grupo PG presente menos invasión vascular. Aunque, de ser esto cierto, también la invasión perineural debería estar menos presente en el grupo PG, y los resultados demuestran que no es así. Recalcar que todas estas afirmaciones, son opiniones subjetivas y no disponemos de datos objetivos que lo corroboren.

Tras la realización de la DPC, un porcentaje importante de pacientes precisará de tratamiento adyuvante con QT. Dicho tratamiento se indica, cuando en la pieza de AP hay factores de mal pronóstico como son; la presencia de adenopatías positivas, la invasión vascular o la invasión perineural. En nuestro estudio, el 46% de nuestros pacientes recibió QT adyuvante, siendo este

porcentaje del 44,4% en el grupo PY, y del 47,7% en el grupo PG. Si comparamos nuestros resultados con la literatura, observamos que Fabregat et al¹¹⁰ en su estudio, publican un porcentaje de QT adyuvante tras la cirugía del 60%, algo más elevado que en nuestros resultados.

Quisimos analizar también, la aparición de recidiva y su localización, puesto que es un factor muy importante a la hora de calcular la SG (supervivencia global) y SLE (supervivencia libre de enfermedad).

Al analizar el porcentaje de recidiva en ambos grupos, observamos que el 44,4% de los pacientes del grupo PY presentó recidiva durante el seguimiento, mientras que este porcentaje fue del 24,4% en el grupo PG ($p=0,011$), siendo estadísticamente significativo. Esta diferencia entre ambos grupos, podría estar explicada porque el grupo PY ha tenido más tiempo de seguimiento que el grupo PG, puesto que la anastomosis PG, se ha realizado en los últimos 4-5 años de nuestro estudio. Esto, como explicaremos más adelante, supone una limitación en el análisis de nuestros resultados.

En cuanto a la localización de la recidiva, en el grupo PY, en el 20,2% de los casos se localizó en el hígado y en el 13,5% a nivel locorregional, mientras que en el grupo PG, se localizó por igual a nivel hepático que a nivel locorregional con un porcentaje del 11,6%. Estos porcentajes coinciden con lo publicado en la literatura, donde la localización más frecuente de las metástasis es, en primer lugar en el hígado, en segundo la recidiva locorregional y en tercer lugar a nivel pulmonar.

Si hablamos de la supervivencia global (SG), observamos que en nuestro estudio la mediana de supervivencia fue de 53 meses, con una desviación estándar de 17,56. Sin embargo, creemos que es mucho más preciso, analizar la mediana de supervivencia global, en función del tipo histológico, puesto que la supervivencia entre un adenocarcinoma de páncreas y un tumor neuroendocrino de páncreas no es comparable.

En nuestro estudio, los pacientes con un resultado en la pieza de AP de adenocarcinoma de cabeza de páncreas, presentaron una mediana de supervivencia de 26 meses. Si comparamos nuestros resultados con el estudio ESPAC-4⁶⁴, observamos que la supervivencia media es de 25 meses cuando se administra gemcitabina como tratamiento adyuvante y de 28 meses cuando se combina gemcitabina con capecitabina. Por lo tanto, nuestros resultados en cuanto a supervivencia global en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas, son comparables con lo publicado en la literatura. Sin embargo, destacar que en nuestro estudio no hemos recogido con que agente quimioterápico se administra la QT adyuvante.

La supervivencia global (SG), de los ampulomas en nuestra serie, fue de 45 meses y el 81% de los pacientes estaban vivos a los 12 meses de la cirugía. Si comparamos nuestros resultados con lo publicado en la literatura, observamos que la supervivencia a los 5 años oscila entre el 40 y el 67 % según las series^{111,112}.

En cuanto al colangiocarcinoma, el 57,3% de los pacientes en nuestro estudio, estaba vivo a los 24 meses. En la literatura, la mediana de supervivencia oscila entre los 30-35 meses y la supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 37%¹¹³.

La supervivencia global en nuestro estudio, debe ser analizada con cautela, puesto que la anastomosis del grupo PG, se ha realizado en los últimos 4-5 años, y por tanto no tiene tanto tiempo de seguimiento como el grupo PY. Para poder comparar nuestra supervivencia global de cada uno de los tipos histológicos, con lo publicado en la literatura, deberíamos por una parte, realizar un mayor seguimiento a lo largo del tiempo, y que todos los pacientes tuvieran un mínimo de 5 años de seguimiento, y por otra parte, tener un tamaño muestral de cada uno de los tipos histológicos más grande, puesto que a nuestro parecer, la N de los subgrupos, es pequeña para poder establecer conclusiones en términos de supervivencia global. Todo ello, como explicaremos más adelante, son limitaciones que tiene nuestro estudio.

En cuanto a la SLE (supervivencia libre de enfermedad), el 69,3% de los pacientes, estaba libre de enfermedad a los 12 meses, el 54% a los 24 meses y el 40% a los 36 meses. No hemos analizado la SLE según el tipo histológico, puesto que no es el objetivo principal de nuestro estudio. En cuanto a la presencia de fístula pancreática en el postoperatorio, según el pronóstico de la pieza de anatomía patológica, podemos observar que no influye en la SLE en nuestro estudio. No hemos encontrado en la literatura, ningún estudio que analice la SLE en función de la aparición de fístula pancreática en el postoperatorio, y por lo tanto no podemos comparar nuestros resultados con la literatura.

En nuestro estudio, a los 2 años, el 67,8% de los pacientes, necesitaba tomar Kreon® o enzimas pancreáticas de forma habitual (insuficiencia pancreática exocrina), mientras que el 20,6% de los pacientes precisaba de la administración de insulina para ajuste de glucemias (insuficiencia pancreática endocrina). Si comparamos nuestros resultados con lo publicado en la literatura, el grupo de Nakeeb et al⁸⁴, publican en su estudio, que la insuficiencia pancreática exocrina al año de la cirugía, era mayor en el grupo PG que en el grupo PY. Si revisamos la literatura, observamos que son varios grupos los que publican que la función exocrina tras una DPC, depende de varios factores como son; la obstrucción pancreática por el tumor, el grado de fibrosis del remanente pancreático y el volumen pancreático resecado entre otros^{114,115}.

Sin embargo, no existe evidencia de que la insuficiencia pancreática endocrina, se asocie al tipo de reconstrucción (PY vs.PG)¹¹⁶. En nuestro estudio, no hemos analizado la insuficiencia pancreática endocrina y exocrina de forma detallada en ambos grupos, puesto que no era uno de los objetivos principales de nuestro análisis.

No podíamos terminar la discusión, sin hablar de las limitaciones que tiene nuestro estudio. La primera limitación de nuestro estudio, es que se trata de un estudio retrospectivo y por lo tanto existen sesgos o variables de confusión que son difíciles de medir. La segunda limitación de nuestro estudio, es que la anastomosis PY se ha realizado hace más tiempo que la anastomosis PG, y por tanto el tiempo de seguimiento del segundo grupo (anastomosis PG), es menor que el del primer grupo (anastomosis PY). Todo esto nos indica, que la SG y la supervivencia libre de enfermedad deben ser analizadas con cautela. La tercera limitación de nuestro estudio, es que al comparar nuestros resultados con la literatura, observamos que existen algunas variables, que deberíamos haber recogido para una mejor evaluación de la fístula pancreática, como son el diámetro del conducto de Wirsung, la duración de la cirugía programada y las pérdidas hemáticas durante el acto quirúrgico. Estas variables no han sido recogidas en nuestro estudio, puesto que no las hemos encontrado en las historias clínicas de nuestros pacientes. Y para terminar, la cuarta limitación de nuestro estudio, es que en nuestra opinión, si el tamaño muestral de ambos grupos de pacientes hubiera sido más grande, el análisis de determinadas variables, que con una N=180 no han sido significativas, hubieran salido concluyentes.

Con todo esto y una vez analizados nuestros datos, pensamos que existen áreas de mejora a la hora de realizar la cirugía programada de DPC. Lo que parece claro, es que en nuestro grupo el haber cambiado de realizar la anastomosis PY, a la anastomosis PG, ha supuesto una disminución importante a la hora de la aparición de fístula pancreática en el postoperatorio. Por todo ello, según nuestros datos, debemos seguir realizando la anastomosis PG siempre y cuando sea factible quirúrgicamente. Sin embargo, hemos observado que, a los pacientes a los que se les realiza la anastomosis PG, presentan mayor grado de hemorragia postoperatoria y además esta, es de mayor gravedad. Con todo ello, opinamos que, la causa de la hemorragia postoperatoria y los factores que influyen en su aparición, deben ser motivo de estudio, puesto que vamos a aportar un beneficio al paciente y por tanto es un área de mejora a valorar en nuestro grupo quirúrgico.

CONCLUSIONES

Por lo tanto, según los resultados recogidos en esta Tesis Doctoral, y fruto de la reflexión realizada a partir de ellos, podemos concluir que:

- La anastomosis PY tiene mayor riesgo de desarrollar fístula pancreática que la anastomosis PG, siendo además de mayor gravedad (Grado C).
- La presencia de un páncreas blando, la realización de la anastomosis PY y el estadio tumoral, son factores de riesgo independientes en la aparición de fístula pancreática. Sin embargo, la experiencia del cirujano > 10 años, es un factor protector en la aparición de la misma.
- La anastomosis PG, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar hemorragia postoperatoria que la anastomosis PY, siendo además de mayor gravedad (Grado C).
- La presencia de un páncreas blando, el tipo histológico y el estadio tumoral, son factores de riesgo independientes en la aparición de hemorragia postoperatoria. Sin embargo, la realización de una anastomosis PY y la experiencia del cirujano > 10 años, son factores protectores en la aparición de la misma.
- La anastomosis PY tiene mayor riesgo de desarrollar RVG que la anastomosis PG.
- La presencia de un páncreas blando, la realización de una anastomosis PY y el estadio tumoral, son factores de riesgo independientes en la aparición de retraso del vaciamiento gástrico. Sin embargo, la experiencia del cirujano > 10 años es un factor protector en la aparición del mismo.
- La aparición de fístula pancreática, influye en la SG pero no en la SLE.
- Debemos seguir realizando la anastomosis PG como forma de reconstrucción tras una DPC, siempre que sea factible quirúrgicamente.
- Para mejorar nuestros resultados como unidad de referencia en cirugía hepatobiliopancreática, y disminuir la morbimortalidad tras una DPC, debemos estudiar las causas de la hemorragia postoperatoria tras una anastomosis PG.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Datos obtenidos de GLOBOCAN 2020** (Global Cancer Observatory) (<https://gco.iarc.fr/>).
2. **Datos obtenidos del SEER** (Surveillance, Epidemiology and End Results Programs) (<https://seer.cancer.gov/>) Datos estimados para el año 2021.
3. **Hidalgo M**, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, LöhrJM, Neoptolemos J, Real FX, Van Laethem JL, Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015; **15**: 8-18.
4. **Guía Clínica de Cirugía Biliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos**. Pérez E, Sabater L, Sánchez-Bueno, F. 2ª Edición. ISBN: 978-84-17554-11-8.
5. **Milena Ilic**, Irena Ilic. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 28; **22**(44): 9694–9705.
6. **Parkin DM**, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; **105** Suppl 2: S77-S81.
7. **Ezzati M**, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 2005; **116**: 963-971.
8. **International Agency for Research on Cancer**. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83 Lyon: International Agency for research on Cancer WHO mortality database, WHO/ Geneva, 2004). Available from: www3.who.int. Accessed on 04/03/2016.
9. **Iodice S**, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; **393**: 535-545.

10. **Vrieling A**, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer* 2010; **126**: 2394-2403.
11. **Lynch SM**, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; **170**: 403-413.
12. **Calle EE**, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1625-1638.
13. **Aune D**, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; **23**: 843-852.
14. **Appleby PN**, Crowe FL, Bradbury KE, Travis RC, Key TJ. Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr* 2016; **103**: 218-230.
15. **Rohrmann S**, Linseisen J, Nöthlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: *results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer* **2013**; 132: 617-624.
16. **Arem H**, Mayne ST, Sampson J, Risch H, Stolzenberg-Solomon RZ. Dietary fat intake and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Ann Epidemiol* 2013; **23**: 571-575.
17. **Wu QJ**, Wu L, Zheng LQ, Xu X, Ji C, Gong TT. Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: evidence from epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2016; **25**: 196-205.

18. **Bosetti C**, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Neale RE, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014; **25**: 2065-2072.
19. **Kudo Y**, Kamisawa T, Anjiki H, Takuma K, Egawa N. Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2011; **58**: 609-611.
20. **Duell EJ**, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; **23**: 2964-2970.
21. **Slebos RJ**, Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Zhang RH, et al. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; **9**: 1223-1232.
22. **Kulkarni NM**, Hough DM, Tolat PP, Soloff EV, Kambadakone AR. Pancreatic adenocarcinoma: cross-sectional imaging techniques. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; **43**: 253-63.
23. **Ballehaninna UK**, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence-based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012; **3**:105-19.
24. **Humphris JL**, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2012; **23**: 1713-22.
25. **Brand RE**, Nolen BM, Zeh HJ, Allen PJ, Eloubeidi MA, Goldberg M, et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; **17**: 805-16.

26. **Ni XG**, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005; **31**:164-9.
27. **Van der Gaag NA**, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010; **362**:129-37.
28. **Wang W**, Shpaner A, Krishna SG, Ross WA, Bhutani MS, Tamm EP, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc.* 2013; **78**: 73-80.
29. **Datos obtenidos de International Union Against Cancer (www.UICC.org)**
30. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma. 2018. Version 2.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
31. **Bockhorn M**, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; **155**:977-88.
32. **Chun YS**, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; **17**: 2832-2838.
33. **Katz MH**, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol.* 2013; **20**: 2787-95.
34. **Isaji S**, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018; **18**: 2-11.

-
35. **Nappo G**, Perinel J, El Bechwaty M, Adham M. The Standardization of Pancreatoduodenectomy: *Where Are We? Pancreas*. 2016; **45**: 493-502.

 36. **Japan Pancreas Society**. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English ed. Okyo: Kanehara & Co Ltd; 2003.

 37. **Pedrazzoli S**. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic cancer for better tumor staging. *Cancer Treat Rev*. 2015; **4**: 577-87.

 38. **Tol J**, Gouma DJ. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. A consensus statement by the *International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)*. *Surgery* 2014; **156(3)**:591-600.

 39. **Malleo G**, Maggino L, Capelli P, Gulino F, Segattini S, Scarpa A, et al. Reappraisal of Nodal Staging and Study of Lymph Node Station Involvement in Pancreaticoduodenectomy with the Standard International Study Group of Pancreatic Surgery Definition of Lymphadenectomy for Cancer. *J Am Coll Surg* 2015; **2**: 367-79.

 40. **Pessaux P**, Regent N, Arnaud JP. Resection of the retroportal pancreatic lamina during pancreaticoduodenectomy: first dissection of the superior mesenteric artery. *Ann Chir*. 2003; **128**: 633-6.

 41. **Gockerl I**, Domeyer M. Resection of the mesopancreas (RMP) a new surgical classification of a known anatomical space. *World J Surg Oncol*. 2007; **5**: 44-52.

 42. **Sharma D**, Isaji S. Mesopancreas is a misnomer time to correct the nomenclature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016; **23**: 745-9.

 43. **Japan Pancreas Society**. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English ed. Okyo: Kanehara & Co Ltd; 2003.

44. **Strasberg S**, Sánchez L. Resection of tumors of the neck of de pancreas with venous invasion: the “Whipple at the Splenic Artery (WATSA)” procedure. *J Gastrointest Surg.* 2012; **16**: 1048-54.
45. **Hackert T**, Strobel O, Michalski CW, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Müller-Stich B, et al. The TRIANGLE operation –radical surgery after neoadyuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study. *HPB.* 2017; **19**:1001-7.
46. **Cheng Y**, Briarava M, Lai M, Wang X, Tu B, Cheng N, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; **9**: CD012257.
47. **Jarnagin WR**, Blumgart LH. Blumgart’s surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. 5th ed. Philadelphia: *Elsevier Saunder*; 2012.
48. **Kennedy EP**, J Brumbaugh, CJ Yeo. Reconstruction following the pylorus preserving Whipple resection: PJ, HJ, and DJ. *J Gastrointest Surg.* 2010; **14**: 408-15.
49. **Poston GJ**, D’Angelica M, Adam R. Surgical management of hepatobiliary and pancreatic disorders. 2nd ed. London: *New York: CRC Press*; 2010.
50. **Shrikhande SV**, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2017; **161**: 1221-34.
51. **Bassi C**, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the *International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After.* *Surgery.* 2017; **161**: 584-91.

-
52. **Callery MP**, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM JR. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013 Jan; **216 (1)**: 1-14.
53. **Yang J**, Huang Q, Wang C. Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Surg*. 2015; **22**: 38-45.
54. **Gurusamy KS**, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; **30** ;(4): CD008370.
55. **Besselink M**, van Rijssen LB, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2017; **161**: 365-72.
56. **Wente MN**, Veilt JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007 Jul; **142 (1)**: 20-5.4.
57. **Wente MN**, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by de International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007; **14**: 761-8.
58. **Qu H**, Sun GR, Zhoy SQ, He QS. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *EJSO*. 2013; **39**: 213-23.
59. **Healy JM**, Kunstman JW, Salen RR. Proposal and a Critical Appraisal of Exclusion Criteria to the International Study Group for Pancreatic Surgery Definition of Delayed Gastric Emptying. *J Am Coll Surg*. 2015; **220**: 1036-43.

60. **Glowka TR**, Weber M, Mattahei H et al. Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy with alimentary reconstruction according to Roux-en-Y or Billroth II. *BMC. Surgery* 2017; **17**(1): 24.
61. **Koch M**, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by de Internatinoal Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2010; **149**: 680-88.
62. **Lermite E**, Sommacale D, Piardi T, Arnauds JP, Sauvanet A, Dejong C, et al. Complicacions after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastro-enterol.* 2013; **37**: 230-39.
63. **Liao WC**, Chien KL, Lin YL et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; **14**(11): 1095-1103.
64. **Neoptolemos JP**, Palmer DH, Ghaneh P et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2017; **389**(10073): 1011-1024.
65. **Lopez NE**, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J Gastroenterol.* 2014; **20** (31): 10740-51.
66. **Sho M**, Akahori T, Tanaka T et al. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; **20** (2): 197-205.
67. **Verbeke C**, Löhr M, Karlsson JS, del Chiaro, M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev.* 2015; **41**:17-26.

-
68. **Verbeke CS**, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006; **93**: 1232-7.
69. **Kawai M**, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today* 2010; **40**: 1011-1017.
70. **Oussoultzoglou EP**, Brumbaugh E, Yeo C. Reconstruction following the pylorus preserving Whipple resection: PJ, HJ, and DJ. *J Gastrointest Surg* 2010; **14**: 408-415.
71. **Wente MN**, Shirkhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreatogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007; **193**: 171-183.
72. **Fernández- Cruz L**, Cosa R, Blanco L, Lopez-Boado MA, Astudillo E. Pancreatogastrostomy with gastric partition after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional pancreatojejunostomy: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2008; **248**: 930-938.
73. **McKay A**, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreatogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006; **93**: 929-936.
74. **Bosman FT**, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva, Switzerland: *WHO Press*; 2010.
75. **Washington K**, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: protocol applies to all endocrine tumors of the pancreas. Northfield: *College of American Pathologists*; 2016.
76. **Waugh JM**, Claggett OT. Resection of the duodenum and the head of the pancreas for carcinoma. *Surgery* 1946; **20**: 224-232.

77. **Park CD**, Mackie JA, Rhoads JE. Pancreatogastrostomy. *Am J Surg* 1967; **113**: 89-90.
78. **Telford GL**, Mason GR. Pancreatogastrostomy: clinically experience with a direct pancreatic-duct-to-gastric-mucosa anastomosis. *Am J Surg* 1984; **147**: 832-7.
79. **Delcore R**, Thomas JH, Pierce GE, et al. Pancreatogastrostomy: a safe drainage procedure after pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1990; **108**: 641-5.
80. **Liu FB**, Chen JM, Geng W et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreatogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2013; **30**: 56-59.
81. **Clerveus M**, Morandeira-Rivas A, Picazo-Yeste J et al. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointes Surg* 2014; **18**: 1693-704.
82. **Hostani R**, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J. Surg.* 2002; **26**: 99-104.
83. **Poon RT**, Lo SH, Fong D, et al. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J. Surg.* 2002; **183**: 42-52.
84. **El Nakeeb A**, Hamdy E, Sultan AM et al. Isolated Roux loop pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study. *HBP (Oxford)* 2014; **16**: 713-22.
85. **Aranha GV**, Hodul P, Golts E, et al. A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2003; **7**: 672-82.

-
86. **Oussoultzoglou EP**, Bachellier P, Bigourdan JM, et al. Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy. *Arch Surg* 2004; **139**: 327-35.

 87. **Schilitt HJ**, Schmidt U, Simunec D, et al. Morbidity and mortality associated with pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2002; **89**: 1245-51.

 88. **Grendar J**, Ouellet JF, Sutherland F, Bathe F, Ball G, Dixon E. In search of the best reconstructive technique after pancreaticoduodenectomy: pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy. *Canadian Journal of Surgery* 2015; **58**: 1-6.

 89. **You Y**, Han IW, Choi DW, et al. Nomogram for predicting postoperative pancreatic fistula. *HBP (Oxford)* 2019; **21**: 1436-1445.

 90. **Mungroop TH**, van Rijssen LB, van Klaveren D, et al. Alternative fistula risk score for pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and international external validation. *Ann Surg* 2019; **269**: 937-943.

 91. **Longmire WP Jr.** Cancer of the pancreas: palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy. *World J Surg* 1984; **8**: 872-879.

 92. **Petrova E**, Lapshyn H, Bausch D, et al. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ/ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. *Pancreatology* 2019; **19**: 17-25.

 93. **Kantor O**, Talamonti MS, Pitt HA, et al. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to derive modified fistula risk score for preoperative risk stratification in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2017; **224**: 816-825.

94. **Timme S**, Kayser G, Werner M, et al. Surgeon vs Pathologist for Prediction of Pancreatic Fistula. Results from the Randomized Multicenter RECOPANC Study. *Am Colleg of Surgeons* 2021.
95. **Topal B**, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Royen G et al. Pancreatojejunostomy versus pancreatogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomized trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 655-662.
96. **Figueras J**, Sabater L, Planellas P, et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2013; **100**: 1597-605.
97. **Keck T**, Wellner UF, Bahra M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy for RECONstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 0000767): Perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016; **263**: 440-449.
98. **Riedlger H**, Makowiec F, Fischer E, Admas U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenteric-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; **10**: 1106-1115.
99. **Yang YM**, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 2456-2461.
100. **Bassi C**, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreatogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005; **242**: 767-771.
101. **Shen Y**, Jin W. Reconstruction by pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2012.

102. **Lai EC**, Lau SH, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a comprehensive review. *Arch Surg* 2009; **144**: 1074-80.
103. **D'souza MA**, Shirkhande SV. Pancreatic resectional surgery: an evidence-based perspective. *J Cancer Res Ther* 2008; **4**: 77-83.
104. **Ball CG**, Howard TJ. Does the type of pancreaticojejunostomy after Whipple alter the leak rate? *Adv Surg* 2010; **44**: 131-48.
105. **Sabater L**, Calvete J, Aparisi L. Pancreatic and periampullary tumors: morbidity, mortality, functional results and long-term survival. *Cirugía Española* 2009; **86**: 159-166.
106. **Cameron JL**, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg*. 1991; **161**:120–4.
107. **Takahashi S**, Ogata Y, Miyazaki H, Maeda D, Murai S, Yamataka K, et al. Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations. *World J Surg*. 1995; **19**: 653–9.
108. **Pawlik TM**, Abdalla EK, Barnett CC, Ahmad SA, Cleary KR, Vauthey JN, et al. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2005; **140**:584–9.
109. **Pawlik TM**, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007; **141**:610–8.
110. **Fabregat J**, Busquets J, Peláez N et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases. *Cirugía Española* 2010; **88**: 374-382.

111. **Acharya A**, Markar SR, Sodergren MH, Malietzis G, Darzi A, Athanasiou T, et al. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017; **104**: 814-22.
112. **Jin Z**, Hartgers ML, Sanhueza CT, Shubert CR, Alberts SR, Truty MJ, et al. Prognostic factors and benefits of adjuvant therapy after pancreatoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma: Mayo Clinic experience. *Eur J Surg Oncol*. 2018; **44**: 677-83.
113. **Yanming Z**, Shuncui L, Lupeng W, Tao W. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Asian J Surg* 2017; **40**: 129-138.
114. **Nakamura H**, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H et al. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg* 2009; **13**: 1321-1327.
115. **Wellner Y**, Makowiec F, Fischer E, Hopt UT, Kect T. Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg* 2009; **13**: 745-751.
116. **Niedergethmann M**, Dusch N, Widyaningsih R, Weiss C, Kienle P, Post S. Risk-adapted anastomosis for partial pancreaticoduodenectomy reduces the risk of pancreatic fistula: a pilot study. *World J Surg* 2010; **34**: 1579-1586.

BIBLIOMETRÍA

A continuación, presentamos una tabla (Tabla 40), en la que se incluyen todas las referencias bibliográficas utilizadas en el estudio, con su año y revista de publicación, factor de impacto, así como el número de veces que han sido citadas en la literatura. En esta tabla, (Tabla 40), no se han incluido las referencias a libros.

TABLA 40: Bibliometría. Incluye revista, año de publicación, factor de impacto de la revista y número de citas, de todas las referencias bibliográficas empleadas en el estudio

ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	FACTOR IMPACTO	Nº CITAS
Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes.	Pancreatology	2015	3,996	449
Epidemiology of pancreatic cancer.	World Journal of Gastroenterology	2016	5,742	1026
The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010.	British Journal of Cancer	2011	7,64	865
Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs.	International Journal of Cancer	2005	7,396	396
Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis.	Langebeck`s Archives of Surgery	2008	3,445	565
Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.	International Journal of Cancer	2010	7,396	200
Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium.	American Journal of Epidemiology	2009	4,897	379
Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.	The New England Journal of Medicine	2003	91,245	9121
Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies.	Annals of Oncology	2012	32,976	451
Mortality in vegetarians and comparable non vegetarians in the United Kingdom.	The American Journal of Clinical Nutrition	2016	7,045	155

Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.	International Journal of Cancer	2013	7,396	88
Dietary fat intake and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.	Annals of Epidemiology	2013	3,797	38
Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: evidence from epidemiological studies.	European Journal of Cancer Prevention	2016	2,497	81
Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium.	Annals of Oncology	2014	32,976	226
Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis.	Hepato-gastroenterology	2011	1,081	41
Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case Control Consortium.	Annals of Oncology	2012	32,976	277
K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study.	Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention	2000	4,254	132
Pancreatic adenocarcinoma: cross-sectional imaging techniques.	Abdominal Radiology	2018	3,039	14
The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence-based appraisal.	Journal of Gastrointestinal Oncology	2012	2,892	660
The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer	Annals of Oncology	2012	32,976	260
Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer.	Clinical Cancer Research	2011	12,531	244

The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer.	European Journal of Surgical Oncology	2005	4,424	392
Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas.	The New England Journal of Medicine	2010	91,245	1078
Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT.	Gastrointestinal Endoscopy	2013	9,427	109
A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery.	Surgery Journal	2014	3,982	669
Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer.	Annals of Surgical Oncology	2010	5,344	138
Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design.	Annals of Surgical Oncology	2013	5,344	298
International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017.	Pancreatology	2018	3,996	320
The Standardization of Pancreatoduodenectomy: Where Are We?	Pancreas	2016	3,327	17
Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic cancer for better tumor staging	Cancer Treatment Reviews	2015	12,111	28
Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS).	Surgery Journal	2014	3,982	441
Reappraisal of Nodal Staging and Study of Lymph Node Station Involvement in Pancreaticoduodenectomy with the Standard International Study Group of Pancreatic Surgery Definition of Lymphadenectomy for Cancer	Journal of the American College of Surgeons	2015	6,113	75
Resection of the retroportal pancreatic lamina during pancreaticoduodenectomy: first dissection of the superior mesenteric artery.	Annales de Chirurgie	2003	0,607	56

Resection of the mesopancreas (RMP) a new surgical classification of a known anatomical space.	World Journal of Surgical Oncology	2007	2,477	181
Mesopancreas is a misnomer time to correct the nomenclature.	Journal of Hepatobiliary-Pancreatic Sciences	2016	4,73	27
Resection of tumors of the neck of de pancreas with venous invasion: the “Whipple at the Splenic Artery (WATSA)” procedure.	Journal of Gastrointestinal Surgery	2012	3,452	38
The TRIANGLE operation –radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study.	HBP Journal	2017	3,647	102
Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy.	Cochrane Database Systematic Reviews	2017	9,266	95
Reconstruction following the pylorus preserving Whipple resection: PJ, HJ, and DJ.	Journal of Gastrointestinal Surgery	2010	3,452	39
Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)	Surgery Journal	2017	3,982	163
The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After Surgery.	Surgery Journal	2017	3,982	1843
A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.	Journal of the American Collegue of Surgeons	2016	6,113	751
Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery. A systematic review and meta-analysis.	Surgery Journal	2015	3,982	30

Somatostatin analogues for pancreatic surgery.	Cochrane Database Systematic Reviews	2013	9,266	276
Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery.	Surgery Journal	2017	3,982	139
Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition.	Surgery Journal	2007	3,982	1803
Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by de International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).	Surgery Journal	2007	3,982	2168
Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis.	European Journal of Surgical Oncology	2013	4,424	108
Proposal and a Critical Appraisal of Exclusion Criteria to the International Study Group for Pancreatic Surgery Definition of Delayed Gastric Emptying.	Journal of the American Collegue of Surgeons	2015	6,113	8
Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy with alimentary reconstruction according to Roux-en-Y or Billroth II. BMC.	Surgery Journal	2017	3,982	19
Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by de Internatinoal Study Group of Liver Surgery	Surgery Journal	2010	3,982	1148
Complicacions after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management.	Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology	2013	11,382	124
Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis.	The Lancet Oncology	2013	41,316	227

Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open label, randomised, phases 3 trial.	The Lancet	2017	79,321	1325
Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management.	World Journal of Gastroenterology	2014	5,742	131
Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer.	Journal of Hepatobiliary-Pancreatic Sciences	2013	4,73	74
Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties.	Cancer Treatment Reviews	2015	12,111	102
Redefining the R1 resection in pancreatic cancer.	British Journal of Surgery	2006	6,939	578
Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery.	Surgery Today	2010	2,549	116
Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis	The American Journal of Surgery	2007	2,565	354
Pancreatogastrostomy whit gastric partition after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional pancreatojejunostomy: a prospective randomized study.	Annals of Surgery	2008	12,969	232
Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy.	British Journal of Surgery	2006	6,939	267
Resection of the duodenum and the head of the pancreas for carcinoma.	Surgery Journal	1946	3,982	236
Pancreatogastrostomy.	The American Journal of Surgery	1967	2,565	60

Pancreatogastrostomy: clinically experience with a direct pancreatic-duct-to-gastric-mucosa anastomosis.	The American Journal of Surgery	1984	2,565	75
Pancreatogastrostomy: a safe drainage procedure after pancreaticoduodenectomy.	Surgery Journal	1990	3,982	172
Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis.	Digestive Surgery	2013	2,588	75
Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Journal of Gastrointestinal Surgery	2014	3,452	37
Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy.	World Journal of Surgery	2002	3,352	174
Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy.	The American Journal of Surgery	2002	2,565	290
Isolated Roux loop pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study.	HBP Journals	2014	3,647	100
A comparison of pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy.	Journal of Gastrointestinal Surgery	2003	3,452	151
Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy.	Langebeck`s Archives of Surgery	2004	3,445	155
Morbidity and mortality associated with pancreaticogastrostomy and pancreatojejunostomy following partial pancreaticoduodenectomy.	British Journal of Surgery	2002	6,939	179

In search of the best reconstructive technique after pancreaticoduodenectomy: pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy.	Canadian Journal of Surgery	2015	2,089	53
Nomogram for predicting postoperative pancreatic fistula.	HBP Journals	2019	3,647	15
Alternative fistula risk score por pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and international external validation.	Annals of Surgery	2019	12,969	166
Cancer of the pancreas: palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy.	World Journal of Surgery	1984	3,352	66
Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ/ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery.	Pancreatology	2019	3,996	16
Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to derive modified fistula risk score por preoperative risk stratification in patients undergoing pancreatoduodenectomy.	Journal of American Colleague of Surgeons	2017	6,113	88
Surgeon vs Pathologist for Prediction of Pancreatic Fistula. Results from the Randomized Multicenter RECOPANC Study	Journal of American Colleague of Surgeons	2021	6,113	5
Pancreatojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomized trial	The Lancet Oncology	2013	41,316	282
Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.	British Journal of Surgery	2013	6,939	207

Pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy for RECONstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 0000767): Perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial.	Annals of Surgery	2016	12,969	285
Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenteric-portal vein resection.	Journal of Gastrointestinal Surgery	2006	3,452	240
Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy.	World Journal of Gastroenterology	2005	5,742	383
Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreatogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study.	Annals of Surgery	2005	12,969	549
Reconstruction by pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Gastroenterology Research and Practice	2012	2,260	61
Measures to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a comprehensive review.	Langebeck's Archives of Surgery	2009	3,445	241
Pancreatic resectional surgery: an evidence-based perspective	Journal of Cancer, Research and Therapeutics	2008	1,50	27
Does the type of pancreaticojejunostomy after Whipple alter the leak rate?	Advances in Surgery	2010	1,18	22
Pancreatic and periampullary tumors: morbidity, mortality, functional results and long-term survival.	Cirugía Española	2009	1,653	11
Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer	The American Journal of Surgery	1991	2,565	692
Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations.	World Journal of Surgery	1995	3,352	115

Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer.	Langebeck's Archives of Surgery	2005	3,445	124
Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.	Surgery Journal	2007	3,982	467
Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases.	Cirugía Española	2010	1,653	11
Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma.	The British Journal of Surgery	2017	6,939	38
Prognostic factors and benefits of adjuvant therapy after pancreatoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma: Mayo Clinic experience.	European Journal of Surgical Oncology	2018	4,424	31
Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors.	Asian Journal of Surgery	2017	2,767	55
Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy	Journal of Gastrointestinal Surgery	2009	3,452	85
Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy.	Journal of Gastrointestinal Surgery	2009	3,452	76
Risk-adapted anastomosis for partial pancreaticoduodenectomy reduces the risk of pancreatic fistula: a pilot study.	World Journal of Surgery	2010	3,352	37

Una vez realizada la bibliometría expuesta en la tabla anterior, decidimos realizar los siguientes gráficos, con el fin de analizar la bibliografía utilizada en nuestro estudio.

En la figura 19, observamos la relación entre el año de publicación y el número de publicaciones cada año. En ella se objetiva, que a partir del año 2000 hay un aumento

progresivo de las citas bibliográficas, y que el pico máximo de las mismas se sitúa en los últimos 10 años.

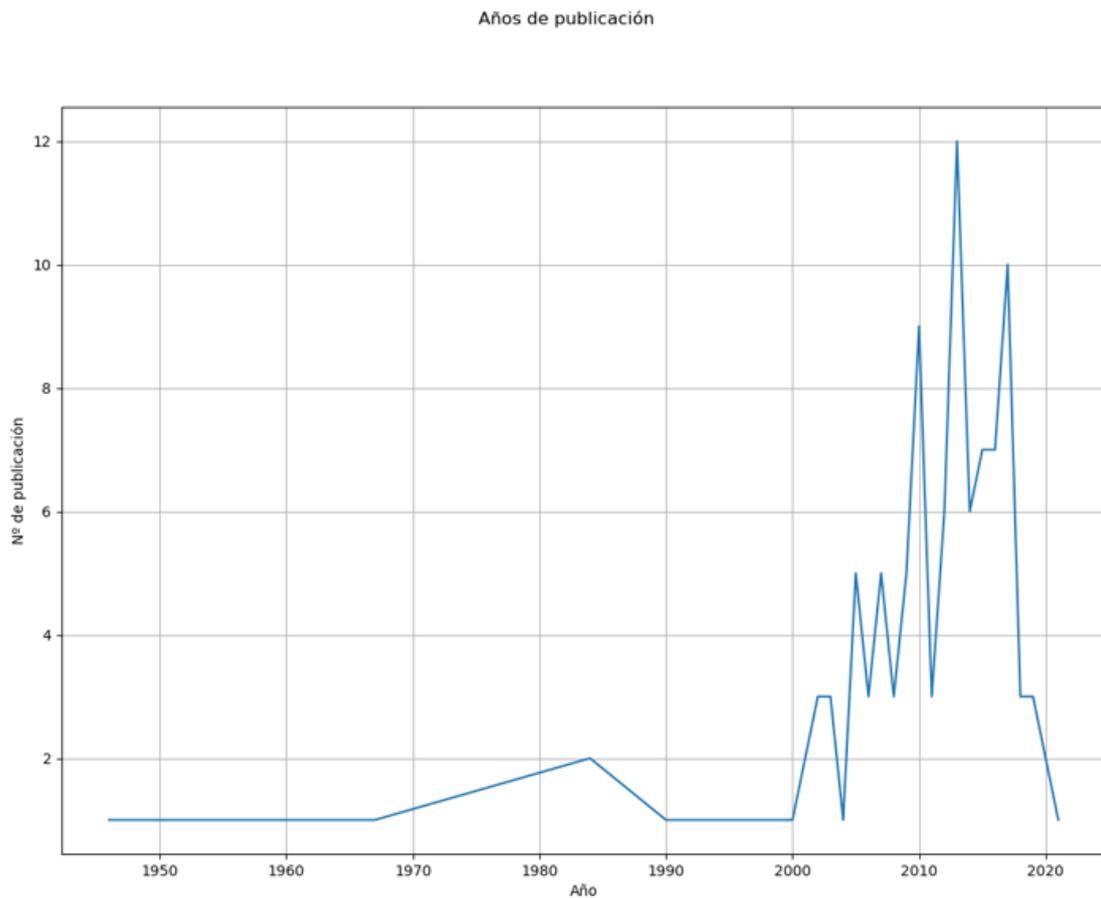


FIGURA 19: Imagen donde se observa la relación entre el año de publicación y el número de publicaciones cada año

Además, decidimos analizar la distribución normal o gaussiana, del año de publicación, factor de impacto y número de veces que fueron citadas las referencias bibliográficas.

En la figura 20, podemos ver la distribución normal o gaussiana en función del año de publicación de las citas bibliográficas. En ella, observamos que el año de publicación medio fue el 2003, con una desviación estándar de 16,87.

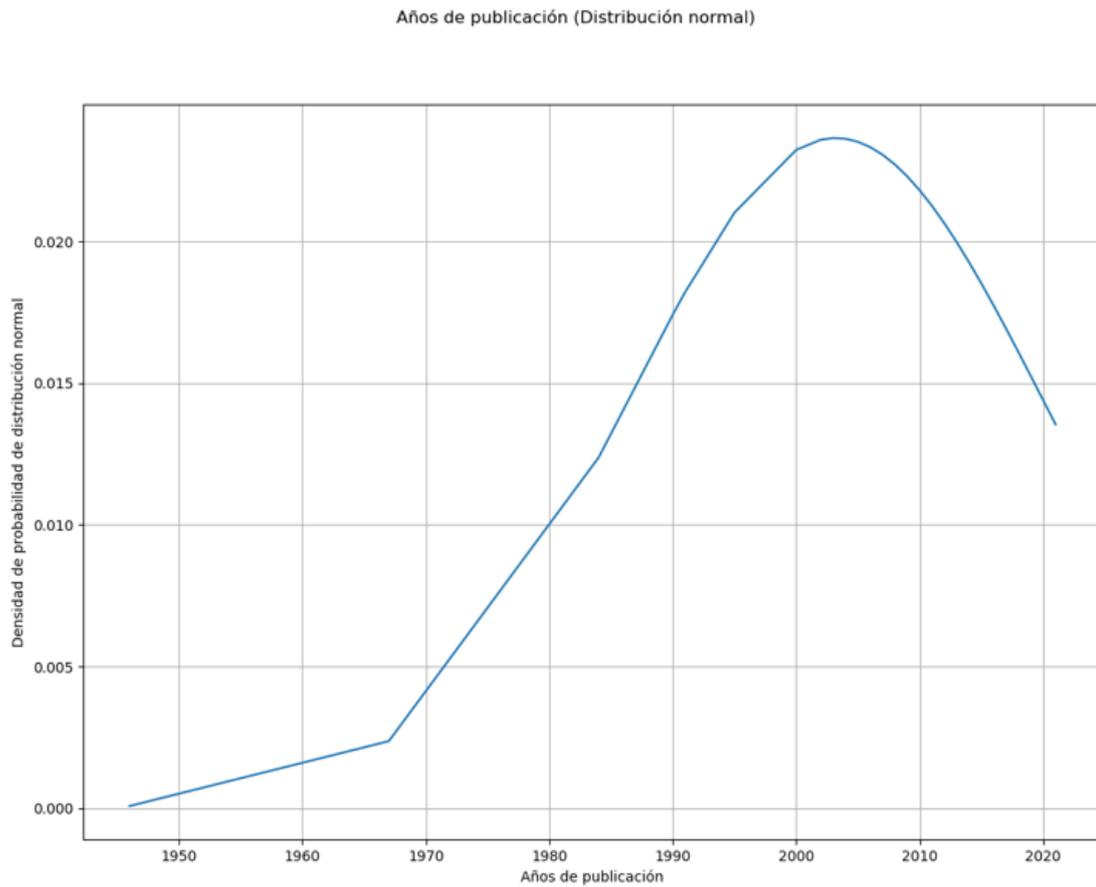


FIGURA 20: Imagen de la distribución normal o gaussiana en función del año de publicación de las citas bibliográficas

En la figura 21, podemos ver la distribución normal o gaussiana, en función del factor de impacto de la revista en que han sido publicadas las citas bibliográficas. En ella, observamos que la media del factor de impacto de las revistas, es de 9,16, con una desviación estándar de 15,71.

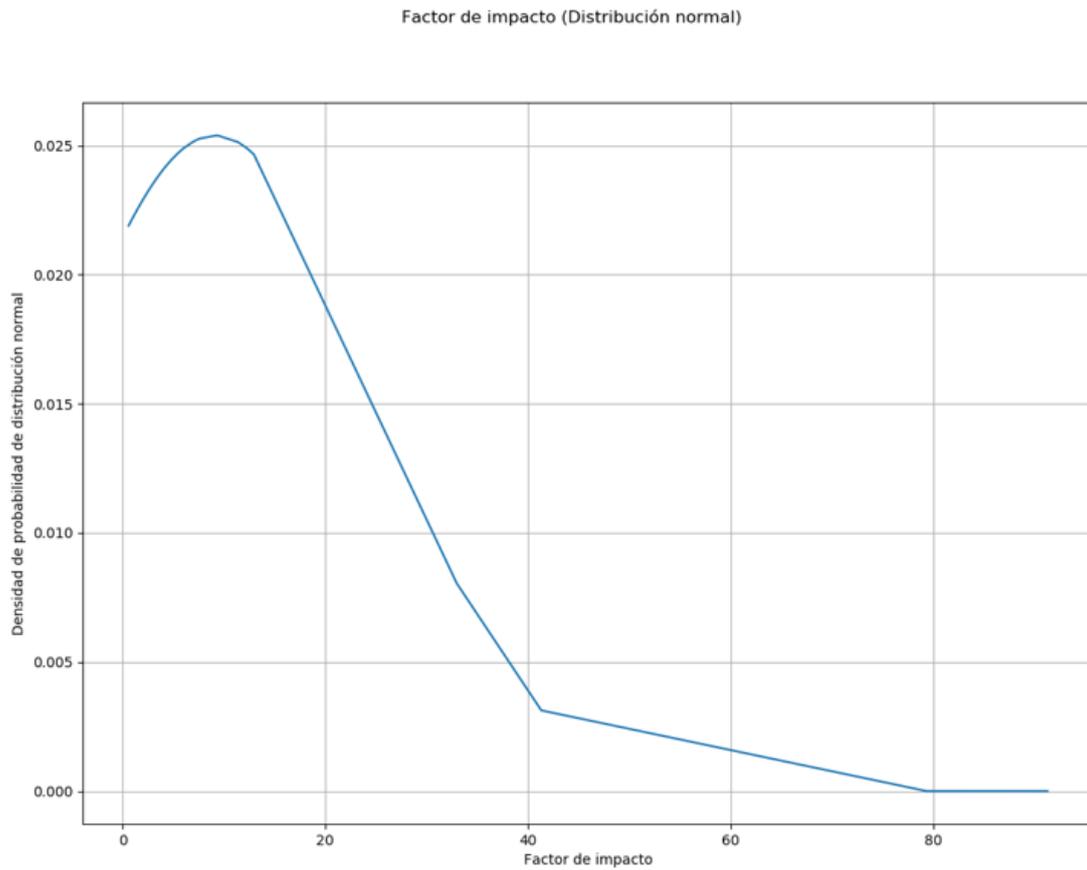


FIGURA 21: Imagen de la distribución normal o gaussiana en función del factor de impacto de la revista en que han sido publicadas las citas bibliográficas

En la figura 22, podemos ver la distribución normal o gaussiana en función del número de veces que han sido citadas cada una de las referencias bibliográficas. En ella, observamos que la media de citas bibliográficas de las referencias utilizadas en este trabajo, fue de 368,05, con una desviación estándar de 953,76.

Citas bibliográficas (Distribución normal)

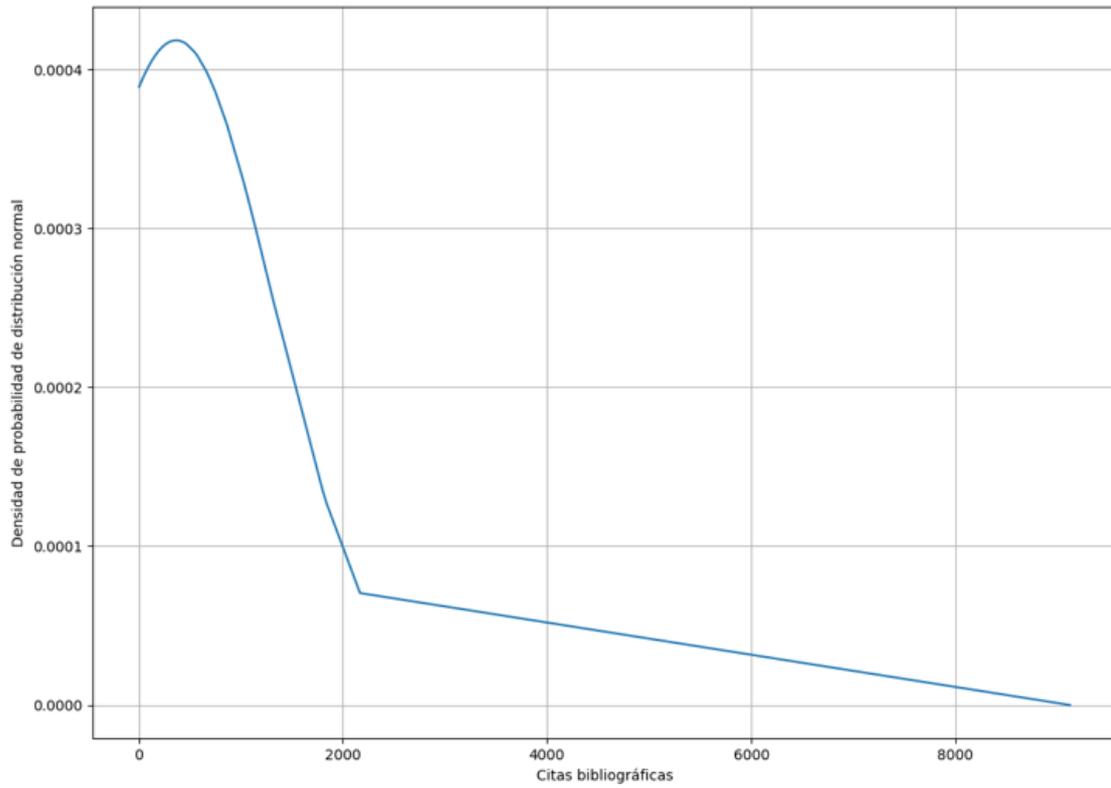


FIGURA 22: Imagen de la distribución normal o gaussiana en función del número de veces que han sido citadas cada una de las referencias bibliográficas

ANEXOS

1. ANEXO 1: CIRCUITO DE ICTERICIA INDOLORA A ESTUDIO:

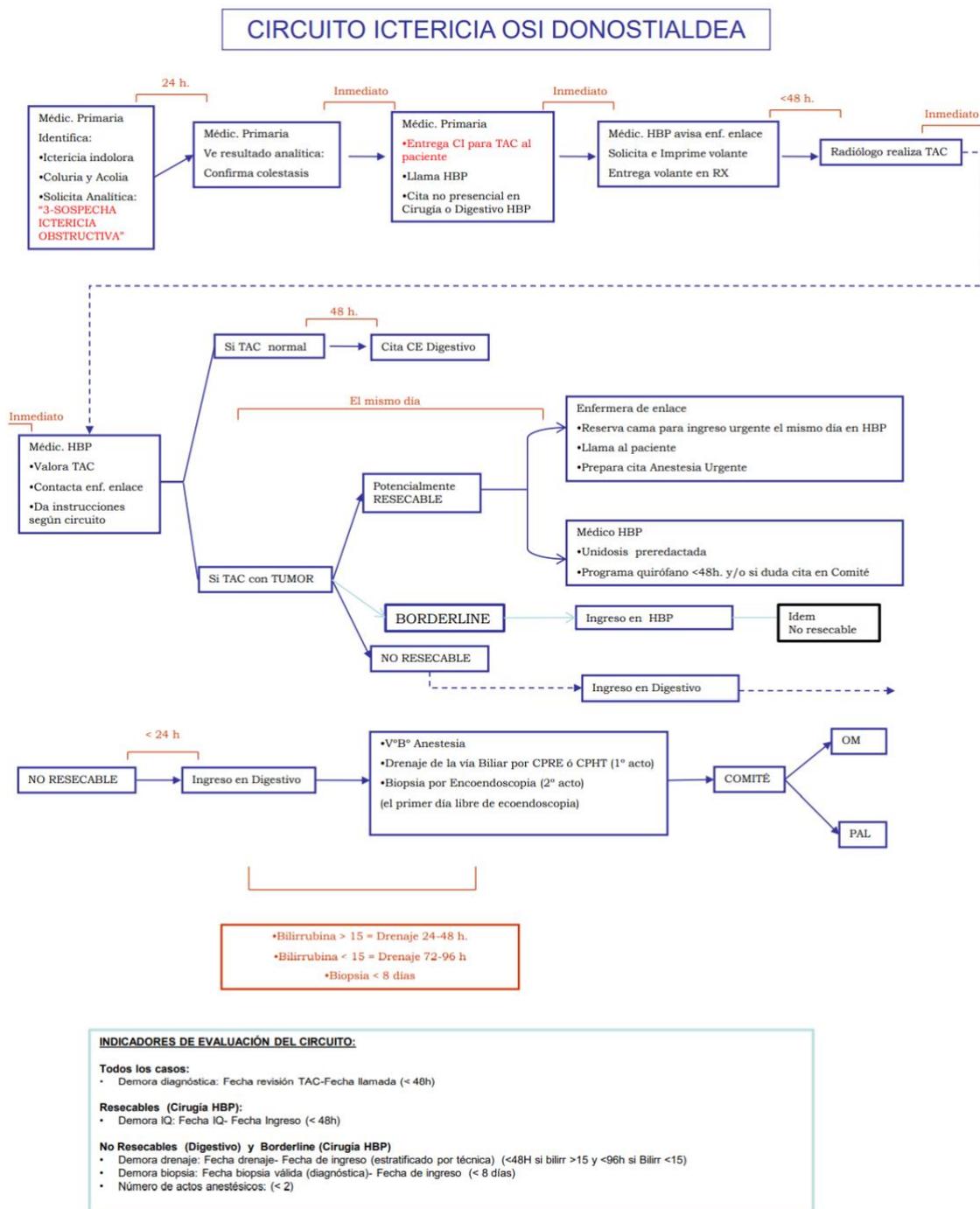


FIGURA 23: Imagen del circuito de ictericia indolora a estudio en nuestra OSI

VARIABLES DIAGNÓSTICAS:

- TC: SI (1) NO (0)
- RM: SI (1) NO (0)
- Ecoendoscopia: SI (1) NO (0)
- Biopsia preoperatoria: SI (1) NO (0)

VARIABLES QUIRURGICAS:

- Páncreas: DURO (1) BLANDO (0)
- Cirujano:
- Resección venosa: SI (1) NO (0)

RESULTADOS:

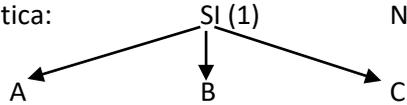
a) **VARIABLES POSTQUIRÚRGICAS:**

- Estancia CMI:
- Estancia planta:
- Tiempo NTP:
- Tiempo hasta tolerancia oral:
- Drenaje: SI (1) NO (0)
- Retirada de drenaje:

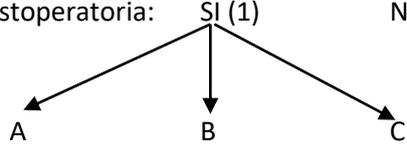
b) COMPLICACIONES:

○ ClavienDindo: 1 2 3 4 5

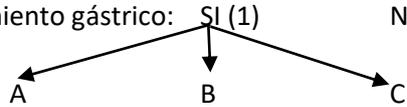
○ Fístula pancreática: SI (1) NO (0)



○ Hemorragia postoperatoria: SI (1) NO (0)



○ Retraso vaciamiento gástrico: SI (1) NO (0)



○ Fístula biliar: SI (1) NO (0)

○ Reintervención: SI (1) NO (0)

○ Día de reintervención (en caso de Sí):

○ Causa de reintervención:

○ Reingreso: SI (1) NO (0)

○ Causa de reingreso (en caso de reingreso):

c) **RESULTADOS A LARGO PLAZO:**

- TNM:
- Invasión vascular: SI (1) NO (0)
- Invasión Perineural: SI (1) NO (0)
- AP: Benigno (1) Maligno (0)
- QT adyuvante: SI (1) NO (0)
- Recidiva: SI (1) NO (0)
- Lugar Recidiva:
- Fecha IQ:
- Fecha recidiva:
- Fecha último seguimiento:
- Fecha exitus:
- Causa exitus:
- Kreon®: SI (1) NO (0)
- Encimas pancreáticas: SI (1) NO (0)