eman ta zabal zazu



del País Vasco

Universidad Euskal Herriko Unibertsitatea

## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

# ANÁLISIS DEL RIESGO QUIRÚRGICO Y DE LA MICROBIOLOGÍA BILIAR EN LOS TUMORES DE LA ENCRUCIJADA BILIOPANCREÁTICA

**TESIS DOCTORAL CARMEN GONZÁLEZ SERRANO** 

AÑO 2015

### **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar agradecer a mis directores de Tesis, Profes. Dr. Méndez y Dr. Iturburu, el apoyo recibido y la confianza que depositaron en mi capacidad para llevar a cabo este proyecto.

Al Prof. Méndez por sus enseñanzas y su análisis crítico en todo lo referente al trabajo de investigación, que han sido esenciales en la elaboración de esta Tesis.

Al Prof. Iturburu por sus consejos no solo científicos, sino también humanos. Por su tiempo y dedicación absoluta que hicieron posible mantener mi ánimo y superar muchos momentos de incertidumbre. Sin su enorme generosidad y ayuda no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

Al Dr. Imaz y la Dra. Azpichueta, que desinteresadamente me enseñaron sobre microbiología y colaboraron con esmero en el procesamiento de las muestras.

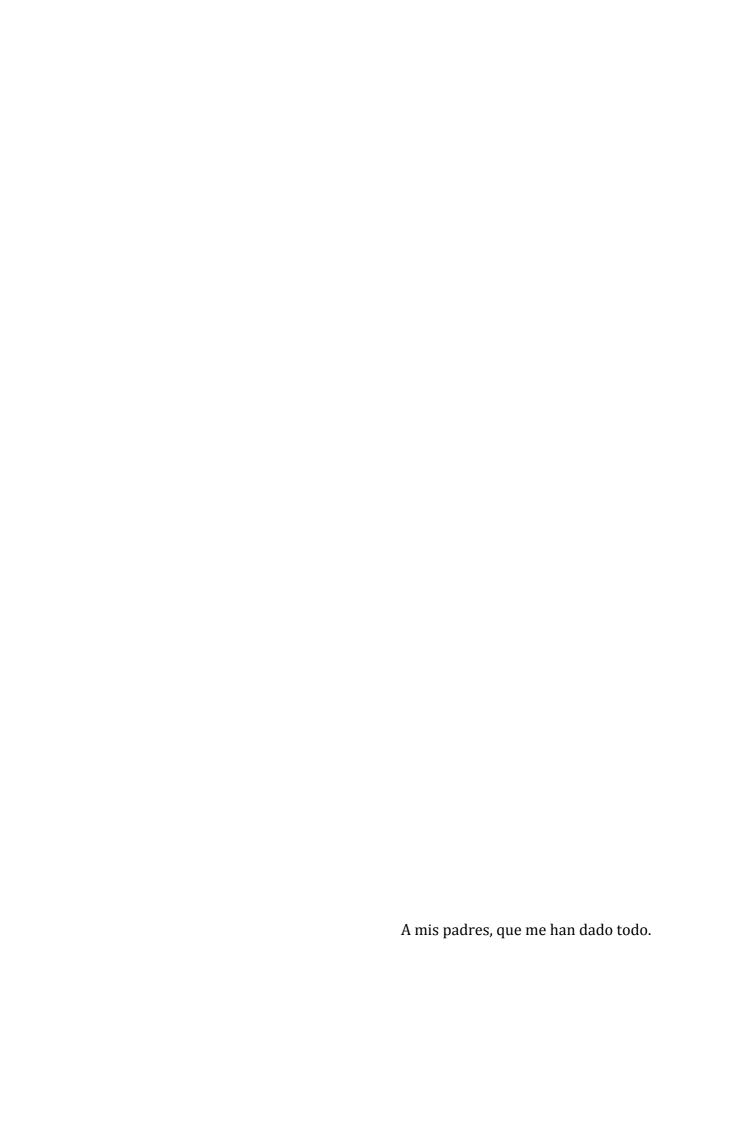
A la Unidad de Investigación del Hospital, Dr. Escobar y en especial a Amaia Bilbao, que me ayudaron con enorme dedicación y paciencia a que todos los datos tomasen forma.

A las Dra. Forés, Santamaría y López que me transmitieron su ánimo y consejos, así como su experiencia en el difícil proceso de "investigar".

A las bibliotecarias del Hospital, Begoña Lejona y Maite Rodríguez, por su profesionalidad y siempre excelente disposición a la hora de efectuar las búsquedas bibliográficas.

A las enfermeras de quirófano, en especial a Maribel y Feli, por recordarnos siempre la realización del "protocolo".

A los compañeros y residentes del Servicio de Cirugía que de una u otra manera han colaborado en el desarrollo de este trabajo.





## **ABREVIATURAS:**

**ACO:** Anticoagulantes orales

ASA: Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists

**CCK:** Colecistoquinina

CP: Carcinoma de Páncreas

**CPRE:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

**DBP:** Drenaje biliar preoperatorio

**DPC:** Duodenopancreatectomía cefálica

**DPO:** Día postoperatorio

**DPPP:** Duodenopancreatectomía con preservación pilórica

**DPT:** Duodenopancreatectomía total

**CTPH:** Colangiografía transparietohepática

**FA:** Fosfatasa alcalina

FPPO: Fístula pancreática postoperatoria

**GGT:** Gammaglutamiltranspeptidasa

HDA: Hemorragia digestiva alta

**HPP:** Hemorragia postpancreatectomía

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**ISGPS:** International Study Group of Pancreatic Surgery

NK: Natural killer

**Min:** Minutos **Ml:** Mililitros

NPC: células no parénquimatosas hepáticas

**RVG:** Retraso de vaciamiento gástrico

SNG: Sonda nasogástrica

SRE: Sistema reticuloendotelial

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**TPMI:** Tumor papilar mucinoso intraductal

## ÍNDICE:

1 INTRODUCCIÓN	1
1.1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	3
1.2. ASPECTOS QUIRÚRGICOS DE LA REGIÓN PERIAMPULAR	11
1.2.1. RECUERDO ANATÓMICO DE LA ENCRUCIJADA PANCREATOBILIAR,	
VÍAS BILIARES Y VESÍCULA BILIAR	11
1.2.1.1. EMBRIOLOGÍA DE LA REGIÓN PERIAMPULAR	11
1.2.1.2. ANATOMÍA DE LA REGIÓN PERIAMPULAR	12
1.2.2 FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN BILIAR	13
1.2.3. TUMORES DE LA ENCRUCIJADA PANCREATOBILIAR	16
1.2.3.1. TUMORES DE PÁNCREAS	16
1.2.3.2. TUMORES AMPULARES	20
1.2.3.3. TUMORES DE VÍA BILIAR DISTAL	21
1.2.3.4. OTRAS ENTIDADES	
1.2.3.4.1. PANCREATITIS CRÓNICA	21
1.2.3.4.2. CÁNCER DE DUODENO	22
1.2.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES DE LA ENCRU	CIJADA
PANCREATOBILIAR	23
1.2.4.1. MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	23
1.2.4.2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	26
1.3. SÍNDROME COLOSTÁSICO	31
1.3.1. DEFINICIÓN	31
1.3.2. CLASIFICACIÓN	31
1.3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	33
1.3.4. CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA COLOSTASIS	36
1.3.4.1. CAMBIOS ESTRUCTURALES	36

1.3.4.2. CAMBIOS FUNCIONALES	38
1.3.4.3. CAMBIOS SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS	41
1.3.4.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS	50
1.3.5. MANEJO DEL PACIENTE CON COLOSTASIS. DRENAJE BILIAR	56
1.4. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LA ENCRUCIJADA BILIOPANCREÁTICA	80
1.4.1. PACIENTE SANO: MECANISMOS DE DEFENSA	80
1.4.2. FACTORES PREDISPONENTES A LA INFECCIÓN	84
1.4.3. MICROBIOLOGÍA EN LA INFECCIÓN BILIOPANCREÁTICA	93
1.4.4. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA HEPATO-BILIO-PANCREÁTIC.	A101
1.4.4.1. CONSIDERACIONES GENERALES	101
1.4.4.2. SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN	107
2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO	119
2.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL	121
2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS	121
3 OBJETIVOS	123
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	125
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	125
4 PACIENTES Y MÉTODO	127
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	129
4.2. ESTUDIO RETROSPECTIVO PREVIO	130
4.3. PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS	131
4.4. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS Y MEDIOS DE CULTIVO	132
4.4.1. TINCIÓN GRAM	132
4.4.2. MEDIOS DE CULTIVO	133
4.4.3. IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS	136

	4.3.4. ANTIBIOGRAMA	138
	4.5. VARIABLES REGISTRADAS: DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN	140
	4.5.1. INDEPENDIENTES	140
	4.5.2. VARIABLES RESULTADO ó DEPENDIENTES:	142
	4.5.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:	143
	4.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO	153
5	RESULTADOS	155
	5.1. DESCRIPTIVA GENERAL DE LA MUESTRA	157
	5.1.1. VARIABLES CLÍNICAS	157
	5.1.2. PROCEDIMIENTO DE DRENAJE BILIAR PREOPERATORIO:	160
	5.1.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS	161
	5.1.4. ÍNDICE NNIS	163
	5.1.5. ESTANCIAS	164
	5.1.6. MUESTRA INTRAOPERATORIA DE BILIS Y PRÓTESIS	164
	5.1.7. VARIABLES ANALÍTICAS	165
	5.1.8. VARIABLES RESULTADO	167
	5.2. CORRELACIÓN CULTIVO BILIAR-COMPLICACIONES	174
	5.3. CORRELACIÓN CULTIVO BILIAR-MORTALIDAD, REINTERVENCIONES,	
	REINGRESOS	178
	5.4. CORRELACIÓN MICROORGANISMOS BILIS-COMPLICACIÓN INFECCIOSA	179
	5.5. CORRELACIÓN STENT-BACTIBILIA	181
	5.6. CORRELACIÓN STENT-COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	183
	5.7. FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD	189
	5.8. MICROBIOLOGÍA QUIRÚRGICA	190
	5.9. COHORTE DE PACIENTES SERIE PREVIA. AÑOS 2005-07	193
	5.9.1. DESCRIPTIVA GENERAL	193

5.9.2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	194
5.9.2.1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS	194
5.9.2.2. COMPLICACIONES MAYORES	195
5.9.3. ESTANCIAS Y REINTERVENCIONES	196
5.9.4. REINGRESOS	197
5.9.5. MORTALIDAD	197
5.10. CORRELACIÓN COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS-OTROS FACTORES	198
6 DISCUSIÓN	201
6.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RESULTADO:	
COMPLICACIONES MAYORES, COMPLICACIONES INFECCIOSAS, REINTER	VENCIÓN,
REINGRESO Y MORTALIDAD	207
6.2. OBJETIVO PRINCIPAL: CORRELACIÓN CULTIVO BILIAR-COMPLICACIONES.	217
6.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS:	224
6.3.1. CORRELACIÓN MICROORGANISMOS BILIS-COMPLICACIÓN INFECCIO	OSA.224
6.3.2. CORRELACIÓN STENT-BACTIBILIA	227
6.3.3. CORRELACIÓN STENT-COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	230
6.3.4. FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD	239
6.3.5. MICROBIOLOGÍA QUIRÚRGICA	246
6.3.6. COHORTE DE PACIENTES SERIE PREVIA. AÑOS 2005-2007	254
6.3.7. CORRELACIÓN COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS-OTROS	
FACTORES	255
7 CONSIDERACIONES Y SUGERENCIAS	259
8 CONCLUSIONES	263
9 BIBLIOGRAFÍA	267
10. ANEXOS	301

# **INTRODUCCIÓN**

## 1.- INTRODUCCIÓN:

#### 1.1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Los tumores periampulares son neoplasias que se presentan en las proximidades de la ampolla de Vater. Su origen puede ser muy variable, localizándose en la cabeza del páncreas, la porción del conducto biliar común que pasa a través del páncreas, la ampolla de Vater, o la segunda porción del duodeno. Dado que, desde el punto de vista embriológico, esta encrucijada anatómica comparte un origen común, puede por lo tanto, resultar difícil conocer la procedencia de las tumoraciones en esta localización, incluso, tras su extirpación quirúrgica.

Por su ubicación anatómica, comprometen el área de confluencia bilio-pancreática y suelen considerarse como un solo grupo debido a que su presentación clínica resulta similar y porque tienen también, similares implicaciones relacionadas con su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, su pronóstico es muy diferente en función del origen del tumor.

Los tumores periampulares ocupan el tercer lugar por frecuencia dentro de los tumores gastrointestinales, situándose después del cáncer de colon y estómago. De entre todos ellos, el más frecuente es el cáncer de cabeza de páncreas que supone entre el 60-85%, seguido de los adenocarcinomas ampulares, que constituyen el 10-36%; los colangiocarcinomas distales 5-14% y con menor frecuencia, los adenocarcinomas duodenales¹. Aparte de las lesiones puramente tumorales, existen otros procesos de naturaleza benigna como son la pancreatitis crónica, que pueden requerir tratamiento empleando los mismos procedimientos quirúrgicos que en el caso de la patología neoplásica.

El tratamiento de las neoplasias de páncreas y periampulares continúa siendo un gran reto médico y quirúrgico debido a que puede presentar dificultades en todas las etapas de su proceso diagnóstico y terapéutico; desde el punto de vista del diagnóstico, puesto que en muchos casos no resulta posible establecer un diagnóstico de certeza de forma preoperatoria y éste se consigue solo tras realizar la intervención quirúrgica; y

con relación a su manejo terapéutico, dado que la mejor opción de tratamiento para estos pacientes sigue siendo la resección quirúrgica, intervenciones que aun hoy día, asocian elevadas cifras de morbilidad y no están exentas de mortalidad, y finalmente, porque en algunos tipos de tumores, especialmente el adenocarcinoma ductal de páncreas, los resultados de supervivencia a largo plazo continúan siendo desalentadores<sup>2</sup>.

La técnica más comúnmente empleada para el tratamiento de estos tumores es la duodenopancreatectomía (DPC), que constituye el único tratamiento potencialmente curativo para los mismos. El índice de resecabilidad oscila entre el 10-20% en el cáncer de páncreas³, y alrededor del 80% en el caso del adenocarcinoma duodenal⁴.

La primera resección de la cabeza del páncreas y del duodeno fue llevada a cabo en 1898 por Alessandro Codivila<sup>5</sup>, pero fue Allen O. Whipple<sup>6</sup> quien la popularizó a partir de 1935. En su publicación, el autor ya hacía referencia al riesgo quirúrgico aumentado en pacientes con ictericia obstructiva, reseñando como por lo general, los enfermos se presentaban profundamente ictéricos, con diátesis hemorrágica, mal-nutridos, asténicos y con una severa alteración de la función hepática, circunstancias todas ellas graves y que comprometían, seriamente, el pronóstico quirúrgico. Con estas premisas consideró, que la mayoría de los pacientes no podían sobrevivir a una operación tan importante hasta que se hubiera conseguido un alivio de esas condiciones, por lo que diseñó una operación de cortocircuito preliminar para aliviar la ictericia. En su concepción inicial, el procedimiento de Whipple se llevó a cabo como una operación en dos etapas. En la primera etapa se realizaba una derivación biliar mediante colecistogastrostomía, para de este modo, aliviar la ictericia obstructiva y restaurar la función hepática, y la segunda etapa se realizaba semanas o meses después llevando a cabo la resección del tumor y conectando el remanente pancreático, el conducto biliar y el estómago mediante sucesivas anastomosis al yeyuno.

Desde esta experiencia inicial hasta los años setenta esta cirugía no gozó de buena popularidad ya que presentaba asociada tasas muy elevadas de mortalidad, alrededor del 30%. El desaliento llegó hasta el punto que algunos autores como Crile y Shapiro, comunicaron que la derivación paliativa tenía iguales o mejores resultados que la DPC

en los cánceres de páncreas resecables y concluyeron que esta cirugía resectiva mayor no se debería realizar para este tipo de neoplasias<sup>7,8</sup>.

La mejor comprensión de las enfermedades pancreáticas, el desarrollo de los métodos diagnósticos, la mejor selección de los pacientes y los avances en las últimas décadas en la evaluación preoperatoria, técnica anestésica y quirúrgica, con menores pérdidas hemáticas, menor duración de la cirugía, y un indudable progreso en los cuidados postoperatorios, junto con un soporte nutricional adecuado, han supuesto una mejora en los resultados de morbimortalidad perioperatoria. El desarrollo de una variedad de técnicas quirúrgicas también ha permitido un enfoque más individualizado de los pacientes. Todos estos argumentos han llevado a redefinir la función de la cirugía en el tratamiento de las neoplasias periampulares y a establecer los estándares óptimos de calidad para estas intervenciones. Actualmente se consideran estándares de calidad en la DPC, una mortalidad inferior al 10%, una morbilidad inferior al 50% y una supervivencia a 5 años superior al 30%<sup>2</sup>. En estos momentos, la mortalidad ha disminuido, incluso por debajo del 5%, en los centros muy especializados. Y como queda reflejado en diferentes trabajos, cada vez es más reconocido que la evolución, después de ciertos procedimientos quirúrgicos, tiende a tener mejores resultados si los realizan cirujanos experimentados y se llevan a cabo en hospitales especializados. El volumen de pacientes anuales, lo que se conoce como casuística de cada cirujano u hospital, nos indican un parámetro muy importante que refleja la experiencia y la especialización en ciertas enfermedades<sup>9-12</sup>. Los mejores resultados obtenidos en hospitales de alto volumen pueden ser la consecuencia de una mejor selección preoperatoria del paciente, y un estudio diagnóstico más riguroso en términos de los procedimientos disponibles en los mismos.

Por otro lado, la constitución de Comités Multidisciplinares contribuye a garantizar que se establecen las mejores opciones terapeúticas, coordinando de modo eficaz a los diferentes profesionales involucrados en la atención de estos pacientes. La complejidad de todo el proceso diagnóstico-terapéutico convierten a estos comités en un aspecto primordial para la toma de decisiones en la atención oncológica integrada.

También la calidad del hospital se evidencia en el manejo perioperatorio en base a

los servicios de apoyo, tales como cuidados intensivos, radiología intervencionista, unidades de endoscopia digestiva, personal de enfermería con amplia experiencia en el cuidado de estos pacientes tanto antes de la operación, como en el postoperatorio, todo lo cual ha podido contribuir en la mejora de resultados. Así Bachmann y cols., señalaron que los pacientes tratados en hospitales o por cirujanos de alto volumen eran más propensos a someterse a examen citológico, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), colocación de endoprótesis y resección quirúrgica<sup>13</sup>.

Otros aspectos, como el tiempo operatorio y administración de sangre se han reducido, y estos factores, quizás, también han desempeñado un papel significativo en la disminución de la mortalidad. Todos ellos representan elementos importantes para la consecución de buenos resultados.

Sin embargo, el concepto de "alto volumen" no está consensuado. Para algunos autores como Cameron, un cirujano debería realizar quince intervenciones al año para considerarse de alto volumen. Bajo esta premisa la tasa de mortalidad publicada por este grupo obtiene cifras extraordinarias del 1%<sup>14</sup>. En nuestro país, el estudio de Targarona, también demostró un efecto beneficioso en lo referente a las complicaciones postoperatorias en función del número de procedimientos realizados por cada cirujano. Este grupo observó una marcada diferencia en el número de fístulas pancreáticas, evisceración y complicaciones sépticas en los grupos de bajo y mediano volumen en comparación con el de alto volumen, lo mismo sucedió cuando evaluaron la estancia hospitalaria y el reinicio de la ingesta oral<sup>9</sup>. Se podría suponer, que el volumen quirúrgico, podría mejorar el conocimiento de la técnica operatoria, además de mejorar las capacidades y destreza en la realización de la cirugía.

Basados en la evidencia que sugiere que la centralización es una medida eficaz para mejorar los resultados del paciente, el Leapfrog Group, en Estados Unidos, introdujo normas en el año 2000 para los procedimientos de alto riesgo, incluyendo la pancreatectomía. Tras analizar diferentes hospitales de referencia determinaron un volumen mínimo de 11 procedimientos de resecciones pancreáticas por año para el hospital<sup>15</sup>. Pero aunque en las últimas décadas se ha conseguido reducir la mortalidad en los centros experimentados, la morbilidad continúa siendo alta. Así, el grupo del

Johns Hopkins<sup>16</sup> en una de sus amplias revisiones asume una morbilidad del 38%, similar al 43% de la Universidad de Indiana<sup>17</sup>, al 46% del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>18</sup>, y al 36% del equipo de Büchler y cols.<sup>19</sup>, llegando ésta hasta un 75% en el grupo holandés de Gouma<sup>20</sup>.

En nuestro país Sabater presenta una serie de 80 pacientes tras DPC con morbilidad del 42,5% y una mortalidad del 3,8%². También en nuestro medio, una de las series más extensas y recientes de DPCs arroja datos de complicaciones postquirúrgicas del 45%, siendo las más frecuentes el retraso de vaciamiento gástrico (RVG), 20%, la fístula pancreática 10%, y la infección del sitio quirúrgico (ISQ), 17% y una mortalidad del 7%²¹. La publicación más actual en nuestro país comunica una morbilidad para la DPC del 59% y mortalidad del 6,56%²².

Dentro de las complicaciones postoperatorias, las de tipo infeccioso figuran entre las de mayor tasa de incidencia. En un amplio estudio publicado por Kent y cols., registraron las complicaciones de 550 resecciones pancreáticas, detectando un 53% de complicaciones globales, de las cuales un 31% correspondieron a complicaciones de tipo infeccioso<sup>23</sup>.

El control de las tasas de infección constituye hoy día un punto de referencia de calidad, cada vez más común, para los hospitales. Indicadores como la prolongación de la estancia y los costes derivados de la morbilidad y mortalidad, ponen de manifiesto la relevancia de las infecciones nosocomiales. Por otra parte, el uso creciente de antibióticos, que representa una consecuencia de la infección nosocomial, conlleva el desarrollo de patógenos más resistentes. Las medidas diagnósticas y terapeúticas requeridas por los pacientes con complicaciones infecciosas son otras de las cuestiones a tener presente. Todos estos aspectos apuntan hacia la necesidad de instaurar una política de control relacionada con este problema.

Hoy día los centros de control de infección supervisan el cumplimiento de las diversas directrices y procedimientos diseñados y encaminados a disminuir las tasas de complicaciones infecciosas cuyo objetivo radica en mejorar los resultados, aumentar la satisfacción y calidad de vida del paciente y gestionar mejor los recursos hospitalarios.

Si bien como se ha mencionado, el control de infección se está convirtiendo en un importante indicador de calidad, éste sigue siendo aun poco utilizado, sobre todo en la cirugía gastrointestinal alta. La mayoría de estas iniciativas y protocolos se han aplicado a procedimientos colorrectales. Hasta ahora, las infecciones relacionadas con la patología pancreatobiliar han sido estudiadas casi exclusivamente en el ámbito de la necrosis secundaria a pancreatitis aguda y colangitis aguda. Sin embargo el estudio y la repercusión de las complicaciones infecciosas después de las resecciones pancreáticas electivas no se han desarrollado tan ampliamente.

Factores que resultan comunes en las resecciones pancreáticas mayores son las características fisiológicas de los pacientes intervenidos, a menudo de avanzada edad y con graves comorbilidades (desnutrición, ictericia, diabetes, etc.). Además estas operaciones se encuentran entre las más complejas técnicamente dentro de la cirugía abdominal, representando un considerable desafío quirúrgico, implicando anastomosis entéricas laboriosas, necesarias para el restablecimiento del tránsito gastrointestinal, así como disecciones extremas con vertido extenso de fluidos, exposición a microorganismos por apertura del tracto gastrointestinal, sustancial pérdida de sangre y duración prolongada de la cirugía. Cada una de estas variables contribuye, probablemente de forma muy significativa, al desarrollo de la infección.

Otro aspecto importante y que ha generado un considerable número de publicaciones científicas, es la manipulación de la vía biliar a la que, necesariamente en muchos casos, se ven sometidos estos pacientes debido a la presencia concomitante de colostasis sintomática. La instrumentación o la realización de drenaje biliar preoperatorio (DBP), ha constituído tema de debate durante las últimas décadas y aun hoy día, los resultados publicados difieren ampliamente según series. La amplia disparidad entre pacientes, procedimientos y variables clínicas consideradas, así como la escasez de estudios randomizados, hacen que no exista actualmente una recomendación categórica respecto a su empleo.

Por otro lado, se sabe que la presencia de microorganismos en bilis se encuentra asociada con las enfermedades del tracto biliar. Los agentes cultivados en la bilis pueden representar un estado de bactibilia asintomática que puede difundirse después de

cualquier intervención causando complicaciones infecciosas. Las condiciones de estos pacientes como hemos mencionado, con frecuencia afectos de ictericia, en los cuales se ha realizado manipulación de la vía biliar mediante diferentes procedimientos de drenaje, la naturaleza de la enfermedad de base y el estado clínico, los emplaza a una situación de alto riesgo de bactibilia, lo que podría constituir un factor adverso implicado en el desarrollo de complicaciones postoperatorias.

Comparado con las numerosas publicaciones internacionales en las que se analizan las complicaciones tras cirugía pancreatobiliar, sorprende que en nuestro país, donde la mayoría de servicios quirúrgicos intervienen a este tipo de pacientes, existan escasas publicaciones al respecto. Tal vez la ausencia de centralización dificulte el registro de series amplias, siendo necesario mucho tiempo para poder obtener un número suficiente de casos que una vez analizados, ofrecezcan resultados sólidos.

Nuestro hospital es un hospital público terciario, que cuenta con 790 camas, 75 asignadas a cirugía general. La Unidad de Cirugía Hepatobiliar se constituyó hace 13 años, e interviene una media de 20 pacientes/año con diagnóstico de tumores periampulares. El planteamiento y posterior desarrollo de este trabajo tuvo su origen en la reflexión efectuada sobre los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo previo realizado por nuestra Unidad. Dicho estudio comprendía el período de febrero de 2005 a abril de 2007, y en él fueron analizados los pacientes sometidos a DPC por tumores malignos periampulares.

La aplicación de los protocolos de profilaxis antibiótica en ese período de tiempo, eran los recomendados genéricamente en las guías de práctica clínica para la patología del tracto biliar. La experiencia clínica y los resultados obtenidos en cuanto a cifras de morbilidad global e infecciosa (alrededor del 53%) y mortalidad (6,45%), nos estimuló para la realización del presente estudio.

No existía en nuestro Centro un protocolo de profilaxis antibiótica que incluyera específicamente, los pacientes con cirugía pancreatobiliar de alto grado de complejidad. Además, la revisión de la literatura, tampoco evidenciaba particularidades en cuanto a la administración de profilaxis en este subgrupo de pacientes quirúrgicos.

Consideramos que este grupo específico de pacientes estaba dotado de unas características particulares, que posiblemente los hiciera susceptibles de establecer unas normas de profilaxis "a medida". De esta manera y analizando los factores de riesgo implicados en el desarrollo de las complicaciones postoperatorias, se podrían disminuir las tasas de las mismas.

Así mismo, la ausencia de datos microbiológicos en los pacientes con intervenciones complejas pancreatobiliares nos estimuló a la recogida de muestras de bilis intraoperatorias. Con estos registros podríamos establecer la necesidad de profilaxis o tratamiento en función de los cultivos biliares obtenidos.

Por lo tanto, y para disponer de un grupo control con el que comparar los datos obtenidos en nuestro estudio, registramos de forma retrospectiva, los datos de los pacientes intervenidos durante los dos años previos al presente estudio. Este grupo control incluyó 31 pacientes sometidos a DPC. Durante ese periodo no se aplicó el protocolo de análisis microbiológico intraoperatorio de bilis. Se registraron las complicaciones postoperatorias y la tasa de mortalidad para cotejarlos posteriormente con las cifras obtenidas en nuestro estudio.

El propósito de este estudio es por tanto, analizar el valor de los cultivos intraoperatorios de bilis correlacionándolo con las complicaciones postoperatorias, con la finalidad de reducir la morbilidad tras cirugía en pacientes afectos de tumores periampulares.

Además de intentar establecer e identificar eventuales factores de riesgo implicados en la aparición de dichas complicaciones.

En este sentido, consideramos que una apropiada selección de la terapia antimicrobiana, basada en los cultivos de bilis tomados durante el acto quirúrgico, podría tener un valor esencial en la prevención de complicaciones postoperatorias infecciosas, además de evitar, aspectos de enorme interés clínico como el desarrollo de microorganismos multirresistentes.

# 1.2. ASPECTOS QUIRÚRGICOS DE LA REGIÓN PERIAMPULAR

Los tumores periampulares corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias que se ubican en la región anatómica que les da su nombre. De acuerdo a su origen éstos pueden ser tumores de la cabeza del páncreas, de la vía biliar distal, de la ampolla de Vater o tumores duodenales. El cáncer de páncreas es el más frecuente, sin embargo otras neoplasias pancreáticas (tumores de los islotes, tumores quísticos, carcinoide, metástasis, etc.), lesiones inflamatorias como cuadros de pancreatitis, úlcera penetrante, adenopatías regionales e incluso cálculos biliares enclavados pueden simular el cuadro clínico y confundir el diagnóstico.

Estos tumores comparten ciertas características clínicas en cuanto a su forma de presentación, pero tienen diferencias en cuanto a su comportamiento biológico, factores de riesgo, distribución geográfica, frecuencia relativa y pronóstico.

## 1.2.1. RECUERDO ANATÓMICO DE LA ENCRUCIJADA PANCREATO-BILIAR, VÍAS BILIARES Y VESÍCULA BILIAR

## 1.2.1.1. EMBRIOLOGÍA DE LA REGIÓN PERIAMPULAR

La región periampular representa, desde el punto de vista anatómico, un territorio complejo. La vecindad de estructuras íntimamente relacionadas en su función digestiva y que comparten algunos aspectos como la irrigación sanguínea y el drenaje linfático, ocasiona que las enfermedades que implican a la región periampular tengan manifestaciones clínicas y muchas veces, precisen de procedimientos diagnósticos y terapéuticos similares.

Desde el punto de vista embriológico el hígado, los conductos biliares, la vesícula biliar y la porción ventral del páncreas se originan a partir de una evaginación ventral de la porción caudal del intestino anterior hacia la cuarta semana de desarrollo

embriológico. Esta evaginación, denominada divertículo hepático, la forman una serie de cordones celulares de rápida proliferación que, inmediatamente migran en dirección cefálica hacia el mesogástrio ventral a modo de un cordón sólido de células endodérmicas. El extremo del divertículo se divide en una porción cefálica la cual se introduce en el septum transversum y a continuación esta porción se diferencia en dos brotes sólidos de células que darán lugar a los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo. La porción caudal del divertículo evoluciona a la vesicula biliar y conducto cístico. El divertículo original del duodeno, elongado por la migración cefálica del divertículo hepático formará los conductos hepáticos y el colédoco. Alrededor de la duodécima semana las células hepáticas comienzan a formar bilis. Una vez permeable, el colédoco permite el paso de la bilis al duodeno al cabo de la décimo tercera semana.

El páncreas se desarrolla entre la cuarta y séptima semana, a partir del intestino anterior, y se forma por dos esbozos: dorsal situado en el mesodermo dorsal y el ventral que guarda relación con el conducto colédoco. Cuando tiene lugar la rotación del duodeno el esbozo ventral adoptará una posición dorsal situándose inmediatamente por debajo y detrás del esbozo dorsal. Ambos se fusionarán para formar el páncreas completo. El páncreas dorsal origina la parte superior de la cabeza, el cuerpo y cola pancreáticos. Del ventral nacerá el proceso uncinado y la parte inferior de la cabeza de páncreas. La porción distal del conducto pancreático dorsal y la totalidad del conducto pancreático ventral forman el conducto pancreático principal de Wirsung. La porción proximal del conducto dorsal persiste formando el conducto accesorio de Santorini, aunque en ocasiones puede obliterarse totalmente. (Texto de referencia: Langman. Embriología Médica. 11ª Ed)

## 1.2.1.2. ANATOMÍA DE LA REGIÓN PERIAMPULAR

Los tumores periampulares comprenden todos aquellos confinados a esta región anatómica, como se ha mencionado previamente, englobarían tumores de la segunda porción duodenal, de la ampolla de Vater, de la vía biliar distal y de la zona proximal del páncreas.

La ampolla de Vater está constituida anatómicamente por el conducto biliar

intraduodenal, el conducto pancreático terminal y la mucosa duodenal. Toda esta confluencia de diferentes epitelios está rodeada por un esfínter de músculo liso denominado esfínter de Oddi y desemboca en el duodeno a nivel de la parte interna de la segunda porción, mediante una prominencia denominada papila de Vater.

La relación entre la zona inferior del colédoco y el conducto pancreático puede presentar variaciones, de forma que pueden confluir fuera de la pared duodenal y formar un canal común largo, hacerlo dentro de la pared duodenal dando lugar a un canal común corto o bien desembocar de forma independiente a través de orificios separados.

El páncreas, la vía biliar distal y el duodeno comparten estrechas relaciones anatómicas y vasculares. En cuanto a la vascularización de la región, el páncreas recibe su irrigación del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior, siendo la distribución vascular muy variable. La cabeza pancreática, el proceso uncinado y la segunda porción duodenal reciben irrigación a través de arcadas pancreatoduodenales superiores e inferiores. La arteria hepática común origina la arteria gastroduodenal que dará origen a las ramas pancreatoduodenales superiores anteriores y posteriores. Éstas irrigan la cabeza pancreática y la concavidad de la segunda porción duodenal. Las arterias pancreaticoduodenales inferiores anteriores y posteriores parten de un tronco común que es la primera rama de la arteria mesentérica superior. Estos vasos tienen numerosas anastomosis e irrigan cabeza, proceso uncinado y parte del duodeno. La íntima relación de la irrigación del duodeno y cabeza pancreática hace muy difícil separar quirúrgicamente cualquiera de estas estructuras manteniendo la viabilidad de la otra. Por tanto la resolución terapeútica de la patología en esta localización precisará de técnicas quirúrgicas comunes.

#### 1.2.2 FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN BILIAR

La producción de bilis constituye una de las funciones primordiales del hígado. El volumen normal de bilis producida por el mismo oscila entre 750 y 1000 ml al día. La función de la bilis es doble: en primer lugar, eliminar ciertos componentes orgánicos

metabolizados en el hígado, como la bilirrubina y el colesterol y en segundo lugar, facilitar la digestión de las grasas mediante la secreción de sales biliares. A pesar de que la vía anatómica de la secreción biliar parezca sencilla, los mecanismos moleculares implicados en la misma son complejos.

La unidad funcional hepática del hígado es el lobulillo hepático. Dicha unidad funcional, fue descrita por Kiernan en 1833 y mantiene su validez hasta la actualidad. Representa una unidad morfológica en forma de prisma hexagonal, en el cual los hepatocitos están dispuestos en cordones radiales a la vena central, un afluente terminal de la vena hepática que se encuentra en su centro y los espacios porta se encuentran en sus ángulos. La sangre fluye de la periferia del lobulillo hepático hacia la vena central por los sinusoides, para finalmente desembocar en las venas hepáticas. El lobulillo hexagonal está relacionado en sus esquinas con 3 espacios porta intercalados (tríada portal), por los cuales llegan al lobulillo las ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta.

Un aspecto importante es la naturaleza polarizada del hepatocito, de forma que pueden diferenciarse dos zonas: la sinusoidal y la canalicular. La secreción de bilis empieza a nivel de los canalículos biliares, las ramas más pequeñas del árbol biliar, formados por las paredes laterales de los hepatocitos y sellados mediante uniones estrechas para prevenir el escape de bilis. Los canalículos forman una red de conductos poligonales entre los hepatocitos, con numerosas conexiones anastomóticas.

La bilis es secretada por un proceso de secreción activa, hacia los canalículos biliares a través de las membranas laterales de los hepatocitos que contienen microvellosidades. Los conductos biliares interlobulillares forman una red anastomótica que rodea estrechamente a las ramas de la vena porta. Al principio los conductos biliares tienen un diámetro de 30 a 40 µm y están tapizados por una capa de epitelio cuboide o cilíndrico con un estructura de microvellosidades en la superficie luminal. Las células tiene un aparato de Golgi prominente y abundantes vesículas que probablemente participen en el intercambio de sustancias entre el citoplasma, la bilis y el plasma mediante procesos de exocitosis y endocitosis. El calibre de estos conductos aumentan y adquieren fibras musculares lisas en las paredes según se van acercando al hilio del

hígado. Conforme los conductos se vuelven más grandes, el epitelio se vuelve más grueso y la capa de tejido conjuntivo que lo rodea se hace más densa y contiene numerosas fibras elásticas. Estos conductos se anastomosan para formar los conductos intrahepáticos, hiliares grandes, que tienen un diámetro de 1 a 1,5 mm y dan lugar a los conductos hepáticos principales. La confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo constituyen el conducto hepático común.

Una característica de los conductos biliares es la relación anatómica con la sangre portal y los vasos linfáticos, lo que permite intercambiar de forma selectiva distintos materiales entre los compartimentos.

La bilis hepática es un líquido isotónico con una composición electrolítica que es semejante a la del plasma. El agua constituye el 85% del volumen de la bilis. Los principales solutos orgánicos son los ácidos biliares, pigmentos biliares, colesterol y los fosfolípidos.

El flujo de bilis por los canalículos se debe fundamentalmente a la corriente de agua en respuesta al transporte activo de solutos. Los ácidos biliares son transportados desde los sinusoides por transporte activo dependiente de ATP. Posteriormente a través de proteínas transportadoras tiene lugar el transporte intracelular y son bombeados finalmente a los canalículos. Este flujo biliar tiene relación lineal con la secreción de ácidos biliares, lo que se denomina *flujo biliar dependiente de los ácidos biliares* y se estima que es de 4ml/h durante el ayuno y de 10-36ml/h durante las comidas. Existe otro flujo llamado *independiente de ácidos biliares* que viene a representar el 40% del flujo de bilis en humanos, en parte es debido a la secreción biliar de glutatión y de bicarbonato. Una vez en los canalículos, la bilis continua secretándose y reabsorbiéndose. Las células epiteliales de los canalículos reabsorben activamente la bilis y secretan agua y electrolitos, este mecanismo es mediado por la secretina, la cual origina un aumento del flujo biliar, fomentando sobre todo la secreción activa por parte de los conductos biliares de un jugo rico en cloruros. La secreción por parte de los conductos biliares también es estimulada por la colecistoquinina y gastrina.

La vesícula constituye, en ayunas, un deposito y almacenaje de la bilis secretada por las células hepáticas, en ella se reabsorbe agua y secreta mucina. Aproximadamente el 50% de la bilis secretada por el hígado es llevada a la vesícula y el resto eliminada directamente al duodeno.

La composición electrolítica de la bilis vesicular difiere de la de la bilis hepática dado que la mayoría de los aniones inorgánicos son eliminados por resorción a través de la membrana basal. Así, durante el período interdigestivo la vesícula se llena y vacía, mezcla y concentra la bilis hasta en un 10-20% del volumen original. La contracción y relajación de la vesícula biliar se encuentran bajo un complejo control neurohormonal y están íntimamente relacionadas con el tono del esfínter de Oddi. La colecistoquinina (CCK) es la principal hormona encargada de la contracción vesicular. Es segregada en respuesta a la ingesta rica en grasas o proteína. La CCK actúa directamente sobre las células de músculo liso y las fibras postganglionares de la vesícula e induce una lenta contracción de la vesícula aumentando el flujo de bilis en el duodeno. Esta hormona relaja el esfínter de Oddi, el cual en condiciones normales presenta una contracción tónica que evita el reflujo de jugo pancreático y contenido duodenal y favorece el llenado de la vesícula. La relajación del esfínter inducida por la CCK permite también el paso de bilis al duodeno. Además del control hormonal, el estimulo vagal también conduce a la contracción, mientras que la estimulación simpática conduce a la relajación vesicular. (Texto de referencia: Blumgart's Surgery of the liver, biliary tract and páncreas. 5th Ed)

#### 1.2.3. TUMORES DE LA ENCRUCIJADA PANCREATOBILIAR

## 1.2.3.1. TUMORES DE PÁNCREAS

Son los tumores más frecuentes de la encrucijada pancreatobiliar, pero también los que muestran peor comportamiento. El cáncer de páncreas (CP), constituye la décima causa de diagnóstico de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer.

La resección quirúrgica representa la única opción de cura para estos pacientes, pero lamentablemente, su diagnóstico en etapas tempranas es difícil, de tal forma que el 52% de pacientes tienen enfermedad a distancia y en un 26% tienen extensión locorregional en el momento del diagnóstico. Por estos motivos, tan solo el 20% de pacientes resultan resecables<sup>24</sup>. En aquellos pacientes que se someten a cirugía y tienen márgenes libres de tumor, la tasa de supervivencia a 5 años después de resección oscila del 10% al 25%<sup>25</sup>. El factor pronóstico más importante para los pacientes con resección completa es el estado de los ganglios linfáticos. La supervivencia a 5 años para aquellos con ganglios positivos oscila en torno al 10%, mientras que para los pacientes con ganglios negativos asciende hasta el 25-30%<sup>14,26-28</sup>. La supervivencia global apenas alcanza el 5% a 5 años<sup>29,30</sup>.

Los tumores pancreáticos pueden dividirse en dos grandes grupos: endocrinos y exocrinos. Estos últimos representan el 95% del total y se dividen a su vez en tumores sólidos y quísticos. Dentro de los tumores sólidos el adenocarcinoma ductal representa el 90%.

Tienen mayor incidencia en varones, siendo la edad media de aparición en torno a los 65 años. Los factores asociados al desarrollo del cáncer de páncreas son el tabaco, la obesidad, dietas ricas en grasas, diabetes mellitus, y pancreatitis crónica calcificante entre otros. Aproximadamente entre 5-10% de los pacientes se podrían clasificar como "hereditario", en los que se pueden identificar diferentes tipos de mutaciones genéticas.

El CP suele presentar una sintomatología muy inespecífica, siendo ésta la causa de su diagnóstico tardío y mal pronóstico. La localización, a nivel retroperitoneal, origina el crecimiento del tumor más allá de los límites de la glándula antes de que se manifieste clínicamente. El síntoma más habitual es el dolor abdominal epigástrico, con irradiación en cinturón hacia la espalda, que mejora con la sedestación. La pérdida de peso, también es frecuente, relacionándose con la insuficiencia pancreática exocrina y con síndrome metabólico secundario. Los CP situados a nivel de la cabeza del páncreas suelen manifestarse con ictericia, que habitualmente se presenta sin dolor abdominal asociado, debido a la infiltración de la vía biliar principal. Un 15-20% de los pacientes pueden debutar con una diabetes mellitus y hasta un 80% llega a desarrollarla a lo largo de la

enfermedad. Con menor frecuencia se acompañan de síndromes paraneoplásicos como trombosis venosas recurrentes en localizaciones atípicas o episodios de pancreatitis no asociada a litiasis o alcohol<sup>1</sup>.

Los tumores quísticos son menos frecuentes. Representan el 10% de las lesiones quísticas del páncreas y aproximadamente el 1% de los tumores pancreáticos. Destacan el tumor papilar mucinoso intraductal (52%), cistoadenoma seroso (20%), y los tumores quísticos mucinosos (13%), como los más frecuentes<sup>31</sup>.

El Tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI), constituyen aproximadamente el 7% de los tumores pancreáticos y hasta 50% de los tumores quisticos pancreáticos detectados incidentalmente<sup>32</sup>. Son tumores epiteliales que consisten en células columnares, que contienen mucina y surgen del epitelio del conducto pancreático principal o sus ramas. Desde la descripción inicial de Ohashi y cols.<sup>33</sup>, la incidencia de estos tumores epiteliales productores de mucina del páncreas exocrino ha ido en aumento, probablemente debido a la mejora en el diagnóstico por imagen.

Son más frecuentes en varones. Se pueden manifestar como pancreatitis recurrente, con o sin hiperamilasemia, esteatorrea, diabetes, y pérdida de peso. Por otra parte, los pacientes pueden ser completamente asintomáticos y ser un hallazgo incidental. En las imágenes, los TPMI aparecen como un conducto pancreático dilatado, lleno de mucina. Los tumores pueden surgir desde el conducto principal, ramas laterales, o pueden mostrar un patrón mixto.

También exhiben una amplia gama de comportamiento, desde adenoma benigno hasta la forma invasiva de adenocarcinoma, con tumores borderline y carcinoma in situ entre estos extremos. La frecuencia de malignidad en los TPMIs de conductos principales varia entre 60 y 92%. La presencia de síntomas, el diámetro del conducto pancreático principal >15mm, y nódulos murales se han relacionado de forma significativa con la trasformación maligna en los tipos de ductos principal o mixto. La forma de rama secundaria muestra una frecuencia de malignidad entre 6 y 46%. El tamaño >30mm y la presencia de nódulos murales resultan los más fuertes predictores de malignidad en este grupo de conducto secundario<sup>34</sup>.

Dentro de los tumores quísticos, el cistoadenoma seroso afecta con más frecuencia al sexo femenino, alrededor de la sexta década. Origina síntomas vagos y, en muchos casos, su diagnóstico es incidental. En la gran mayoría de casos es benigno, aunque hay descritos algunos casos de degeneración maligna. Por último, los tumores quísticos mucinosos, en cambio, son lesiones potencialmente malignas y representan un espectro de va desde las formas benignas, el cistoadenoma mucisono, pasando por las intermedias, cistoadenoma mucinoso proliferativo no invasivo, hasta las formas malignas como el cistoadenocarcinoma invasivo. Al igual que los serosos, afectan con frecuencia a mujeres, en torno a la quinta década. Muchos son asintomáticos y en otros casos la clínica viene determinada por el efecto masa que ocasionan.

Los tumores neuroendocrinos de páncreas incluyen un grupo heterogéneo con una amplia gama morfológica y funcional. Representan un pequeño porcentaje de todos los tumores pancreáticos (1,3%), pero su incidencia va en aumento<sup>35</sup>. Por lo general, son esporádicos, pero pueden aparecer también formando parte de los síndromes genéticos como neoplasia endocrina múltiple tipo I ó enfermedad de von Hippel-Lindau. Se clasifican en funcionales, si tienen síndrome clínico asociado, y no funcionales si no lo hay, aunque también en estos casos, puede existir hipersecreción hormonal asociada. Los tumores neuroendocrinos funcionales puede secretar péptidos biológicamente activos tales como insulina, gastrina, glucagón, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo, mientras que los tumores no funcionales también expresan y secretan péptidos como la neurotensina o cromogranina A, que no son activos.

Son generalmente de crecimiento lento y se comportan de una manera indolente, sin embargo, el retraso subsiguiente en diagnóstico es el principal responsable de la etapa avanzada en el momento del diagnóstico. Tienen la capacidad de diseminarse, principalmente al hígado y, cuando lo hacen, pueden ser potencialmente letales y difíciles de tratar con las modalidades disponibles actuales. De hecho los criterios de malignidad vienen definidos por la invasión de órganos adyacentes y/o a distancia. La supervivencia puede variar de 97% en insulinomas benignos a tan baja como 30% en los no funcionales metastásicos<sup>36</sup>. La cirugía con intención curativa es la base de tratamiento para la enfermedad localizada.

#### 1.2.3.2. TUMORES AMPULARES

El esfínter de Oddi es una estructura muscular que rodea la confluencia del conducto biliar distal y el conducto pancreático principal. La ampolla de Vater se forma por una prominencia de la mucosa en la inserción distal de estos conductos en la pared medial del duodeno. Los tumores ampulares se definen como los que surgen dentro del complejo ampular, distal a la confluencia del conducto biliar común y el conducto pancreático.

Los tumores benignos de la ampolla de Vater son raros, representando menos del 10% de las neoplasias periampulares. Aunque clasificados como benignos, los adenomas ampulares tienen el potencial de sufrir transformación maligna a carcinomas ampulares, similar a la secuencia de adenoma a carcinoma que se produce en otras partes del tracto gastrointestinal<sup>37</sup>. Tanto los adenomas ampulares como los carcinomas, puede ocurrir esporádicamente o en el contexto de los síndromes de poliposis familiar como la poliposis adenomatosa familiar. La prevalencia de adenomas ampulares se ha estimado en 0,04 a 0,12% en series de autopsia<sup>38,39</sup>. Sin embargo, se reconocen cada vez más debido a la amplia disponibilidad de la endoscopia flexible y a la aplicación generalizada de programas de detección y vigilancia de pacientes de alto riesgo, como aquellos con poliposis adenomatosa familiar.

Los verdaderos cánceres ampulares tienen un mejor pronóstico que los tumores periampulares malignos de páncreas o de vía biliar extrahepática. Las tasas de resecabilidad son más altas, más del 90% en algunas series, y las tasas de supervivencia a cinco años oscilan entre 30-50%, incluso en pacientes con afectación ganglionar<sup>40,41</sup>.

El síntoma de presentación más frecuente es la ictericia obstructiva debido a la compresión de la vía biliar distal por el tumor. Otros síntomas pueden incluir diarrea debido a la mala absorción de grasas, pérdida de peso, hasta un tercio de los pacientes presentan pérdida oculta de sangre frecuentemente asociada con una anemia microcítica. Ocasionalmente, los pacientes se presentan con hemorragia digestiva, o

síntomas inespecíficos como dolor abdominal, fiebre, náuseas o dispepsia. Las lesiones grandes pueden producir obstrucción de la salida gástrica asociada con náuseas y vómitos severos<sup>42</sup>.

#### 1.2.3.3. TUMORES DE VÍA BILIAR DISTAL

El colangiocarcinoma es un tumor maligno originado en el epitelio de los conductos biliares intra o extrahepáticos. La distribución según su localización es la siguiente: perihiliar o tumor de Klatskin 50%, los distales 40% y los intrahepáticos  $10\%^{43}$ . Los colangiocarcinomas distales se consideran dentro de los tumores periampulares debido a la localización anatómica precisando para su diagnóstico y tratamiento procedimientos comunes.

Mas del 90% corresponden a adenocarcinomas, los cuales se subdividen en: nodular, papilar y esclerosante.

En el cuadro clínico destacan el dolor en hipocondrio derecho, ictericia y pérdida de peso. Actualmente, el diagnóstico se ha facilitado por la disponibilidad de variados procedimientos de imagen como la colangiorresonancia magnética y endoscópicos, como la CPRE y la ecoendoscopia .

#### 1.2.3.4. OTRAS ENTIDADES

#### 1.2.3.4.1. PANCREATITIS CRÓNICA

Es una enfermedad causada comúnmente por el abuso continuado de alcohol, caracterizada por inflamación y destrucción de los acinos pancreáticos y su remplazamiento por tejido fibrótico. La afectación de la encrucijada pancreatobiliar y la evolución progresiva e irreversible, acaban originando un deterioro anatómico y

funcional del páncreas, que puede comportarse de manera similar a los tumores de esta localización.

Los síntomas están relacionados con esos cambios anatómicos y funcionales, siendo el dolor el síntoma más común, producido por la dificultad de vaciado de los conductos. La alteración de la función exocrina acaba desarrollando esteatorrea, lo cual, unido a la anorexia que experimentan los pacientes, conduce a la desnutrición y pérdida de peso gradual. La función endocrina también se ve afectada conduciendo al desarrollo de diabetes insulinodependiente.

Si bien el tratamiento inicial debe ser médico, en ocasiones es preciso realizar tratamiento quirúrgico debido a la presencia de dolor intratable o aparición de complicaciones derivadas de la afectación de estructuras vecinas.

En nuestra serie la indicación de cirugía en los pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica fue la existencia de tumor inflamatorio en la cabeza pancreática.

#### 1.2.3.4.2. CÁNCER DE DUODENO

El adenocarcinoma de duodeno es una neoplasia infrecuente. La localización más habitual es la segunda porción duodenal. Dos tercios de estos tumores son de morfología exofítica y polipoideos, y el otro tercio es ulcerativo.

La edad media de los pacientes en las series publicadas oscila entre los 60 y los 66 años. Es más frecuente en varones. Los síntomas suelen ser inespecíficos. La tríada formada por pérdida de peso, vómitos y náuseas, y anorexia es la presentación clínica más frecuente. Otros síntomas descritos son: ictericia, hemorragia digestiva y diarrea, entre otros. La sintomatología poco específica contribuye a un retraso diagnóstico. Las patologías más relacionadas con el desarrollo de adenocarcinoma duodenal son: poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, el esprúe no celíaco, y la neurofibromatosis<sup>44</sup>.

La resección quirúrgica es la única opción terapéutica curativa. La tasa de resecabilidad observada en la bibliografía varía entre un 43 y un 87%, muy superior a la obtenida en los cánceres de páncreas. La supervivencia descrita a los 5 años oscila entre el 13 y el  $50\%^{45}$ .

# 1.2.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES DE LA ENCRUCIJADA PANCREATOBILIAR

## 1.2.4.1. MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El cáncer de páncreas es notablemente resistente a modalidades no quirúrgicas de tratamiento oncológico como radioterapia, quimioterapia, y la inmunoterapia. La resección quirúrgica ofrece la única posibilidad de curación, de forma que se ha demostrado que la resección curativa es el factor más importante que determina el resultado en pacientes con adenocarcinoma de páncreas<sup>46</sup>. Pero también, la cirugía, constituye el principal tratamiento para otros tumores resecables periampulares y además se está convirtiendo, de forma cada vez más significativa, en un procedimiento para el tratamiento de la pancreatitis crónica, en el la que se buscan como principales objetivos el alivio del dolor intratable y la descompresión de los órganos adyacentes.

Realizaremos una breve reseña quirúrgica refiriéndonos, especialmente, al tratamiento del cáncer de páncreas, dado que constituye el diagnóstico más frecuente en nuestra serie.

La base del tratamiento del CP localizado es la cirugía con intención curativa, ya que supone, como hemos mencionado, la única opción real de curación. De hecho, en diferentes series recientes la supervivencia a los cinco años en el grupo de enfermos con CP resecados con intención curativa en centros de excelencia está entre el 15-20%. Sin embargo, sólo un 10-20% de los pacientes con tumores localizados en la cabeza pancreática tienen una enfermedad resecable en el momento del diagnóstico<sup>47</sup>.

La cirugía del cáncer de páncreas y tumores periampulares, no es sólo un desafío

técnico para los cirujanos, también lo es para los pacientes, y exige además un sustancial despliegue de recursos sanitarios. Las resecciones pancreáticas son procedimientos actualmente seguros, con una baja mortalidad, inferior al 5%, sobre todo en centros de alta especialización. La resección de la cabeza del páncreas incluye la DPC estándar Whipple clásica popularizada por Kausch<sup>48</sup> y Whipple<sup>49</sup>, así como sus modificaciones, tales como la conservación del píloro (DPPP) descrita por Watson<sup>50</sup> y popularizada por Traverso y Longmire<sup>51</sup>, y la resección de la cabeza pancreática con preservación de duodeno<sup>52</sup>.

La DPC clásica, consiste en la resección de la cabeza pancreática y el duodeno, junto con una gastrectomía distal, colecistectomía, resección de la vía biliar principal hasta por encima del cístico, yeyuno proximal y resección en bloque de los ganglios regionales mediante linfadenectomía estándar, que incluye los ganglios pancreatoduodenales anteriores y posteriores, pilóricos, vía biliar, y los supra e infrapancreáticos. La variante con preservación pilórica, menos mutilante, secciona el duodeno a dos centímetros del píloro aproximadamente, conservando la arteria gástrica derecha para su irrigación. Esta modalidad, requiere un menor tiempo operatorio y menores pérdidas hemáticas intraoperatorias, además aporta un mejor estado nutricional a largo plazo y mejor calidad de vida. No se han demostrado diferencias entre ambas en cuanto a supervivencia y tasas de recidiva.

La técnica de reconstrucción también es variable. La más comúnmente empleada es la que anastomosa el remanente pancreático al yeyuno mediante anastomosis ductomucosa, invaginante, o términolateral en dos planos. Otra opción es la realización de una pancreatogastrostomía. A continuación se lleva a cabo la hepaticoyeyunostomía términolateral y por último la gastro ó piloroyeyunostomía, que habitualmente se realiza de forma antecólica, lo que permite independizarla de la anastomosis pancreática, de manera que ante presencia de complicaciones postoperatorias en alguna de ellas, posibilita tratar la complicación de forma individualizada sin colisionar con el resto de anastomosis.

La duodenopancreatectomía total (DPT) consiste en la extirpación completa del páncreas. Esta técnica debe considerarse sólo en casos de sospecha preoperatoria de

multicentricidad del cáncer, cuando el margen de resección pancreática en el transcurso de una DPC es positivo, cuando el tumor está localizado en el cuello del páncreas, y en casos de páncreas muy friable, difícilmente manejable y con altas posibilidades de fístula pancreática o de páncreas atrófico con diabetes ya establecida<sup>53</sup>. La DPT conlleva aparejada importantes alteraciones de tipo nutricional y metabólico (diabetes mellitus de difícil control, insuficiencia exocrina con esteatorrea, osteopenia, etc.), con el consiguiente impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento ideal del colangiocarcinoma es, igualmente, la resección quirúrgica. Desafortunadamente, la mayoría de las veces el tumor es irresecable en el momento del diagnóstico. Los colangiocarcinomas resecables de la vía biliar distal son tratados mediante DPC. Excepcionalmente, colangiocarcinomas pequeños y ubicados en el tercio medio-distal del colédoco pueden ser resecados más conservadoramente, es decir mediante exéresis limitada de la vía biliar, linfadenectomía y hepaticoyeyuno-anastomosis.

Para el tratamiento del adenocarcinoma de duodeno la DPC es la técnica quirúrgica de elección en los tumores localizados en la segunda porción duodenal, ya que permite realizar la resección en bloque acompañada de una linfadenectomía locorregional.

En el caso de la pancreatitis crónica la modalidad de terapia quirúrgica dependerá de la sintomatología que presente el paciente, así como de las alteraciones estructurales de la glándula pancreática. La DPC se emplea en los casos de tumor inflamatorio localizado en la cabeza pancreática. En los últimos años se han introducido alternativas quirúrgicas que intentan preservar más cantidad de tejido pancreático, como la técnica de Beger, en la que se reseca la cabeza pancreática preservando el marco duodenal.

El tratamiento quirúrgico de los ampulomas de la ampolla de Vater puede efectuarse mediante la resección local de la ampolla de manera quirúrgica o endoscópica. La ampulectomía consiste en la resección total de la ampolla de Vater y parte de la pared duodenal con la posterior reconstrucción y reimplantación de los conductos colédoco y Wirsung al duodeno. Esta técnica, es una alternativa a la DPC, que es el tratamiento de elección para el carcinoma franco, y muchos expertos estiman que

lesiones con displasia de alto grado o focos de carcinoma in situ en la biopsia por escisión, también deberían ser consideradas para cirugía radical.

## 1.2.4.2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las estrategias contemporáneas de tratamiento médico y perioperatorio se basan en equipos multidisciplinares, que canalizan la experiencia individual a través de un sistema unificado del proceso asistencial que tiene como objetivo la mejora en los resultados de los pacientes tratados. La disminución experimentada durante las últimas décadas, en las tasas de mortalidad tras la cirugía de los tumores periampulares se pueden explicar por este modelo de atención multidisciplinar unido a otros aspectos como la alta especialización de los centros hospitalarios y la cirugía efectuada por cirujanos con alto volumen quirúrgico, la correcta selección de los pacientes, junto con los avances en los cuidados perioperatorios y de soporte llevado a cabo en las unidades de cuidados intensivos. Por el contrario, como ya se ha comentado, las tasas de morbilidad postoperatoria, siguen siendo altas, con cifras que oscilan del 30 al 60% en las diferentes series<sup>16,54</sup>.

Mientras que la mayoría de las complicaciones perioperatorias no son potencialmente mortales si pueden sin embargo, aumentar la duración de la estancia y los costes hospitalarios, así como en el caso de los pacientes con cáncer, ocasionar retrasos en el inicio de la terapia adyuvante.

Las complicaciones médicas provocadas como consecuencia de la cirugía y que incluyen problemas cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía, embolia pulmonar, disfunción hepática, y metabólica, se han reducido drásticamente<sup>55</sup>. Como se ha apuntado previamente, las complicaciones de tipo infeccioso constituyen unas de las más frecuentes, por lo que deben realizarse esfuerzos encaminados a reducir estas tasas de infección. La puesta en marcha de proyectos que intensifiquen el estudio de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de dichas infecciones, el análisis de la flora patógena causante y el empleo de políticas antimicrobianas ajustadas, redundará en una reducción de los índices de

morbilidad.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias relacionadas con el propio procedimiento quirúrgico destacan como más frecuentes: la fístula pancreática postoperatoria (FPPO), el RVG, las complicaciones sépticas, en particular el absceso intraabdominal, y la hemorragia abdominal. La importancia de estas complicaciones radica en el posible incremento de la mortalidad operatoria. Así, hay estudios que demuestran como pacientes con una o más complicaciones después de resección pancreática tuvieron una mortalidad del 18% frente al 5,2% para aquellos sin complicaciones<sup>56</sup>. Estos datos subrayan la trascendencia de las iniciativas orientadas a reducir las cifras de morbilidad perioperatoria.

## **FÍSTULA PANCREÁTICA:**

La anastomosis pancreatoentérica es quizá, el paso más comprometido de la DPC y sus modificaciones y se asocia con una alta incidencia de complicaciones potencialmente mortales, tales como abscesos intraabdominales, hemorragia intraabdominal y sepsis. El drenaje del páncreas remanente en el tracto gastrointestinal corre el riesgo de ruptura anastomótica y son muchos los factores de riesgo que se han involucrado en su desarrollo. La mayoría pueden tener un curso benigno, requiriendo solo modificación del tratamiento farmacológico o precisando, en otras ocasiones, de radiología intervencionista para dirigir y exteriorizar la fuga anastomótica. Sin embargo, los casos graves pueden conducir a sepsis retroperitoneal con formación de abscesos, destrucción de los tejidos circundantes y erosión de vasos sanguíneos con el potencial riesgo de hemorragia severa e incluso fallecimiento de los pacientes. La incidencia de fugas pancreáticas varía ampliamente en la literatura (2-51%)<sup>57</sup>, lo que puede explicarse por las diferentes definiciones empleadas. Actualmente, y desde el consenso publicado en 2007 por el Grupo Internacional de estudio de cirugía de páncreas, se dispone de una definición homogénea que permite comparar de forma fidedigna las diferentes series<sup>58</sup>.

Son muchos los factores de riesgo que se han considerado implicados en la dehiscencia de la anastomosis pancreática. Algunos de los que se citan son: una

consistencia blanda del parénquima del remanente pancreático, el tamaño del conducto pancreático, el tamaño de la glándula remanente, el grado de función pancreática exocrina, la realización técnica de la anastomosis y la vascularización de la misma, así como el estado nutricional y condiciones generales de los pacientes entre otros<sup>59</sup>. En los últimos años, el cirujano ha demostrado ser uno de los factores más importante en la prevención de la dehiscencia anastomótica. No hay duda de que la tasa de fuga de la anastomosis pancreática se puede reducir en manos expertas utilizando técnicas meticulosas<sup>60,61</sup>.

Tal vez, el enfoque en el manejo de esta complicación debería encaminarse a prevenir su aparición. Para ello resultará esencial identificar las características del parénquima y el tamaño del Wirsung para así poder predecir los pacientes en riesgo de presentar dehiscencia. Existen numerosos estudios que han analizado diferentes modalidades para la prevención de esta eventualidad, como son el empleo de octreótide de forma profiláctica, sellantes de fibrina sobre la anastomosis, oclusión del conducto pancreático, variaciones en el método de la anastomosis pancreática, etc., pero apenas han arrojado algo de luz sobre esta cuestión. También será de importancia vital realizar una técnica depurada y segura. Aunque hay autores que comunican cifras de fístula pancreática del 0%, resultados sin embargo, que no han podido ser reproducidos, no existe ningún método que hoy en día pueda definirse como superior al resto<sup>62</sup>. Por tanto, cada cirujano, elegirá aquella técnica con la que obtenga mejores resultados.

Como la fístula es una complicación potencialmente mortal para el paciente, la clave para el éxito en la gestión de la fuga anastomótica establecida, es el reconocimiento temprano y un manejo enérgico de la misma. Dependiendo de la sintomatología clínica y la condición del paciente, el tratamiento de la fístula va desde el drenaje persistente sin medidas adicionales, en otros casos si los drenajes ya se han eliminado se efectuará drenaje intervencionista y por último, la situación más crítica que puede exigir una cirugía de revisión debido a peritonitis o episodios hemorrágicos a partir de la digestión enzimática de vasos viscerales.

#### RETRASO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO:

El RVG, es tal vez, la complicación más frecuente tras la cirugía. Fue descrito por

primera vez por Warshaw y Torchiana en 1985 como una complicación asociada a la DPC con preservación pilórica. La incidencia comunicada en su serie era del 70%<sup>63</sup>. Al igual que ha sucedido con la fístula pancreática, las definiciones empleadas para su caracterización han sido muy numerosas y variables. La clasificación establecida por el International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>58</sup>, permite disponer de una descripción que establece tres niveles en función de la duración y gradación en cuanto a la gravedad del mismo.

Múltiples factores se han barajado en su etiología como son mecanismos neurohormonales por disminución de motilina y colecistoquinina, o debido a complicaciones intraabdominales como fistula o abscesos, lo que algunos denominan RVG secundario y otros, fundamentalmente referidos a aspectos técnicos como la preservación o no del píloro, la anastomosis Bilrroth I ó II, o la ruta de reconstrucción ante o retrocólica<sup>64</sup>.

Si bien, no entraña la gravedad de otras complicaciones como la fístula pancreática o la hemorragia postoperatoria, conlleva un incremento del gasto al alargar en ocasiones, de forma sustancial, la estancia hospitalaria. Aunque la mayoría del RVG se resuelven espontáneamente, es todavía una importante fuente de incomodidad para los pacientes debido a la necesidad de colocar sonda nasogástrica de forma prolongada. El tratamiento consiste en descompresión nasogástrica y apoyo nutricional. En casos refractarios el empleo intravenoso de eritromicina, un agonista de la motilina, consigue reducir la incidencia. Si esas medidas siguen sin funcionar, se debe excluir la presencia concomitante de complicaciones intraabdominales, ya que el RVG puede ser el anuncio de una fuga anastomótica pancreaticoentérica o bilioentérica.

#### **ABSCESO INTRAABDOMINAL:**

La incidencia de abscesos intraabdominales tras resección pancreática oscila entre 1-12%<sup>54</sup>. Con frecuencia son secundarios a una fuga anastomótica en la pancreato-enterostomía, hepaticoyeyunostomía, gastroyeyunostomía o duodeno-yeyunostomía. A menudo se manifiestan como colecciones subhepáticas o sub-diafragmáticas. Ante la

sospecha debe realizarse un TAC con contraste para su diagnóstico. El método preferido de tratamiento hoy día es el drenaje por vía percutánea con control radiológico, medidas que suelen ser suficientes para su resolución. La exploración y drenaje quirúrgico son necesarios en caso de que las medidas anteriores fallen.

## HEMORRAGIA POSTPANCREATECTOMÍA:

La hemorragia postoperatoria postpancreatectomía (HPP) aparece con una frecuencia de entre el 5 y el 16%<sup>65</sup>. Esta complicación viene definida en base a cuatro criterios que son el intervalo entre la cirugía y el inicio de la hemorragia, la localización, el grado de gravedad y el impacto clínico de la misma.

Es importante la consideración de la hemorragia según el momento de aparición ya que las consecuencias y la gravedad del cuadro son muy dispares. La hemorragia precoz es la que tiene lugar en las primeras 24 horas tras la intervención, la cual estaría más relacionada con una inadecuada hemostasia en el momento de la cirugía, o con una coagulopatía perioperatoria, circunstancia frecuentemente observada en pacientes ictéricos. Tiene mejor pronóstico que la hemorragia tardía y generalmente puede ser manejada con medidas conservadoras.

En contraste con la hemorragia precoz, la hemorragia tardía, se inicia más allá de las 24 horas y generalmente días e incluso semanas después de la intervención. Está asociada a complicaciones postoperatorias (fugas anastomóticas con erosión de vasos retroperitoneales, abscesos intrabdominales o procesos sépticos locales, decúbitos de los drenajes, etc.), y muchas veces es secundaria a la erosión de arterias peripancreáticas con formación o no de pseudoaneurisma. Su pronóstico es más sombrío y asocia elevada morbimortalidad. El empleo de TAC multidetector permite localizar el origen. El tratamiento inicial vendrá de la mano de la arteriografía intervencionista, que en algunos casos será el tratamiento definitivo y en los casos que éste fracase se llevará a cabo tratamiento quirúrgico<sup>66</sup>. Si se identifica como causa de la misma una dehiscencia pancreatoentérica, la cirugía consistirá en completar la pancreatectomía o rehacer la anastomosis.

## 1.3. SÍNDROME COLOSTÁSICO

## 1.3.1. DEFINICIÓN

La secreción biliar involucra complejos mecanismos que van desde la formación de bilis en el hepatocito, su modificación en los conductillos y conductos biliares hasta su vertido en el intestino. La interferencia de estos mecanismos a cualquier nivel y por diferentes causas, trae como consecuencia una colestasis, término introducido por el anatomopatólogo Hans Popper en 1956.

Las alteraciones que ésta produce, independientemente de la etiología, son la disminución del flujo biliar y la acumulación en el hígado, con aumento en la sangre, de sustancias que normalmente son excretadas por la bilis. Se trata, por tanto, de un síndrome resultante de trastornos en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino, que provoca alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas. Cualquiera sea su causa, se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de compuestos que son normalmente excretados en la bilis, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y otras. Además, como consecuencia de la retención de compuestos potencialmente tóxicos dentro del hepatocito puede producirse necrosis de estas células, y como consecuencia una elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas además del desarrollo de fenómenos de fibrosis hepática que puede conducir finalmente a cirrosis.

Desde el punto de vista clínico engloba un conjunto de signos y síntomas secundarios a la acumulación en el plasma de estos productos que normalmente son excretados por la bilis tales como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol.

## 1.3.2. CLASIFICACIÓN

Las colestasis se pueden clasificar en intra o extrahepáticas, ictéricas o anictéricas y agudas o crónicas. En muchas ocasiones sin embargo, no pueden atribuirse inequívocamente a una sola categoría, ya que el proceso patogénico suele ser multifactorial por lo que necesariamente existe cierta superposición en estos grupos.

La simple clasificación de las colestasis en intra o extrahepáticas, según donde se localice la alteración al flujo biliar, proporciona un esquema práctico, con importancia diagnóstica y terapéutica.

La colestasis intrahepática es aquella que resulta de alteraciones hepatocelulares, de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos. Puede ser debida a virus, hepatitis, drogas y alcohol o toxinas endógenas y exógenas.

En las colestasis extrahepáticas la lesión obstructiva se encuentra en los conductos biliares grandes. Dada la frecuencia de patología biliar litiásica en nuestro medio, una obstrucción de la vía biliar, asociada a la presencia de cálculos en el conducto biliar común, constituye una de las causas frecuentes que debe ser siempre considerada entre las posibilidades diagnósticas. Otras etiologías relevantes de colestasis extrahepática son las lesiones tumorales pancreato-biliares, benignas o malignas. Otras etiologías son estrecheces inflamatorias, iatrogénicas, isquémicas, parásitos etc.

Los rangos de presión intrabiliar normales oscilan de 5 a 15cm H<sub>2</sub>O. Normalmente, la bilis se secreta a una presión de 15-25cm H<sub>2</sub>O, si la presión dentro del sistema biliar se eleva por encima de 35cm H<sub>2</sub>O el flujo se detiene y se origina ictericia<sup>67</sup>. Inicialmente, la coloración de la bilis es oscura y posteriormente, debido a que el aumento de presión suprime la secreción biliar, ésta se torna blanca, la cual carece de bilirrubina y sales biliares. Por encima de la oclusión se produce infección de la bilis. Una elevación continua de la presión en el conducto biliar eventualmente altera la integridad del epitelio biliar y conduce a reflujo bacteriano en la circulación sistémica, originando el cuadro de colangitis que puede evolucionar a formación de pus y abscesos. Tras el acontecimiento primario tendrán lugar alteraciones secundarias dentro del hepatocito.

Finalmente, la colestasis que ocurre en pacientes críticos es un ejemplo del origen multifactorial y de los complejos mecanismos que intervienen en este síndrome: hipotensión, hipoxia, insuficiencia cardíaca, ayuno, transfusiones, reabsorción de hematomas, toxicidad por drogas, estado hipermetabólico, sepsis, alimentación parenteral, anestesia y cirugía.

Las enfermedades que causan obstrucción del conducto biliar puede ser divididas en aquellas que causan 1) obstrucción completa, 2) obstrucción intermitente, 3) obstrucción crónica incompleta, ó 4) la obstrucción del conducto segmentario.

Los pacientes con obstrucción biliar completa tendrán ictericia clínica, y aquellos con obstrucción intermitente puede desarrollar síntomas (dolor, prurito, fiebre) y cambios bioquímicos sin necesariamente desarrollar ictericia clínica. Los pacientes con obstrucción crónica incompleta eventualmente pueden desarrollar fibrosis hepática y cirrosis biliar.

Se puede por tanto concluir, que las causas de colestasis son múltiples y ésta puede deberse a enfermedades o a trastornos funcionales de las estructuras que participan en la formación y transporte de la bilis.

## 1.3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos clínicos y las alteraciones bioquímicas de la colestasis derivan de la acumulación en el hígado, sangre y otros tejidos, de sustancias habitualmente excretadas en la bilis así como, de la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por disminución de ácidos biliares en el intestino delgado. La interferencia del flujo biliar conducirá al desarrollo de manifestaciones clínicas de mayor o menor intensidad en dependencia de la duración de la obstrucción.

El síndrome colestásico puede tener una presentación clínica variable, que incluye la presencia de alteraciones de laboratorio sin traducción clínica, hasta cuadros floridos de ictericia y dolor abdominal.

La ictericia constituye la manifestación clínica más común que resulta de la acumulación sanguínea de bilirrubina. Con posterioridad, a medida que se prolonga la situación, la piel puede adquirir un tinte verdínico. Si la obstrucción biliar no se elimina rápidamente los pacientes corren el riesgo de desarrollar infección biliar y como se ha mencionado, riesgo de desarrollar colangitis. En estos casos la fiebre es el síntoma más frecuente. Cuando se establece un cuadro de colangitis suele ser intermitente y en picos

y se asocia a escalofríos, lo que refleja la presencia de bacteriemia transitoria.

El dolor abdominal variará en potencia desde situaciones de gran intensidad a otras en las que estará ausente en dependencia del proceso de origen del síndrome colostásico.

El prurito es observado con frecuencia, pero su etiología no ha sido claramente explicada. Es uno de los síntomas más debilitantes pudiendo limitar las actividades diarias del paciente. La gravedad de la colostasis no se relaciona con la intensidad del mismo. Algunos lo han atribuido al acúmulo y retención de ácidos biliares o de otras sustancias pruritógenas. También se ha propuesto que los opiáceos tienen papel en la génesis del mismo y se ha comprobado como la naloxona, antagonista de los mismos, disminuye su intensidad. Un estudio realizado en la Universidad de Ámsterdam, pone de manifiesto que los niveles circulantes de autotaxina, una enzima que interviene en la producción de ácido lisofosfatídico, estaban elevados en los pacientes con colestasis crónica y prurito. Además los niveles se correlacionaron con la intensidad de prurito<sup>68</sup>.

Las colestasis intrahepáticas crónicas pueden manifestarse por aparición de astenia, prurito, diarrea, déficit de vitaminas liposolubles o fracturas vertebrales por osteoporosis. Con el paso del tiempo el cuadro puede evolucionar a cirrosis hepática e insuficiencia hepatocelular. En los casos de colestasis prolongadas, la acumulación de lípidos (colesterol superior a 11,6 mmol/l durante 3 meses) conlleva a la formación de xantomas y xantelasma. Los xantelasmas, variedades planas, aparecen a nivel de los párpados y periorbitarios, de color amarillento, los cuales tambien pueden observarse en las palmas, cuello, pecho y espalda. Las lesiones tuberosas o xantomas son conglomerados de colesterol más nodulares, se desarrollan más tarde y suelen afectar a superficies extensoras en particular de muñecas, codos y rodillas.

Si la obstrucción del flujo biliar es total aparece acolia. Otras manifestaciones clínicas están asociadas a la disminución de la concentración intestinal de ácidos biliares por interrupción del ciclo enterohepático. Las sales biliares, esenciales para la absorción de la grasa de la dieta, al estar ausentes en el intestino, conducirán a esteatorrea por deterioro en la emulsión de las grasas, y ésta a su vez, a malabsorción de vitaminas

liposolubles. El déficit de vitamina K se manifiesta de forma temprana y conlleva alteraciones de la coagulación con alargamiento del tiempo de protrombina y tendencia al sangrado.

El déficit de vitamina A se vuelve clínicamente evidente sólo en procesos prolongados, debido a que el hígado es capaz de almacenar grandes cantidades de esta vitamina. Su deficiencia ocasiona dificultad de adaptar la visión a la oscuridad, pudiendo progresar a ceguera nocturna y sequedad cutáneomucosa.

La acumulación de colesterol en la membrana eritrocitaria ocasiona la formación de hematíes en diana. El cobre, normalmente excretado por la bilis se acumula en el interior de los hepatocitos en una forma atóxica.

La deficiencia en vitamina E provoca debilidad neuromuscular y, en los niños, ataxia espinal y cerebelosa, neuropatía periférica y degeneración de la retina.

Son frecuentes los dolores óseos relacionados con la osteomalacia consecuencia del déficit de vitamina D. Se observa también adelgazamiento óseo cortical y trabecular por "turnover" reducido y disfunción osteoclástica.

Otro síntoma frecuente en casos crónicos es la fatiga. La patogénesis es multifactorial y de origen central. La disregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y mecanismos serotoninérgicos parecen estar involucrados como factores etiológicos.

En el caso de enfermedades colestásicas crónicas (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante) la evolución es hacia la aparición de signos de insuficiencia hepatocelular y de hipertensión portal. (Texto de referencia: Blumgart's Surgery of the liver, biliary tract and páncreas. 5<sup>th</sup> Ed).

En nuestro estudio, la patología examinada será responsable en muchos casos un cuadro de colestasis obstructiva extrahepática que puede generar serias complicaciones cuando el paciente se halla sometido a procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos.

## 1.3.4. CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA COLOSTASIS

La evaluación y el posterior tratamiento de los pacientes que se presentan con obstrucción biliar es un problema común en la práctica quirúrgica al que se enfrenta el cirujano general. La ictericia obstructiva se encuentra frecuentemente asociada a los tumores de la encrucijada pancreatobiliar, pero también está presente en pacientes con enfermedades benignas periampulares, como los casos de pancreatitis crónica que afectan a la cabeza de páncreas, constituyendo un síntoma habitual y un problema que precisa resolución urgente ya que afecta a múltiples sistemas y órganos incluyendo el hepático, renal, cardiovascular, hematológico e inmune.

### 1.3.4.1. CAMBIOS ESTRUCTURALES

Los estragos ocasionados por una obstrucción biliar comienzan a nivel de los canalículos biliares, produciéndose efectos locales, lo que conduce a alteraciones de la función hepática y en última instancia, a amplios efectos sistémicos.

El sistema biliar normalmente tiene una presión baja (5-10cm H<sub>2</sub>O), sin embargo, en el escenario de una obstrucción biliar parcial o completa, la presión biliar puede acercarse a 30cm H<sub>2</sub>O. Cuando la presión aumenta, las uniones estrechas entre los hepatocitos y células de los conductos biliares se rompen, lo que da como resultado un aumento en la permeabilidad del conducto biliar y canalicular. El contenido biliar puede entonces, refluir libremente a los sinusoides hepáticos, provocando una marcada infiltración de las tríadas portales por leucocitos polimorfonucleares. Esta respuesta inflamatoria es seguida por una fibrinogénesis aumentada con depositos de fibras de reticulina, que posteriormente se convierten a colágeno de tipo I, causando fibrosis cicatricial alrededor de los conductos biliares. El flujo de bilis canalicular a nivel de los hepatocitos se detiene con la consiguiente acumulación de compuestos como sales biliares, bilirrubina y colesterol dentro de las células del hígado y el plasma sanguíneo.

La obstrucción mecánica a nivel de los conductos biliares extrahepáticos conduce a un aumento de la presión biliar, de modo que una elevación continua eventualmente compromete la integridad del epitelio biliar. Las alteraciones patológicas más significativas son inicialmente observadas en el polo excretor e incluyen la dilatación de los canalículos biliares, las microvellosidades canaliculares se distorsionan y se edematizan, con reducción y pérdida de las mismas. Cuando los pacientes experimentan una obstrucción biliar prolongada hay una aparente proliferación de los canalículos con un aumento en la longitud y tortuosidad de los mismos. Los conductos biliares extrahepáticos también están sometidos en estas circunstancias a cambios, mostrando atrofia de la mucosa y metaplasia escamosa seguido de infiltración inflamatoria y fibrosis subepitelial, especialmente en presencia de una infección sobreañadida. Flicker y cols.<sup>69</sup>, en un modelo experimental proporcionaron una evidencia directa de la polaridad secretoria invertida de los hepatocitos durante la colestasis obstructiva, lo que apoya la hipótesis de que las sales biliares y, posiblemente, también otros constituyentes biliares pueden regurgitar hacia el plasma sin ser secretadas hacia los canalículos y los conductos biliares obstruidos.

Las biopsias realizadas en otro estudio clínico efectuado en pacientes ictéricos por coledocolitiasis, reveló que un 95% de los mismos presentaban grados variables de fibrosis portal y periductal y en todos ellos, existía infiltración portal por células inflamatorias. Cerca del 50% de pacientes presentó también, proliferación ductal intrahepática. Estos cambios morfológicos indudablemente se traducen en alteraciones funcionales hepáticas<sup>70</sup>.

Además de los efectos estructurales de la obstrucción biliar en los conductos biliares, la presión elevada puede alterar producción de bilis por los hepatocitos. En esta situación de obstrucción biliar y presión elevada biliar, la bilis se vuelve menos litogénica debido a una disminución relativa en la secreción de colesterol y fosfolípidos en comparación con la secreción de ácido biliares. Con el alivio de la obstrucción biliar y la normalización de las presiones biliares, la recuperación de colesterol y la secreción de fosfolípido es más rápida que la secreción de ácidos biliares, por lo tanto, la bilis es más litogénica. Esta circunstancia puede ser responsable de la oclusión prematura, que se observa con relativa frecuencia, de los stents biliares colocados para descompresión en los pacientes con ictericia obstructiva.

Varios autores han notificado un deterioro macro y microvascular en la perfusión del hígado en presencia de ictericia obstructiva. Se ha mostrado mediante visión al microscopio un aumento significativo en el número de sinusoides no perfundidos después de pocos días de obstrucción extrahepática. Por otra parte, en los sinusoides perfundidos se observó una disminución del 35% en el diámetro medio y una disminución del 25% en la velocidad de flujo<sup>71</sup>. Esta alteración en la perfusión hepática puede ayudar a explicar el mayor riesgo de disfunción hepatocelular cuando se realizan resecciones hepáticas en pacientes con ictericia obstructiva .

### 1.3.4.2. CAMBIOS FUNCIONALES

La obstrucción biliar extrahepática y la ictericia subsiguiente, también pueden alterar de forma importante las funciones secretora, metabólica y sintética del hígado. Cuándo la presión biliar se eleva por encima de 20cm H<sub>2</sub>O, la secreción de la bilis hepática está disminuida, y los hepatocitos no pueden excretar eficientemente contra la alta presión biliar. Si la presión dentro del sistema biliar se eleva por encima de 35cm H<sub>2</sub>O el flujo de bilis se detiene. Como se ha apuntado previamente, los productos de excreción de los hepatocitos refluyen directamente en el sistema vascular, lo que conduce a toxicidad sistémica.

El aumento de la concentración de ácidos biliares asociada con la ictericia obstructiva conduce a inhibición del citocromo P450 y por lo tanto, a una disminución en la tasa de metabolismo oxidativo en el hígado. Además, los ácidos biliares en concentraciones anormalmente altas puede inducir la apoptosis o muerte celular, de los hepatocitos<sup>72</sup>. La función de síntesis de los hepatocitos también se reduce en los sujetos con ictericia obstructiva, como se evidencia por la disminución de los niveles plasmáticos de albúmina, factores de coagulación, y las inmunoglobulinas secretoras. Además, la ictericia prolongada tiene un profundo efecto sobre el metabolismo intermediario, con alteraciones en lípidos, carbohidratos y proteínas.

Desde hace años se ha puesto de manifiesto que las alteraciones en los test clínicos de función hepática, no se presentan a menos que la obstrucción esté bien establecida y que la función de los hepatocitos permanece normal durante las primeras semanas de la ictericia. En cambio, mediante diferentes técnicas de perfusión, se ha podido ver que las funciones biosintéticas se ven afectadas en fases precoces de la instauración de la obstrucción. Así lo demostró Lee y cols., en un estudio experimental en el que observaron una disminución de la gluconeogénesis y de la síntesis de urea en ratas sometidas a ligadura del conducto biliar<sup>73</sup>.

Krähenbühl y cols.<sup>74</sup> en la misma línea, mostraron que las ratas con ligadura del conducto biliar tenían un contenido de glucógeno hepático reducido que las predisponía en particular en situaciones con estrés metabólico, a un estado catabólico. El contenido de glucógeno hepático se normalizó 5 días después del alivio de la ictericia. La actividad glucógeno-sintetasa estaba aumentada en las ratas que normalizaron sus niveles en comparación con las que no lo obtuvieron. Independientemente de los mecanismos implicados, se confirmó que la reducción en el contenido de glucógeno hepático era resultado de la disminución de la síntesis y no del aumento de su degradación

El trabajo de Younes y cols., examinó, utilizando un modelo de ictericia reversible en ratas, el efecto de la obstrucción biliar prolongada y la descompresión posterior, en parámetros bioquímicos y metabólicos. La descompresión biliar revirtió efectivamente la mayoría de estas alteraciones, todos los valores bioquímicos y metabólicos volvieron gradualmente a niveles normales pero, en cambio, no se pudo revertir la hipoalbuminemia tras dos semanas de obstrucción del conducto biliar. La ictericia obstructiva prolongada se asoció a alta morbilidad y mortalidad en animales sometidos a intervención quirúrgica<sup>75</sup>.

Los efectos de la ictericia obstructiva también se manifiestan a nivel de las células de Kupffer, macrófagos tisulares y el tipo celular predominante del sistema reticuloendotelial (SER), hepático. Las células de Kupffer representan alrededor del 80% de la células en el SER y aproximadamente un tercio de las células no parénquimatosas en el hígado. Están estratégicamente situadas en la confluencia del drenaje venoso portal. Normalmente, los agentes infecciosos, células dañadas de sangre, restos

celulares, productos de degradación de la fibrina, y las endotoxinas de la circulación portal se filtran eficazmente por las células de Kupffer siendo retiradas de la circulación sistémica. Las células de Kupffer desempeñan también un papel interactivo con los hepatocitos, modulando la síntesis de proteínas hepáticas. Se ha demostrado que la ictericia obstructiva tiene efectos profundos en las células de Kupffer, incluyendo disminución de la endocitosis y fagocitosis, del aclaramiento de bacterias y endotoxinas, así como una capacidad disminuída para el procesamiento de antígenos<sup>76</sup>. La etiología de la disfunción de las células de Kupffer en la ictericia todavía no está clara. Dentro de los potenciales factores causantes destacan: un cambio en las membranas celulares, en la función celular, y la morfología de las células de Kupffer inducida por las propiedades detergentes de las sales biliares. Clements y cols., demostraron en un modelo experimental de obstrucción biliar extrahepática que la capacidad funcional de las células de Kupffer se hallaba disminuída y posteriormente examinaron los efectos de la descompresión biliar, por medio de drenajes internos o externos, demostrando que después de tres semanas de descompresión se lograba la normalización de la capacidad de eliminación de las células de Kupffer y la completa supresión de la endotoxemia sistémica. Es posible, que la translocación bacteriana que ocurre en situaciones de ictericia obstructiva, facilite la llegada de endotoxinas a la circulación portal, esta circunstancia activaría la población de células de Kupffer las cuales secretarían citoquinas proinflamatorias a nivel local. En altas concentraciones estas citoquinas son tóxicas para las propias células de Kupffer y los hepatocitos. También las citoquinas pueden causar perturbaciones de la microcirculación que disminuyan la transferencia de las endotoxinas a las células de Kuppfer<sup>77</sup>.

En estudios posteriores con ratones, en los que se efectuó ligadura del conducto biliar para inducir ictericia, se compararon con ratones sometidos a intervención simulada, y se midió la actividad fagocítica in vitro de las células de Kupffer aisladas del hígado. Se sabe que la producción de superóxido por las células de Kupffer puede ser utilizada para evaluar la actividad bactericida. El estudio mostró que la producción de superóxido por parte de las células de Kupffer procedentes de ratas ictéricas fue significativamente menor en comparación con las ratas operadas lo que sugiere que la disfunción del SRE en la obstrucción biliar se debe a la disfunción de la actividad

fagocítica de las células de Kupffer. Estos resultados apuntan a que la propensión a la infección en la ictericia obstructiva se debe muy posiblemente, al deterioro de la función fagocítica de las células de Kupffer. También se mostró una disminución significativa en el flujo hepático de sangre en ratas ictéricas, lo que indica que la disminución en la eliminación bacteriana de la sangre circulante puede ser debida en parte, a esta disminución del flujo sanguíneo. Al mismo tiempo se observó que la ligadura del conducto biliar promueve translocación de *E.coli* hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo. Este hecho apoya la hipótesis de que la fuente de infección bacteriana en la ictericia obstructiva puede originarse en el tracto gastrointestinal, incluso sin que exista otra fuente de infección<sup>78</sup>.

Estudios en animales han demostrado también que la obstrucción biliar aumenta los niveles de citoquinas proinflamatorias, incluyendo TNF $\alpha$ , Interferon-Y, IL-10 e IL- $6^{79}$ . Sin embargo, otros autores muestran que la ictericia obstructiva en humanos provoca profundas alteraciones en las concentraciones circulantes de proteínas de unión a la endotoxina y un estado de activación de los neutrófilos, junto a un aumento las concentraciones de IL-8. La realización de drenaje biliar redujo significativamente los niveles de estos mediadores de la inflamación (IL-8 y endotoxina proteínas de unión). Por otro lado, las concentraciones de muchos de los mediadores investigados con anterioridad y responsables de la mortalidad en los experimentos con animales, tales como el TNF y la IL-6, no fueron altos. El drenaje no cambió los niveles de estos últimos, posiblemente debido a sus concentraciones bajas y a un efecto inflamatorio de la endoprótesis en sí. Por lo tanto, la respuesta inflamatoria en pacientes con ictericia obstructiva difiere profundamente de los hallazgos en modelos animales de obstrucción biliar $^{80}$ .

## 1.3.4.3. CAMBIOS SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

#### .- SISTEMA CARDIOVASCULAR

La ictericia obstructiva puede causar además, transtornos hemodinámicos y cardíacos graves. Los estudios experimentales han demostrado que la ligadura del

conducto biliar disminuye la contractilidad cardíaca, reduce las presiones ventriculares izquierdas y disminuye la resistencia vascular periférica con una tendencia a la hipotensión y una exagerada respuesta hipotensora a la hemorragia<sup>81</sup>. Padillo y cols., también señalaron una correlación negativa entre los niveles de bilirrubina y la contractilidad ventricular. La obstrucción de las vías biliares tiene un efecto depresor sobre la contractilidad miocárdica, especialmente en la función del ventrículo izquierdo<sup>82</sup>. Esto puede ayudar a explicar la fisiopatología del shock en los pacientes que presentan severa colangitis. La combinación de estas dos circunstancias: función cardíaca deprimida y resistencias periféricas disminuídas hacen al paciente ictérico más susceptible al desarrollo de shock postoperatorio, lo que puede ser relevante en los pacientes con ictericia y antecedentes de enfermedad cardiopulmonar, y en particular en aquellos que van a ser sometidos a cirugía. El éxito del drenaje biliar interno en estos pacientes esta relacionado con un incremento significativo en el gasto cardíaco, la distensibilidad y la contractilidad miocárdica.

### .- RIÑONES

La asociación entre ictericia e insuficiencia renal en el postoperatorio se ha conocido desde hace muchos años y ha sido verificada tanto en entornos clínicos como experimentales. Esta relación fue inicialmente definida por Clairmont y Von Heberer en 1910. Se han notificado incidencias de insuficiencia renal aguda postoperatoria hasta del 10%, cifra que varía dependiendo de la naturaleza del procedimiento quirúrgico efectuado. Por otra parte, la tasa de mortalidad en pacientes con ictericia y que desarrollan insuficiencia renal puede llegar hasta el 70%83.

Numerosos factores etiológicos han sido implicados en el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con ictericia obstructiva entre los que se incluyen: depresión de la función cardíaca, contracción del volumen de fluido extracelular y endotoxemia sistémica. La disminución de la función cardíaca asociada con ictericia obstructiva conduce a una disminución en la perfusión renal. Los niveles plasmáticos de péptido natriurético auricular, hormona conocida por causar natriuresis, se ha demostrado que están aumentados, tanto en animales de experimentación como en

pacientes con obstrucción biliar extrahepática<sup>82</sup>. Además de los efectos directos de la ictericia en el corazón y la vasculatura periférica, el aumento de las concentraciones séricas de ácidos biliares asociados con la ictericia obstructiva, tienen un efecto directo en los riñones, que provoca una profusa diuresis y natriuresis con disminución significativa del gasto cardíaco, del volumen extracelular e hipovolemia.

El tercer factor en el desarrollo de la insuficiencia renal es la endotoxemia. Aproximadamente el 50% de los pacientes con ictericia obstructiva tienen endotoxinas en la sangre periférica. Este fenómeno puede ser el resultado de la depuración hepática disminuida de la endotoxina por células de Kupffer y una falta de sales biliares en la luz intestinal que normalmente evitan la absorción de endotoxinas e inhiben el crecimiento de bacterias anaeróbicas. La endotoxina también causa vasoconstricción renal, redistribución del flujo sanguíneo renal de la corteza, y alteraciones en la coagulación que incluyen la activación del complemento, macrófagos, leucocitos y plaquetas. Como resultado, se deposita fibrina glomerular y peritubular. Este factor, en combinación con la reducción del flujo sanguíneo renal cortical, origina la necrosis tubular y cortical observada en pacientes con insuficiencia renal ictéricos<sup>84</sup>.

Bailey analizó las cifras de aclaramiento de creatinina en dos grupos de pacientes ictéricos unos con endotoxina en sangre portal y periférica y otros en los que no se detectaba. La caída de la cifra de aclaramiento de creatinina postoperatoria mostró niveles altamente significativos en los pacientes con endotoxemia, lo que sugiere que este factor puede ser un importante responsable del fallo renal en estos pacientes<sup>85</sup>.

Todo ello explica la importancia que en la práctica clínica tienen los reemplazos de volumen y electrolitos como medida preventiva para evitar la insuficiencia renal aguda postoperatoria en pacientes ictéricos sometidos a cirugía.

#### .- COAGULACIÓN

Dentro del complejo papel funcional del hígado hay que destacar que muchos factores de coagulación, anticoagulantes naturales, y compuestos del sistema

fibrinolítico se producen en él. El resultado de una enfermedad hepática prolongada, ya sea la obstrucción biliar o una enfermedad parénquimatosa hepática, es el desarrollo subsiguiente de alteraciones en el sistema de coagulación.

La etiología de los trastornos hemostáticos presentes en pacientes con ictericia es multifactorial y difícil de evaluar. La anormalidad observada con mayor frecuencia es la prolongación del tiempo de protrombina. Este problema viene originado por la alteración en la absorción de la vitamina K desde el intestino, secundaria a una falta de bilis intestinal. La vitamina K es un cofactor esencial para un enzima microsomal que convierte los precursores de los factores II, VII, IX y X en factores de coagulación activos. Los pacientes ictéricos suelen presentar diátesis hemorrágica, a pesar de la presencia de un perfil de coagulación normal como meramente se estima por la determinación del tiempo de protrombina. Esta coagulopatía suele ser reversible tras la administración parenteral de vitamina K.

La disminución de los niveles de bilis en el intestino delgado puede originar una absorción reducida de otras vitaminas liposolubles y grasas, lo que se traduce en pérdida de peso y pérdida de calcio. Este último factor, así como el aumento de la endotoxina circulante, pueden además contribuir a las alteraciones de la coagulación.

La endotoxemia y traslocación bacteriana aumentan la producción de las citoquinas IL-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral, que son capaces de activar la coagulación y la fibrinólisis a través de la estimulación de la vía extrínseca. Las endotoxinas, producidas por bacterias, también estimulan la expresión del factor tisular en macrófagos y la activación de la coagulación a través de un proceso oxidativo. Las funciones de las plaquetas se ven afectadas por el aumento de los niveles de prostaciclina, que son inducidos por la endotoxina a través de formación de óxido nítrico<sup>86</sup>.

La enfermedad subyacente y causante del cuadro de ictericia, a menudo contribuye también, como mecanismo adicional a la alteración de la hemostasia en estos pacientes. Los datos experimentales y clínicos, muestran un estado de hipercoagulabilidad intrínseco, en el cáncer de páncreas. Esta situación está asociada con un alto riesgo de

desarrollar enfermedad tromboembólica. La hipercoagulabilidad que acompaña al cáncer pancreático es originada por tres mecanismos distintos: 1) células tumorales que estimulan la adherencia y agregación de plaquetas "in situ", un proceso que se ha evaluado como esencial para el desarrollo del tumor y de las metástasis, como la activación de la vía de coagulación está interrelacionada con la activación de vía de la angiogénesis, 2) mucinas circulantes del carcinoma que inducen formación de microtrombos contribuyendo así a la microangiopatía oclusiva/isquémica observada a menudo en el cáncer de páncreas y 3) células tumorales que producen diversos factores procoagulantes, especialmente factor tisular y protrombina<sup>86</sup>.

En animales de experimentación se ha comprobado, que la endotoxina afecta el metabolismo de los factores XI y XII y causa daño endotelial y plaquetario directo. Por otra parte, la liberación de endotoxinas en los pacientes con ictericia origina un bajo grado de coagulación intravascular diseminada con un aumento de los productos de degradación de la fibrina. Hunt y sus colegas han demostrado que los pacientes ictéricos con endotoxina circulante y con un aumento en los niveles de los productos de degradación de la fibrina antes de la cirugía se encuentran en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>84</sup>.

### .- INFECCIÓN Y SEPSIS

La cirugía en pacientes con ictericia se asocia también con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias sépticas en comparación con aquellos que no tienen ictericia. Tanto estudios clínicos, como experimentales, han demostrado una correlación entre la ictericia obstructiva y el desarrollo de sepsis, si bien, los mecanismos de producción de estas alteraciones no han sido claramente dilucidados.

Esta mayor incidencia de complicaciones sépticas es debido en gran parte a defectos en la inmunidad celular que los hacen más propensos a la infección. Cainzos y cols., demostraron una asociación entre ictericia y alteración de la hipersensibilidad de tipo retardado. Sólo el 16% de los pacientes con ictericia fueron inmunocompetentes, en comparación con el 76% de los controles sanos, cuando se prueba con un panel de siete

antígenos de la piel<sup>87</sup>.

Por otro lado, la obstrucción biliar se ha asociado con un estado proinflamatorio resultante de la endotoxemia portal y sistémica, la translocación bacteriana, y la posterior activación de la cascada inflamatoria que conduce a la sepsis. La mayor exposición a la endotoxina tiene lugar por dos mecanismos diferentes: primero, la falta de bilis en la luz del intestino se cree que es responsable de un aumento en translocación bacteriana y de endotoxinas a través de la mucosa intestinal que presentaría un aumento de la permeabilidad y en segundo lugar, como se ha indicado anteriormente, por una función disminuida de las células de Kuppfer<sup>77</sup>. La excesiva presencia de endotoxinas estimula una respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores. Estas sustancias puede producir efectos deletéreos estructurales y funcionales en órganos a distancia, especialmente en los riñones, los pulmones y el corazón, que resulta en síndrome de disfunción orgánica múltiple88. Pero también, pueden producir efectos perjudiciales en la estructura y función de las uniones estrechas y comprometer la función de barrera del epitelio. Además, la endotoxina reduce el flujo sanguíneo esplácnico y altera la microcirculación intestinal lo que origina hipoxia de los enterocitos<sup>89</sup>.

En varios estudios, la ictericia obstructiva no parece inducir cambios morfológicos importantes en la mucosa intestinal o éstos resultan no específicos. Las alteraciones morfológicas más frecuentemente descritas son el edema subepitelial, elevación de la vellosidades y denudación y atrofia de la mucosa con exposición esporádica de la lámina propia y apoptosis. El aumento de la permeabilidad intestinal se ha postulado como factor clave que contribuye a la translocación bacteriana y a la patogénesis de las complicaciones sépticas y renales en pacientes con obstrucción biliar extrahepática. El aumento de la permeabilidad intestinal en la ictericia obstructiva, se ha confirmado en el ámbito clínico bien directamente, mediante test de permeabilidad lactulosa/manitol, o indirectamente, por mediciones de las concentraciones de endotoxina en la circulación portal y sistémica y por muestreo múltiple durante la laparotomía, en el que se demuestra crecimiento de bacterias de origen entérico principalmente en sitios extraintestinales<sup>89</sup>.

Estudios ultraestructurales sobre la mucosa intestinal revelaron un cierto tipo de disrupción celular y alteraciones de la membrana mitocondrial. En los últimos años, estudios experimentales han arrojado luz sobre el mecanismo de aumento permeabilidad intestinal en casos de ictericia obstructiva. El grupo de investigación liderado por Assimakopoulos describió por primera vez la expresión de ocludina, un componente integral de la unión estrecha, en el epitelio intestinal de ratas ictéricas. Los resultados de su estudio mostraron que la disfunción de la barrera mucosa intestinal en la ictericia obstructiva se asociaba con la pérdida de la expresión de la ocludina en el epitelio intestinal, observado principalmente en la parte superior de los villi<sup>90</sup>.

Continuando con la investigación en este área, dos años más tarde estos mismos autores, demostraron que la falta de barrera intestinal en la ictericia obstructiva también se asociaba con la regulación de la expresión de claudin-4 en la parte superior de las vellosidades. Las Claudinas son proteínas transmembrana que constituyen los principales elementos estructurales de las uniones estrechas y son los únicos elementos variables conocidos en dichas uniones. La mezcla de diferentes miembros de la familia claudina en expresiones, combinaciones y proporciones variables son esenciales en la regulación de las propiedades de barrera de las uniones estrechas. Hay pruebas de que el papel funcional de claudin-4 en el epitelio intestinal puede estar asociado con el debilitamiento de las uniones intercelulares y la apertura de la ruta paracelular, por lo tanto su sobreexpresión es compatible con el aumento de la permeabilidad intestinal.

Una alteración celular adicional y fundamental implicada en el aumento de la permeabilidad intestinal en la ictericia obstructiva es el incremento la apoptosis. Los estudios experimentales proporcionan también, evidencia de un aumento de la apoptosis de los enterocitos de las criptas intestinales con disminución de la actividad mitótica. Estos eventos celulares que ocurren en las criptas intestinales, donde existe la zona de proliferación mucosa, puede explicar la inducción de atrofia de la mucosa que se observa en los casos de obstrucción biliar<sup>91</sup>. El mecanismo responsable podría ser inducido por citoquinas proinflamatorias, o por acción directa de toxinas bacterianas.

En otros estudios experimentales, también se han puesto de manifiesto las alteraciones debidas a la falta de sales biliares en la luz intestinal, como desórdenes

microcirculatorios que conducen a daño en el epitelio con descamación del mismo e incremento del tamaño de las uniones estrechas de forma que las bacterias y sus endotoxinas pueden penetrar fácilmente hasta alcanzar los vasos linfáticos pudiendo incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas<sup>92</sup>.

La función intestinal es compleja, porque al mismo tiempo tiene dos funciones opuestas: por una parte permeabilidad selectiva a los nutrientes necesarios desde la luz intestinal hacia la circulación sanguínea y por otra parte, prevención de la penetración de las entidades nocivas como los microorganismos. La función de barrera tiene lugar por tres mecanismos: 1) la barrera biológica, que se compone por la flora intestinal normal, responsable de la resistencia a la colonización, 2) barrera inmunológica, compuesta por factores que actúan a nivel local, como la IgA secretora, linfocitos, placas de Peyer, los nódulos linfáticos mesentéricos y la defensa sistémica representada principalmente por el sistema reticuloendotelial, y 3) la barrera mecánica, que consiste en las células del epitelio intestinal y las células endoteliales.

La presencia de bilis y de los ácidos biliares en la luz intestinal se asocia con una serie de efectos positivos, contribuyendo a una función de barrera intestinal normal. La eliminación de las sales biliares a nivel intraluminal por la ligadura del conducto biliar, causa pérdida de la integridad de la mucosa, y aumento de la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos mesentéricos y el hígado. Las sales biliares inhiben el crecimiento intestinal de bacterias, tales como *Bacteroides, Clostridium, Lactobacillus y Streptococcus* y contribuyen a la regulación de la microflora intestinal. La ausencia de sales biliares puede originar una alteración del equilibrio bacteriano endógeno, con crecimiento excesivo de bacterias Gram negativas<sup>78</sup>. Se presenta sobrecrecimiento bacteriano intestinal, principalmente representada por *E.coli*. Este sobrecrecimiento y la falta de IgA biliar pueden conducir a un mayor apego de esta cepa bacteriana a la mucosa intestinal. Los estudios in vitro han demostrado que la unión de la enteropatogénica *E.coli* en las células intestinales epiteliales monocapas disocia la ocludina de las uniones estrechas, y por lo tanto interrumpe la barrera celular<sup>89</sup>.

La bilis también contiene inmunoglobulina A, que mejora la defensa de la mucosa, ya sea por el mantenimiento integridad mucosa, o por su unión a bacterias y virus. La

ictericia obstructiva obviamente reduce la cantidad de IgA en el intestino. Esta ausencia de bilis priva al intestino de aproximadamente el 90% de la IgA secretora, que normalmente impide la adhesión bacteriana a la mucosa, conduciendo a la adherencia de las bacterias a las células del epitelio intestinal, lo que puede ser un evento inicial crucial en el proceso de translocación. También, hay evidencia de que los anticuerpos específicos o no específicos contenidos en la bilis inhiben la adhesión de bacterias entéricas a la mucosa intestinal o inhibir la endocitosis bacteriana por los enterocitos, evitando así la translocación bacteriana. Alternativamente, las sales biliares se cree que previenen la translocación bacteriana al unirse directamente con la endotoxina intraluminal y a las bacterias. Además, las sales biliares ejercen efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, aumentando densidad de las vellosidades e induciendo hipertrofia de los componentes de la pared intestinal. Por consiguiente, todos estos componentes de la integridad de la barrera intestinal pueden verse afectados por la obstrucción biliar y por la ausencia de bilis dentro de la luz intestinal<sup>89</sup>.

Otro mecanismo por el que se origina una mayor endotoxemia es porque la obstrucción biliar causa una reducción en la función del sistema reticuloendotelial hepático que conduce a una disminución en la eliminación de endotoxina por las células de Kupffer. Esta reducción en el aclaramiento de las endotoxinas conduciría a un vertido de las mismas en la circulación sistémica con la consiguiente liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta endotoxemia sistémica, y la respuesta inflamatoria adicional causada por el trauma quirúrgico en sí, se asocian con la morbilidad postoperatoria. Diferentes estudios experimentales en casos de ictericia obstructiva muestran un aumento de la endotoxemia, incremento de la translocación bacteriana, depresión de la inmunidad mediada por células, y la inducción de diferentes citoquinas, tales como factor de necrosis tumoral y la IL-6 y la liberación de receptores de TNF, que son responsables de los efectos sistémicos inflamatorios<sup>80</sup>. Se ha comprobado que estos efectos se reducen tras efectuar un drenaje interno lo que se traduce en una disminución de la mortalidad<sup>93,94</sup>.

En estudios clínicos posteriores se intentó determinar si los efectos de la ictericia en modelos animales tenían paralelismo con los efectos en humanos. Así Kimmings y su

grupo estudiaron pacientes con ictericia obstructiva sometidos a drenaje biliar interno preoperatorio vía endoscópica. Este trabajo demostró que se producía un aumento en las proteínas de unión a la endotoxina, IL-8, y la activación de neutrófilos durante ictericia severa, valores que fueron todos reducidos después del drenaje biliar. Además, el estudio indica que la ictericia obstructiva clínica parece estar asociada con un nivel bajo endotoxemia, y diversas citoquinas proinflamatorias, como el TNF, las cuales se han asociado con resultados adversos en modelos animales. Éstos se detectaron en bajas concentraciones en los momentos previos a la descompresión biliar. Otros parámetros de rutina, tales como niveles sanguíneos de albúmina o creatinina, percibidos previamente como factores de riesgo para la morbilidad postoperatoria, se encontraban en rango normal antes del drenaje. Por tanto el estado inflamatorio generalizado en los pacientes con ictericia obstructiva, según estos autores, difiere profundamente de los hallazgos en modelos animales de obstrucción biliar<sup>80</sup>.

Existen por tanto, discrepancias en cuanto a las consecuencias fisiopatológicas de la ictericia según se trate de modelos animales o humanos. Lo que si parece demostrado es que la ictericia obstructiva produce una alteración del metabolismo del glucógeno, de la función mitocondrial y reticuloendotelial hepática con disfunción hepatocelular progresiva, depresión de las células inmunitarias, valores elevados de endotoxinas circulantes y una disminución en la síntesis de los factores de coagulación, que hacen que el paciente quirúrgico sea más sensible a la infección<sup>95</sup>.

## 1.3.4.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Una consecuencia clínica de la obstrucción biliar es el desarrollo de colangitis. La colangitis aguda es una infección bacteriana del sistema de ductos biliares que varía en severidad de leve y autolimitada, a casos graves y potencialmente mortales. Es un síndrome caracterizado por la tríada clínica consistente en fiebre, ictericia y dolor que fue descrito por primera vez en 1877 por Charcot. La colangitis resulta de la combinación de dos factores: concentraciones significativas de bacterias en la bilis y la obstrucción biliar.

A pesar de que la bilis de la vesícula biliar y conductos biliares suele ser estéril, en presencia de cálculos en el conducto biliar u otras condiciones patológicas que ocasionen obstrucción biliar, la incidencia de cultivos positivos aumenta. Del mismo modo, la instrumentación de la vía biliar también aumenta en gran medida, las tasas de colonización de la bilis. Los organismos más comunes aislados en bilis de pacientes con colangitis incluyen *E.coli, Klebsiella pneumoniae*, enterococos, y *Bacteroides fragilis*<sup>96</sup>. En los casos de colangitis tras instrumentación endoscópica o intervención quirúrgica se aisla flora mixta, asociándose a los anteriores *Pseudomonas* spp. y anaerobios<sup>97</sup>.

Sin embargo, incluso en el presencia de altas concentraciones bacterianas en bilis, no se desarrollará colangitis bacteriana clínica y bacteriemia, a menos que la obstrucción provoque elevadas presiones intraductales. La presiones normales biliares varían entre 5 y 10cm H<sub>2</sub>O. Sin embargo, en la obstrucción biliar parcial o completa, la presión intrabiliar sube de 18 a 29cm H<sub>2</sub>O, y los microorganismos aparecen rápidamente en la sangre y la linfa. La vía de infección por la que los microorganismos acceden a la vía biliar, sin embargo, es incierta. El ascenso desde el duodeno o la siembra desde la vena porta son las fuentes más probables, otras posibilidades incluyen los vasos linfáticos<sup>98</sup>. Una vez que el tracto biliar es colonizado, el estasis permite una mayor multiplicación bacteriana. La fiebre y escalofríos asociados con el síndrome son el resultado de la bacteremia sistémica causada por reflujo colangiovenoso y colangio-linfático.

La causa más común de colangitis antes de la década de los 80 fue la coledocolitiasis, que representaba aproximadamente el 80% de los casos. En los últimos años sin embargo, las estenosis malignas, debidas a cánceres periampulares o proximales se han convertido en una causa frecuente. La obstrucción parcial se asocia con una mayor tasa de infección que la obstrucción completa, y la obstrucción de los cálculos se asocia con una tasa de colangitis mucho más alta que la obstrucción neoplásica, ésta última se asocia con colangitis en aproximadamente el 10% de los casos.

La instrumentación biliar como la colangiografía endoscópica, colangiografía transhepática percutánea, y la colocación de stent por vía endoscópica o percutánea son procedimientos que se realizan frecuentemente en pacientes con un diagnóstico

presuntivo de obstrucción maligna y constituyen también, posibles factores etiológicos de colangitis aguda.

Otro de los efectos observados en pacientes ictéricos sometidos a cirugía es, el retraso en la cicatrización y una alta incidencia de dehiscencia de la herida y de hernia incisional. Los pacientes con ictericia obstructiva tienen disminuida la actividad de la enzima propilhidroxilasa en su piel. Este enzima es necesaria para la incorporación de residuos de aminoácidos prolina en el colágeno, y su actividad se ha usado como una medida de la síntesis de colágeno. Grande y cols., midieron la actividad prolilhidroxilasa en piel de 95 pacientes con obstrucción de las vías biliares extrahepáticas y 123 controles anictéricos sometidos a colecistectomía. La actividad prolilhidroxilasa de la piel en los pacientes ictéricos fue significativamente menor que la de los controles en el período preoperatorio. Los pacientes con ictericia tenían sólo el 11% de la actividad prolilhidroxilasa de los controles. En el subgrupo de pacientes con ictericia secundaria a tumores malignos, la actividad prolilhidroxilasa era menos de 7% de los controles. La actividad prolilhidroxilasa, fue significativamente más elevada en los pacientes que fueron sometidos a drenaje biliar. Estos pacientes tenían una mejor cicatrización de la herida. Con el alivio de la obstrucción, la actividad aumentó a 22% de los controles. Curiosamente, en pacientes con ictericia secundaria a la obstrucción benigna, la actividad aumentó a 100% de los controles<sup>99</sup>.

La ictericia obstructiva además, puede causar daño en los tejidos por diversos mediadores inflamatorios. Los estudios en animales de experimentación sugirieron que estos mediadores inflamatorios tenía un efecto perjudicial no sólo el endotelio sinusoidal hepático y la función hepática, sino también en las funciones de otros órganos remotos. Estudios clínicos y experimentales también muestran que la ictericia obstructiva perjudica la curación de heridas abdominales. Arnaud y cols., observaron que la curación de heridas gástricas y heridas abdominales, se retrasaba en animales en los que se había provocado una ictericia experimental<sup>100</sup>. También, Takahashi mostró que existía menos dehiscencia a nivel de la anastomósis pancreatoyeyunal en los perros con una concentración de bilirrubina en suero <5mg/dl<sup>101</sup>.

Teniendo en cuenta esta evidencia, parece prudente asumir que altas

concentraciones de bilirrubina están estrechamente asociadas con la alteración de la cicatrización de las anastomosis intestinales, aunque el mecanismo relevante y la magnitud de dicha asociación todavía no están claros. Además, Koivukangas observó que la disminución en la síntesis de colágeno inicial en pacientes con ictericia era parcialmente restaurada por la resolución de la misma mediante el empleo de drenaje biliar, aunque la curación y cicatrización de la herida no se ve afectada<sup>102</sup>.

Otros problemas a los que se enfrentan los pacientes con ictericia son la anorexia, la pérdida de peso y la desnutrición. El apetito está adversamente influenciado por la falta de sales biliares en el tracto intestinal. Además, los pacientes con cáncer de páncreas o periampular pueden tener obstrucción parcial duodenal o presentar vaciado gástrico anormal, tal vez secundaria a infiltración tumoral del plexo celíaco. Los enfermos con tumores de páncreas o ampulares también puede tener insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. Este último problema puede agravar aún más otros defectos nutricionales y los déficits inmunes del paciente ictérico.

Por último, señalar la posible implicación de la colostasis en el desarrollo y crecimiento de metástasis hepáticas, originada por la depresión en la actividad de las células inmunocompetentes. El hígado contiene muchas células no parénquimatosas hepáticas (NPC), como las natural killer (NK) y células de Kupffer. Algunos estudios han proporcionado pruebas que sugieren un papel importante de estas células en la limitación del desarrollo de metástasis hepáticas inducidas experimentalmente. Se ha comunicado que el hígado es capaz de dañar o destruir aproximadamente un 70% de las células tumorales a las cuatro horas de ser inyectadas<sup>103</sup>. Este daño o destrucción de las células tumorales puede ser causada por NPCs. Iga y cols., informaron de que la actividad NK humana en sangre periférica estaba suprimida en pacientes con ictericia obstructiva y volvió a los niveles normales 7 días después de efectuar drenaje biliar<sup>104</sup>.

Hirazawa desarrolló un estudio cuyo objetivo fue evaluar la influencia de ictericia obstructiva en las funciones inmunológicas de las células no parénquimatosas hepáticas del hígado en términos de eficacia del drenaje biliar preoperatorio. Para ello diseñó un modelo animal y una línea experimental de crecimiento de metástasis en ratas. En el estudio, comprobó que la ictericia obstructiva favorecía notablemente el crecimiento de

metástasis. Esta circunstancia se inhibió mediante el empleo de drenaje biliar prolongado. Además, la actividad de las células NK del hígado con ictericia descendieron casi a niveles cero. Esta depresión también se recuperó después de drenaje biliar durante dos semanas. Períodos más cortos no mostraron tales efectos, a pesar de que las concentraciones de otros parámetros como la bilirrubina, habían disminuido. Parece ser que la recuperación de la función inmune de NPC hepáticas se produce más tarde que la disminución de bilirrubina. Estos resultados sugieren que los cambios en actividades NK en ictericia obstructiva pueden fomentar la extensión del tumor y el crecimiento de metástasis en el hígado en situaciones clínicas.

Pero ninguna investigación ha aclarado la relación entre la ictericia obstructiva y la inmunidad antitumoral en el hígado. El mecanismo de supresión de la inmunidad no está claro, se ha sugerido que la bilirrubina inhibe diversos enzimas claves en las funciones celulares lo que pueden conducir a la alteración y deterioro de la actividad citolítica<sup>105</sup>. Los resultados de estos estudios sugieren que el drenaje biliar preoperatorio puede ser importante para mejorar el pronóstico de los pacientes con cánceres e ictericia obstructiva.

Otro aspecto a reseñar es que las alteraciones fisiopatológicas inducidas por la ictericia obstructiva precisan de un largo tiempo para revertir como así lo demostró Koyama y cols. Señalaron que el grado de recuperación hepática después del alivio de la obstrucción dependía tanto la duración de la obstrucción y como del tiempo trascurrido después del alivio de la misma. La lenta disminución de la bilirrubina total o de los niveles de fosfatasa alcalina, o el retraso en la mejora de los valores del verde de indocianina después del alivio de la obstrucción biliar, representan signos críticos de mala recuperación de la función mitocondrial. Dicha función no vuelve a la normalidad hasta seis semanas después del alivio de la obstrucción. Este mismo efecto prolongado de la ictericia obstructiva se ha observado con la función celular de linfocitos, polimorfonucleares y células de Kupffer<sup>106</sup>.

Todo lo expuesto anteriormente permite certificar que los eventos fisiopatológicos que tienen lugar durante la obstrucción biliar son extremadamente complejos y sin duda de carácter multifactorial. Todas estos acontecimientos pueden perjudicar la evolución

de los pacientes incrementando las complicaciones intraoperatorias y perioperatorias y potencialmente, la supervivencia de los mismos después de la resección quirúrgica.

## 1.3.5. MANEJO DEL PACIENTE CON COLOSTASIS. DRENAJE BILIAR

Durante las últimas décadas, ha existido una notable controversia en cuanto a cual es el mejor proceso de tratamiento para un paciente ictérico con un tumor de la encrucijada pancreatobiliar y que es candidato para efectuar una resección con intención curativa.

Desde un punto de vista quirúrgico, ha sido bien establecido que las operaciones llevadas a cabo sobre pacientes con ictericia llevan aparejada una elevada tasa morbilidad y mortalidad<sup>107</sup>. La obstrucción biliar se constituye así como un importante factor de riesgo para los pacientes quirúrgicos.

La realización de cirugía sin demora en los enfermos con ictericia obstructiva es la meta de muchos cirujanos pancreatobiliares. Sin embargo, en muchos de estos pacientes la presencia de colangitis, aquellos que experimentan un rápido incremento de los niveles de bilirrubina o el grupo de enfermos en los que se sospeche, puedan sufrir un retraso significativo antes de la cirugía por falta de disponibilidad de quirófanos o por demora diagnóstica, o bien los casos en los que sea necesario efectuar un tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante, pueden ser factores determinantes que hagan plantearse al cirujano la necesidad de realizar un procedimiento de drenaje biliar preoperatorio.

La elevación de la bilirrubina sérica, como se ha mencionado, conduce a insuficiencia hepática y trastornos renales, empeora el ya de por sí, mal estado del paciente, afecta las anastomosis y la curación de las heridas, deteriora la inmunidad mediada por células haciendo al paciente cada vez mas susceptible a la infección, y los trastornos de la coagulación que tienen lugar en el paciente ictérico, hacen a éstos más propensos a presentar hemorragia<sup>108</sup>. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a aspectos como el estado nutricional del paciente, función renal, la coagulabilidad, la función inmune, y la presencia o ausencia de sepsis biliar.

Otras publicaciones también demuestran que la ictericia aumenta la prevalencia de complicaciones postoperatorias, tales como: las tasas de fuga anastomótica, hemorragia

secundaria y fallo renal postoperatorio, recomendando evitar la resección hasta alcanzar una descompresión biliar adecuada<sup>109</sup>. También la función cardíaca, pulmonar y renal, si bien, deben ser consideradas en todos los pacientes que vayan a someterse a cirugía abdominal, su evaluación debe realizarse de forma pormenorizada en los casos de ictericia. Cada uno de estos factores puede comprometer la tolerancia a la anestesia y a la cirugía todo lo cual, conlleva un incremento notable del riesgo operatorio. Por esta razón, muchas estrategias de descompresión biliar preoperatoria se han introducido con objeto de normalizar los niveles séricos de bilirrubina y así mejorar el resultado postoperatorio en los pacientes.

Como se ha detallado en el apartado anterior las consecuencias patológicas de la obstrucción biliar son sumamente complejas e involucran múltiples factores. A pesar de que en la actualidad no se conoce el mecanismo fisiopatológico exacto a través del cual la colostasis es capaz de conducir al enfermo a una serie de profundas alteraciones a nivel global que comprometen significativamente su vida, los mecanismos empleados en el alivio de la icteria previa a la cirugía se basan en el reconocimiento de dichas alteraciones<sup>110</sup>. En cualquier caso y en ese sentido, la descompresión biliar sigue siendo la principal estrategia terapéutica utilizada en pacientes ictéricos.

La evidencia experimental indica que el DBP mejora el estado nutricional, reduce el riesgo de endotoxemia, y puede mejorar la funcion inmune del paciente<sup>111-113</sup>. Sin embargo, esta evidencia aún no ha podido ser extrapolada al contexto clínico. Así, varios estudios, principalmente estudios de cohorte retrospectivos, no han demostrado ningún efecto favorable y sugieren que el DBP tiene poco impacto en la morbilidad, la mortalidad o supervivencia postpancreatectomía. Otros investigadores, por otro lado, han indicado que la incidencia de complicaciones infecciosas entre los pacientes tratados con stent puede aumentar después de la cirugía<sup>114</sup>. Incluso, existen ensayos aleatorios prospectivos más recientes y revisiones retrospectivas que no han demostrado el beneficio del DBP, y por el contrario, sugieren que el mismo aumenta la morbilidad perioperatoria de la DPC<sup>20,70,115-121</sup>.

También se desconoce, si es posible que pueda existir un umbral en el nivel de bilirrubina, a partir del cual la colocación de un DBP pueda ayudar a reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes. El informe de Bailey y cols., en este sentido determinó que los niveles de bilirrubina superior a 8,5mg/dl incrementaban la endotoxemia portal <sup>85.</sup>

Sin embargo, los beneficios potenciales de la descompresión del árbol biliar a través del empleo de drenajes, tienen que ser balanceados con la morbilidad asociada a la realización del propio procedimiento y los efectos que la presencia del drenaje pueda tener en la resección quirúrgica posterior. No hay duda de que la colocación de prótesis biliares en presencia de ictericia se asocia con una morbilidad significativa, algunas de las complicaciones más importantes son: hemorragia, pancreatitis, oclusión de la misma como resultado de la elaboración de un biofilm que conduce a ictericia recurrente, perforación, y colangitis las cuales se producen hasta en el 50% de los casos<sup>20,122</sup> y algunas son lo suficientemente severas, como para evitar la posterior cirugía. Es importante destacar, que no hay datos a partir de la literatura del número de pacientes que, afectos de un tumor resecable, sufren morbilidad significativa relacionada con la técnica de drenaje y pasan a ser considerados como candidatos no adecuados para la cirugía debido a la aparición de complicaciones. Esta consideración debe ser tenida en cuenta para así, evitar en la medida de lo posible el empleo de drenajes biliares. Pero, por otro lado es cierto, que el curso clínico de los pacientes con tumores de la encrucijada pancreatobiliar resulta imprevisible en cuanto a la evolución de las cifras de bilirrubina y el desarrollo de ictericia obstructiva franca, por lo que la opción o necesidad de drenaje puede ser requerida en algún momento del proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes.

En el pasado, la única opción para el alivio de la ictericia obstructiva fue la intervención quirúrgica. Como se concibió originalmente, el procedimiento de Whipple se llevó a cabo como una operación en dos etapas. La primera etapa en la que se realizó una derivación biliar para aliviar la ictericia obstructiva, y la segunda etapa, que se realizó semanas a meses después, resecaba el tumor y anastomosaba el conducto biliar, el páncreas y el estómago con el asa yeyunal<sup>49</sup>.

En 1966, Maki y cols., propusieron un procedimiento de 2 etapas para la DPC en pacientes con ictericia severa. La primera etapa consistía en un drenaje biliar externo

preliminar por medio de colecistostomía para reducir la ictericia y mejorar el estado general, seguido más tarde por la DPC<sup>123</sup>.

Con el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, tales como la punción percutánea y la endoscopia terapeútica (dilatación con balón, y esfinterotomía endoscópica), las modalidades no quirúrgicas para el alivio de la ictericia obstructiva se han incrementado habiendo sustituido a las alternativas quirúrgicas. El cirujano deberá de forma individualizada, determinar cual es el tratamiento más seguro y eficaz y de este modo preparar a cada paciente para la cirugía o para una intervención terapéutica no quirúrgica.

El alivio de la ictericia preoperatoria, ya sea mediante descompresión biliar endoscópica o transhepática ha sido propuesta como un método para disminuir el riesgo de la cirugía en pacientes con ictericia. Por estas razones, durante las últimas décadas, se ha producido un incremento en la utilización de estas opciones de tratamiento en un intento de alcanzar como objetivo una rápida resolución de la colestasis, revirtiendo los trastornos fisiopatológicos sistémicos ocasionados por la misma antes de la cirugía.

Dentro de las medidas empleadas en el preoperatorio basadas en la colocación de drenajes biliares existen, tal como se ha mencionado, dos opciones principales: el drenaje transhepático mediante punción percutánea o el drenaje endoscópico, mediante implantación de un stent a través de colangiografía retrógrada endoscópica o mediante la colocación de un tubo nasobiliar.

El primer informe de la visualización radiológica de la vía biliar fue presentado por Burckhardt y Müller en 1921, y se logró mediante la punción percutánea de la vesícula biliar<sup>124</sup>. Mientras que el primer informe de colangiografía percutánea fue realizado por Huard y Do-Xuan-Hop en 1937, empleando el agente de contraste Lipiodol<sup>125</sup>.

El uso de colangiografía transhepática como herramienta de diagnóstico ganó popularidad en los años siguientes, en los que se describieron y desarrollaron una variedad de detalles metodológicos, incluyendo el uso de agujas de distintos tamaños y formas (envainado o sin funda), diferentes lugares y direcciones de punción, que

constituían ensayos para optimizar el éxito de la técnica. El procedimiento se mantuvo asociado con un riesgo significativo de peritonitis biliar, especialmente en el caso de sistemas biliares obstruidos, y menos frecuente de hemorragia. El último refinamiento esencial en la punción transhepática fue el uso de la técnica de aguja fina, que se desarrolló en la Universidad de Chiba y se presentó por primera vez por Ohto y Tsuchiya en 1969 y que ha sido aceptada como el procedimiento estándar.

En 1976, Takada y cols., informaron de que el drenaje biliar transhepático percutáneo podría ser utilizado como una estrategia preoperatoria para el manejo de los pacientes con ictericia y también como un tratamiento paliativo del cáncer avanzado<sup>126</sup>. En 1978, Nakayama y cols., encontraron que la mortalidad operatoria en pacientes con ictericia preoperatoria debida a obstrucción biliar maligna se reducía significativamente en aquellos que se sometieron a drenaje transhepático percutáneo<sup>127</sup>.

Sin embargo, a finales de los setenta, se descubrió que el drenaje biliar externo no era tan efectivo, ya que solo proporcionaba una aparente resolución de la ictericia. Este tipo de drenaje no permitía el retorno al duodeno de las soluciones biliares, es más, la pérdida continua de la bilis hacia el exterior podía incluso provocar una alteración metabólica y nutricional severa por desequilibrio electrolítico, por lo que la resección quirúrgica en estas circunstancias resultaba más arriesgada. Además, la continua deplección de sales biliares hacia el exterior, anulaba el circuito enterohepático con el consiguiente riesgo de endotoxemia<sup>128</sup>.

Otros aspectos por los que el drenaje transparietohepático fue abandonado, fueron las complicaciones debidas al mismo como la colangitis, la peritonitis biliar a causa de fugas biliares, dolor en el punto de inserción y hemorragia. Estos catéteres exigían además, un delicado mantenimiento y, en no pocas ocasiones, precisaban de recambio por los problemas locales derivados del mismo. Todo ello suponía un serio problema para los pacientes que con frecuencia se presentaban notablemente debilitados.

El uso de la CPRE fue comunicado por primera vez en 1968 por McCune y cols., y pronto se aceptó como una técnica directa y segura para evaluar radiológicamente las vías biliares y el páncreas<sup>129</sup>. Desde entonces ha continuado siendo un importante

método de diagnóstico que se utiliza con frecuencia en el manejo de pacientes con enfermedades hepatobiliares y pancreáticas. A partir de 1970, la progresión de la técnica ha sido continua, de forma que con la introducción de la endoscopia biliar operativa, se hizo posible llevar a cabo de forma segura y eficaz un drenaje biliar interno, siendo el drenaje externo definitivamente abandonado<sup>128</sup>.

Hoy día, la colocación endoscópica de un stent transpapilar es una técnica bien estandarizada que puede llevarse a cabo con una tasa de éxito en más del 90% de casos, pero requiere una instrumentación sofisticada y un personal cualificado y experimentado. El stent endoscópico se ha convertido en el tratamiento de elección para la paliación de la obstrucción biliar distal maligna y puede ser una alternativa a la cirugía en el tratamiento de las estenosis distales benignas. Además, se ha mostrado eficaz para tratamiento de las fugas de los conductos biliares después de cirugía o traumatismos, aunque no todos los autores están de acuerdo en cuanto a la eficacia a largo plazo y tampoco en su empleo como drenaje temporal.

El drenaje biliar interno resuelve la obstrucción y deriva la secreción biliar hacia el tubo digestivo restaurando, de esta manera, el circulo de las sales biliares, evitando así los efectos negativos originados por el drenaje externo. Este tipo de drenaje además aporta una mayor autonomía y mejor calidad de vida para los pacientes. A pesar de las ventajas sobre el drenaje externo, las complicaciones asociadas al mismo son en muchos casos graves. La morbilidad oscila entre el 1-25% ó mayor e incluye: hemorragia, pancreatitis, perforación, colangitis por reflujo de contenido duodenal, colecistitis, sin olvidar la disfunción del stent y la necesidad de recolocación de la prótesis debido a migración u obstrucción de la misma. La mortalidad oscila del 0.2-1% y la tasa de fracaso del 3-30 %. Además, puede ser que algunos pacientes potencialmente resecables pasen a convertirse en irresecables como resultado de sufrir estas complicaciones y demora en el tratamiento 109.

Estas desventajas han sido estimadas en el estudio de Briggs y cols., los cuales compararon el drenaje endoscópico con la colocación pércutanea de stent metálicos cortos. Los resultados de esta serie mostraron que el drenaje biliar interno se puede lograr insertando percutáneamente stents cortos de metal con una baja morbilidad y

mortalidad nula. Los stents de metal disminuían en este estudio, la incidencia de episodios oclusivos en comparación con los stents plásticos, reduciendo así la necesidad de repetir la CPRE <sup>130</sup>.

También Park y cols., analizaron 77 pacientes en los cuales compararon el drenaje percutáneo frente al endoscópico. Sus resultados no mostraron diferencias en las complicaciones relacionadas con el procedimiento, sin embargo, observaron una tasa de complicaciones debidas a la permanencia del catéter como son: migración, hemorragia y obstrucción, menores en el procedimiento percutáneo. Además, la tasa de descenso de bilirrubina, parámetro no analizado en la mayoría de trabajos y que es un indicador del funcionalismo de la prótesis, mostró tasas más altas en el caso de drenaje transparieto-hepático<sup>131</sup>.

Otro estudio reciente que compara el coste-efectividad de la implantación de drenaje endoscópico o percutáneo, llega a la conclusión de que, analizado desde el punto de vista de intención de tratar, el drenaje percutáneo ocasiona una más rápida resolución de la ictericia, estimada mediante la tasa de disminución diaria de bilirrubina, una duración menor del drenaje y menores costes hospitalarios. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento de drenaje y las complicaciones postoperatorias no mostraron en dicho estudio diferencias entre ambos grupos<sup>132</sup>. Por lo tanto, a pesar de la predilección por el empleo de los drenajes endoscópicos, algunos estudios indican que el empleo de la modalidad percutánea de drenaje no debe ser totalmente rechazada.

La elección de la técnica de drenaje biliar ha de hacerse en función de diferentes criterios. En primer lugar la disponibilidad de la misma, que implica la experiencia del personal que la realiza y una adecuada dotación instrumental. Y en segundo lugar, la estimación y valoración de los posibles riesgos/beneficios para el paciente.

Las ventajas de la implantación de un stent biliar interno, como se han mencionado, incluyen la mejora en el estado nutricional, metabólico, y de las funciones inmunológicas del paciente con ictericia mediante la reorientación de la bilis hacia el tracto gastrointestinal al restaurar el circulo enterohepático. En modelos animales de ictericia obstructiva, la descompresión biliar por vía interna mediante colocación de

stents promueve la recuperación de células de Kupffer<sup>77</sup>, como se evidencia por la capacidad aumentada de eliminación de células y la normalización de la endotoxemia y de las concentraciones de anticuerpos anti-núcleo glicolípido<sup>133</sup>. La mejora de los niveles en plasma de endotoxina, citoquinas plasmáticas y proteína C-reactiva, originada por la utilización de drenajes internos, fue constatada también en el estudio de Padillo y cols.,<sup>134</sup>. El drenaje interno biliar induce una pronta solución, aunque transitoria, de estas alteraciones. La restauración del flujo biliar mediante el empleo del drenaje interno originaba una caída inmediata en estos parámetros. No obstante, estos autores comprobaron que esta disminución desaparecía gradualmente con el tiempo, a pesar de que el drenaje fuera efectivo. Este resultado puede ser explicado porque la pérdida de control del esfínter y la comunicación entre el conducto biliar y el duodeno después del drenaje se asoció con una mayor tasa de cultivo biliar positivo, de forma que pacientes con cultivos positivos después del drenaje mostraron mayores niveles de citoquinas y marcadores de fase aguda que aquellos sin colonización del conducto biliar.

Por tanto, el drenaje interno preoperatorio, por el cumplimiento de estos objetivos, en buena lógica debiera reducir las tasas de morbilidad y mortalidad perioperatorias<sup>107</sup>. Teniendo en cuenta además, la comodidad del paciente, parece que la colocación de stent mediante CPRE, no sólo tiene como ventaja normalizar el ciclo enterohepático de las sales biliares, sino que es menos invasiva que el drenaje transhepático.

En nuestro estudio debido a la localización distal, a nivel de la encrucijada biliopancreática, de las lesiones a tratar, se empleó de preferencia el drenaje endoscópico, quedando como segunda opción el percutáneo en los casos fallidos o imposibilidad de acceso debido a cirugía previa en la zona.

En la actualidad como se ha mencionado, los drenajes más empleados son los colocados por vía endoscópica, con frecuencia stents plásticos, lo que asegura el flujo biliar natural hacia el duodeno, sin embargo, la colocación de stents en el conducto biliar y la papilotomía también conllevan un riesgo a largo plazo de sobrecrecimiento bacteriano. La introducción de material de xenoinjerto en el conducto biliar principal facilita el sobrecrecimiento bacteriano en el material plástico y el consiguiente riesgo de

complicaciones sépticas. La colocación de estos drenajes durante largos períodos antes de la cirugía, origina no solo mayores tasas de cultivos positivos, sino que además las bacterias se sometan a un proceso de selección que resulta en mayores tipos de microorganismos resistentes. Después de la colocación de stents a largo plazo, se ha detectado que hasta un 40% de los pacientes tenían bacterias resistentes en los conductos biliares. Por lo tanto, estos pacientes podrían estar en mayor riesgo de infecciones postoperatorias de la vía biliar, debido a la selección de bacterias resistentes<sup>110</sup>.

Los opositores a la colocación de stent biliar, afirman que existe no solo una mayor incidencia de bactibilia, sino que además, la inflamación originada en el sistema biliar donde el stent ha sido colocado, puede conducir a un aumento de complicaciones infecciosas, morbilidad y mortalidad en el postoperatorio<sup>107</sup>. En este sentido, Hwang y cols., informaron que el espesor y el grado de inflamación de la pared del conducto biliar fue más severa en el grupo de drenaje endoscópico, e indicó que dicha inflamación puede ser resultado de reflujo del contenido duodenal<sup>135</sup>.

El dilema sobre el empleo del DBP ha permanecido a lo largo del tiempo, como así lo demuestran los numerosos estudios que han sido desarrollados en las últimas décadas, para intentar demostrar las ventajas aportadas por los mismos. Los resultados no han sido concluyentes y sobre todo, existen discrepancias cuando se analizan y comparan los resultados en estudios experimentales y clínicos.

Así, en la década de 1970 y mediados de la década de 1980, era aceptado que el DBP se debía realizar antes de la cirugía en pacientes con ictericia obstructiva y era un medio eficaz para reducir las complicaciones quirúrgicas.

En 1987, Lygidakis y cols., realizaron un estudio prospectivo aleatorizado sobre la eficacia y validez del DBP en una serie de 38 pacientes sometidos a DPC. Se asignaron diecinueve para colocación previa de stent de forma endoscópica y diecinueve sin stents. Estos autores con su experiencia clínica, fueron capaces de demostrar una reducción estadísticamente significativa del 70% al 16% en la incidencia de complicaciones perioperatorias, así como una reducción en la tasa de mortalidad de 10 a 0% en los

pacientes que fueron sometidos a DBP. Estos resultados alentadores fueron atribuidos a una disminución de la presión intrabiliar y a la mejora de la función hepática consecutiva al drenaje<sup>136</sup>. Trede y Schwall en 1988 alcanzaron conclusiones similares. En una serie de 150 pacientes, encontraron una reducción del 31% al 17% en la morbilidad y de 6 % a 1,2% en la mortalidad postoperatoria en los pacientes tratados con DBP. Sin embargo, sus resultados no alcanzaron, significación estadística<sup>137</sup>.

Con los grandes avances en las técnicas quirúrgicas, el manejo perioperatorio y la diversas modalidades de imagen, a partir de finales de los años 80 empezaron a surgir estudios en los cuales el valor del DBP era cuestionado. Así Pitt y cols., realizaron en 1985 un estudio prospectivo y randomizado para determinar el efecto del DBP en la mortalidad operatoria, la morbilidad, la estancia y el coste hospitalario. Llegaron a la conclusión de que DBP no redujo el riesgo operatorio, por el contrario, aumentó los costes hospitalarios y, por tanto, según ellos no debería ser realizado rutinariamente<sup>138</sup>.

En la década de 1990, otros estudios randomizados y retrospectivos compararon los resultados de la cirugía con y sin DBP. En 1994, el estudio prospectivo aleatorizado publicados por Lai y cols., analizó 87 pacientes asignados a cirugía electiva temprana o drenaje biliar endoscópico seguidos de cirugía. La alta incidencia de complicaciones infecciosas en esta serie de pacientes fue probablemente debido al tipo de la estenosis biliar, pues muchos de estos pacientes tenían una estenosis biliar compleja que involucraba la confluencia del conducto hepático. La tasa de morbilidad general y la tasa de mortalidad fueron similares en los dos grupos de tratamiento. A pesar de la mejora de la función hepática, evidenciada mediante la reducción de la hiperbilirrubinemia, el verde de indocianina y la mejora en la concentración de albúmina sérica, la aplicación rutinaria de drenaje endoscópico no tuvo ningún beneficio demostrable<sup>139</sup>.

En un análisis retrospectivo de 241 pacientes publicado en 1996, Karsten y cols., concluyeron que la contaminación bacteriana biliar fue más frecuente cuando se utilizó endoprótesis preoperatoria, e informó de cultivos biliares positivos en el 94% de los pacientes con drenaje preoperatorio y 34% en los que no lo habían recibido, pero ello no influyó en el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias. La morbilidad postoperatoria global fue del 59%, y no hubo diferencias estadísticamente significativas

en las complicaciones infecciosas y en la mortalidad postoperatoria en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, la inclusión de pacientes sometidos a cirugía paliativa junto con los sometidos a procedimientos de resección pudo haber contribuido a estos resultados<sup>140</sup>. Este mismo autor en una investigación previa con 30 pacientes, estudió los cambios morfológicos del tracto biliar extrahepático durante la obstrucción y los efectos de la descompresión biliar por medio de una endoprótesis en la pared del conducto biliar mediante la microscopia de luz y la microscopia electrónica. Hallaron que sus pacientes con endoprótesis presentaban cambios inflamatorios graves con fibrosis significativa y lesiones ulcerantes, lo que produjo conductos marcadamente gruesos con un lumen que se aproximó al diámetro del stent. Por otro lado, los pacientes con conductos obstruidos sin endoprótesis presentaron una inflamación leve, un grado moderado de fibrosis y una desintegración epitelial local. Aunque las pruebas anteriores no son definitivas, parece que existen probabilidades de que la inflamación local debida al stent cause problemas operatorios, como una dificultad en la disección, una mayor hemorragia preoperatoria y el engrosamiento del conducto biliar con fibrosis que causa problemas de anastomosis<sup>141</sup>.

En una revisión retrospectiva de 1998 Marcus y cols., estudiaron 52 pacientes con tumores periampulares, encontraron una reducción en la morbilidad, mortalidad y estancia postoperatoria en los pacientes drenados, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otra parte, un análisis económico mostró que el coste total del tratamiento fue mayor para los pacientes que se sometieron a DBP<sup>142</sup>.

Muchas dudas surgieron por lo tanto, en cuanto a la utilidad real del DBP. Además, varios informes incluso, sugerían que las complicaciones infecciosas se incrementan cuando se realizaba drenaje biliar endoscópico. En uno de estos informes, publicado en marzo de 1999, Hochwald y cols., encontraron que la implantación de un stent biliar preoperatorio en casos de colangiocarcinoma proximal se asoció con una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias infecciosas. El estudio analizaba una serie retrospectiva de 71 pacientes sometidos a cirugía por colangiocarcinoma proximal. Cuarenta y uno de ellos sometidos a intubación preoperatoria biliar y colocación de stent. A pesar de que estos pacientes tenían un riesgo significativamente más alto de

bactibilia y complicaciones infecciosas, no había aumento de las complicaciones no infecciosas, la duración de la estancia hospitalaria, o la mortalidad. Los autores concluyeron que la colocación preoperatoria de stents biliares aumentaba solo el riesgo de bilis contaminada y la incidencia de complicaciones postoperatorias infecciosas<sup>143</sup>.

En el mismo año, un destacado estudio clínico destinado a definir el papel del DBP fue publicado por Povoski y cols. El estudio proporciona un análisis exhaustivo de 240 pacientes sometidos a DPC. En total, 126 pacientes fueron sometidos a drenaje biliar (quirúrgico, endoscópico o transhepático). La tasa global de morbilidad postoperatoria fue del 48%. Las complicaciones infecciosas ocurrieron en el 34% de los pacientes y los abscesos intraabdominales en el 14%. La tasa de mortalidad postoperatoria fue del 5%. Los cultivos de bilis resultaron positivos en el 58% de pacientes con DBP. El estudio demostró que la única variable estadísticamente significativa asociada a las complicaciones postoperatorias fue el DBP. Los pacientes con drenaje presentaron complicaciones globales, complicaciones infecciosas, abscesos intraabdominales y tasa de mortalidad significativamente más altas que los no sometidos a drenaje. La instrumentación biliar preoperatoria sin embargo, por sí sola no se asoció con el incremento de complicaciones. Los autores llegaron a la conclusión de que el DBP se debe evitar en lo posible en pacientes con lesiones pancreáticas y peripancreáticas que resulten potencialmente resecables. Así, en este interesante estudio, la incidencia global de complicaciones infecciosas fue muy alta, especialmente en pacientes drenados. Además, estos resultados contradicen la antigua opinión que considera que el riesgo de colangitis o complicaciones infecciosas es mayor en pacientes sometidos a instrumentación biliar, o drenaje biliar no exitoso<sup>144</sup>.

En la reunión anual del Colegio Americano de Cirujanos en San Francisco en octubre de 1999, Pisters y cols., presentaron su experiencia en una revisión retrospectiva con 300 casos consecutivos de DPC. Esta experiencia fue publicada años más tarde y llegaron a la conclusión que la descompresión biliar preoperatoria incrementaba el riesgo de infección del sitio quirúrgico, pero no aumenta la morbilidad, ni el desarrollo de otras complicaciones sépticas por lo que el DBP para estos autores, podía ser utilizado con seguridad, sin que eso conllevase un mayor riesgo de

complicaciones mayores o mortalidad perioperatoria<sup>116</sup>.

Lillemoe no totalmente de acuerdo con la política del empleo de DBP de rutina, puntualizó que el drenaje biliar ofrece ventajas potenciales al facilitar una oportuna paliación de la ictericia permitiendo obtener una resolución rápida de la misma en casos de pacientes muy sintomáticos con colangitis, prurito o dolor, y facultando programar de forma precisa la cirugía. Esto puede ser particularmente útil si el paciente tiene que ser enviado a un centro de cirugía especializada o recibir una terapia neoadyuvante. La remisión y el tratamiento de los pacientes con tumores periampulares en centros de alto volumen han demostrado, en los últimos informes, menores tasas de morbilidad y mortalidad de tal forma que la derivación a dichos centros puede ser más segura y en última instancia, la estrategia más rentable para estos pacientes. Pero para este autor el uso de drenajes preoperatorios no debe emplearse sistemáticamente<sup>145</sup>.

En la revisión retrospectiva de Sohn y cols., de 500 pacientes sometidos a DPC en la Universidad Johns Hopkins, los pacientes con endoprótesis biliar preoperatoria tuvieron una mayor incidencia de fístula pancreática postoperatoria. Para ellos, la existencia a largo plazo de un stent, como un cuerpo extraño, producía cambios inflamatorios en la pared del conducto biliar que, combinado con la presencia de infección en el árbol biliar, probablemente aumentaba el riesgo de esta complicación y conlleva mayor incidencia de infección de herida quirúrgica. En esta serie, el DBP no tuvo ningún efecto sobre el resto de complicaciones postoperatorias, ni sobre la mortalidad<sup>146</sup>.

Martignoni y cols., en un estudio retrospectivo de una serie consecutiva de 257 pacientes sometidos a DPC no encontraron diferencias en las complicaciones postoperatorias entre aquellos pacientes que fueron sometidos a DBP y aquellos que no lo hicieron. Aunque si evidenciaron diferencias significativas en los pacientes portadores de stent de duración superior a 10 días, los cuales presentaron cifras más bajas de bilirrubina que los pacientes con duración inferior, pero con una mayor tasa de complicaciones infecciosas<sup>119</sup>.

En otro análisis retrospectivo que valoraba el efecto del DBP en 121 pacientes

sometidos a DPC, los autores describían tres grupos, 54 pacientes fueron sometidos a DBP (Grupo A) y 67 de resección sin drenaje, de los cuales 41 (Grupo B) tenían bilirrubina sérica >10mg% y 26 pacientes (Grupo C), tenían niveles relativamente bajos de bilirrubina (<10mg). No hubo diferencia en la mortalidad y la morbilidad global. El grupo de DBP se asoció con más complicaciones infecciosas y también con una mayor tasa de fuga de la anastomosis pancreática. Los pacientes sin drenaje e ictericia severa, sufrieron más complicaciones hemorrágicas y la tasa de reintervención fue significativamente mayor. Para los autores el empleo de DBP por tanto, debe realizarse en los pacientes de forma selectiva<sup>146</sup>.

En cambio, Padillo realizó un estudio prospectivo en pacientes que presentaban ictericia obstructiva y que requirieron drenaje biliar interno, llegando a la conclusión de que los pacientes sometidos a DBP experimentaron una mejora apreciable de la función cardiaca después de la realización de dicho drenaje<sup>82</sup>.

En los últimos años, se han llevado a cabo metaanálisis y revisiones sistemáticas para resumir los resultados contradictorios de la literatura publicada sobre el empleo de PBD. Así en 2002, Sewnath y cols., realizaron un metaanálisis que incluyó 5 estudios controlados aleatorios y 18 estudios de cohortes, publicados entre 1966 y septiembre de 2001. Se encontró que el uso de DBP en pacientes con ictericia obstructiva debida a tumores no reducía las complicaciones, ni la tasa de mortalidad general; en cambio, aumentó la tasa global de complicaciones y prolongó la estancia hospitalaria. La mayor incidencia de complicaciones en los grupos de stent eran debidas a las complicaciones asociadas al propio procedimiento de colocación del mismo. Cuando analizaron de forma separada el grupo de stent que no presentó complicaciones durante el procedimiento, la tasa de complicaciones postoperatorias resultaba favorable al grupo drenado<sup>114</sup>.

Estos mismos autores un año antes, publicaron los resultados de su estudio prospectivo sobre 232 pacientes que recibieron DBP y se subdividieron en tres grupos que se correspondían con la gravedad de la ictericia preoperatoria en función del nivel de bilirrubina plasmática. Comparando estos grupos entre sí y con otro subgrupo de pacientes sin drenaje, concluyeron que no existían diferencias entre ellos en cuanto a las

complicaciones postoperatorias. El grupo con drenaje tenía una mayor incidencia de fuga anastomótica que no alcanzó significación estadística. Concluyeron que el drenaje biliar previo a cirugía no debe ser utilizado de forma rutinaria en los pacientes que presentan tumores en la región periampular resecables<sup>120</sup>.

Un segundo metaanálisis efectuado por Saleh incluyó ocho estudios retrospectivos y 2 ensayos controlados aleatorios prospectivos. Ninguno de los análisis realizados en esta revisión apoyó la utilización del DBP ya que no demostró tener un efecto positivo sobre la mortalidad o morbilidad postoperatoria<sup>147</sup>. Hay que destacar que existe una heterogeneidad significativa en los estudios, lo que sugiere diferentes tipos de sesgos. Es probable que haya un sesgo de selección, el cual representa un riesgo inherente a los estudios observacionales retrospectivos, a saber, que los pacientes a los que se había sometido a DBP probablemente, presentaban peores condiciones clínicas y un estado funcional subóptimo en comparación con aquellos en los que no se realizó DBP. En muchas ocasiones, corresponden a pacientes con ictericia de más tiempo de evolución, mayor edad, considerable desnutrición, o con enfermedades asociadas significativas, u otro compromiso de órganos diana consecuencia de la obstrucción de la vía biliar que les hacía más propensos a someterse a DBP. Este sesgo de selección es probablemente significativo, pero no se puede cuantificar con precisión. Tampoco se evaluó en el cálculo del riesgo derivado del procedimiento de drenaje endoscópico o de otro tipo, por lo tanto, podría existir igualmente, un sesgo a favor de una menor morbilidad al no evaluar las complicaciones directas causadas por el stent.

Hasta los 2 ensayos controlados aleatorios, ya citados previamente, tienen resultados significativamente diferentes. El de Lygidakis es el único estudio que demostró una muy significativa reducción de la morbilidad postoperatoria cuando se lleva a cabo la colocación de drenaje antes de la cirugía. El otro ensayo aleatorizado, publicado por Lai, no encontró diferencias en la morbilidad postoperatoria o la mortalidad entre los grupos con y sin stent. Sin embargo, no todos los pacientes fueron sometidos a una operación potencialmente curativa, sino que la mayoría se sometieron a derivación bilioentérica paliativa<sup>147</sup>.

Gerke recogió los datos de 168 pacientes con neoplasias periampulares que se

seleccionaron de forma prospectiva para recibir quimiorradioterapia neoadyuvante. Las complicaciones postoperatorias ocurrieron en el 67% de estos pacientes y la mortalidad fue del 4%. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad y complicaciones (infecciones de heridas, abscesos intraabdominales y complicaciones generales) entre los grupos con y sin DBP. Pero, se presentaron fallos del stent antes de la cirugía en el 34% de los pacientes, siendo necesaria la hospitalización en un 15% relacionada con las complicaciones derivadas del stent endoscópicos<sup>148</sup>.

Jagannath informó de que el 47% de los pacientes sometidos a DBP tenía un cultivo biliar positivo en comparación con el 31% de los que no tenían stent, y esta diferencia si fue significativa en el caso de pacientes que presentaron complicaciones tras colocación del stent. Aunque el PBD no se asoció con aumento de la morbilidad y mortalidad, un cultivo de bilis positivo si se asoció significativamente a la morbilidad general, morbilidad infecciosa y la mortalidad, después de la DPC<sup>149</sup>.

En nuestro medio García-Plata y cols., en una revisión retrospectiva de pacientes sometidos a DPC, registraron mayor número de fístulas biliopancreáticas (un 60% con drenaje frente a un 21% sin drenaje), mayor morbilidad postoperatoria y prolongación de la estancia media hospitalaria en el grupo de pacientes que recibió DBP. Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos en la mortalidad a 30 días<sup>95</sup>.

Cortes y cols., comunicaron cifras de cultivos de bilis positivos en el 80% de los pacientes con PBD y en el 14% de los pacientes sin drenaje. Es decir la endoscopia biliar preoperatoria condicionaba un incremento significativo de bactibilia y este cultivo biliar positivo se correlacionaba a su vez, con un aumento de la morbilidad general e infecciosa<sup>150</sup>.

Limongelli también informó de una serie de 220 pacientes sometidos a cirugía pancreática con cultivo biliar intraoperatorio, revelando que los sometidos a DBP tenían predisposición a presentar cultivos biliares positivos y los pacientes con un resultado positivo tenían un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones infecciosas en el postoperatorio<sup>118</sup>.

En el análisis de 342 pacientes, efectuado por Li y cols. entre 2004 a 2008, la tasa de infección y las complicaciones postoperatorias de los pacientes con DBP fueron mayores que el grupo no drenado pero, las diferencias no alcanzaron nivel de significación. Este análisis indica que DBP es todavía, una medida temporal segura para reducir la ictericia en pacientes en los que la cirugía tiene que ser pospuesta debido a la colangitis, la malnutrición, condiciones comórbidas, y otras razones. Además, de los 342 pacientes analizados, 303 sin DBP se estratificaron según el nivel de bilirrubina preoperatoria en 4 grupos. Los pacientes del grupo 4, los de grado de ictericia más elevado, mostraron un prolongado tiempo de tromboplastina parcial activada y un aumento significativo de la pérdida de sangre intraoperatoria y tasa de transfusión hemática en comparación con los pacientes del grupo sin ictericia. La comparación entre los pacientes con y sin DBP, cuyo nivel de bilirrubina estaba dentro del mismo intervalo, también se llevó a cabo. La incidencia de complicaciones infecciosas y generales en el postoperatorio se incrementaron en los pacientes con DBP en comparación con aquellos con cirugía inmediata, pero estas diferencias no fueron significativas posiblemente, debido al pequeño número de pacientes con PBD<sup>151</sup>.

El reciente metaanálisis de Velanovich<sup>152</sup> demostró un ligero aumento en las infecciones de la herida en pacientes con PBD, pero no mostró aumento significativo en las complicaciones perioperatorias. El estudio, tampoco pudo evidenciar un beneficio del DBP. Sin embargo, se pueden destacar como limitaciones de este trabajo, la falta de sistemas normalizados de clasificación de las complicaciones, la heterogeneidad de poblaciones de pacientes, y la inclusión de pacientes con drenaje externo y derivación biliar previa<sup>152</sup>. También revisiones sistemáticas no prueban claras ventajas del empleo de drenajes biliares. En la publicación realizada por Garcea y cols., reiteran que el DBP incrementa significativamente las tasas de cultivo biliar positivo y la probabilidad de infección de herida. Aunque en su estudio, no hay evidencia que el DBP aumente directamente la mortalidad y la morbilidad, es posible que en ciertos pacientes el DBP pueda, por la contaminación bacteriana de la bilis, afectar negativamente los resultados quirúrgicos<sup>153</sup>.

Así mismo, el metaanálisis efectuado por Qui concluye que no hay pruebas convincentes que apoyen el uso del DBP ya que no reduce significativamente la mortalidad, ni las complicaciones postoperatorias. El DBP además, tiene sus propias complicaciones que contrarrestan parcialmente sus beneficios y por lo tanto no debe ser utilizado como un procedimiento de rutina preoperatoria en los pacientes con ictericia obstructiva. Según este autor, son necesarios más ensayos controlados aleatorios para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del DBP<sup>154</sup>.

Muchas de las publicaciones que analizan los efectos del DBP no especifican cuales son los criterios de selección para la colocación de dichos drenajes. Uno de los criterios admitidos, a la hora de valorar la colocación de drenaje es el nivel de colostasis, determinada por las cifras de bilirrubina plasmática. La disminución de dichas cifras pudiera ser indicador de la eficacia del drenaje y de la recuperación de la función hepática. Pocos estudios se han centrado en analizar la tasa de disminución de la concentración sérica de bilirrubina. A pesar de que estos estudios pueden tener sus propias limitaciones, tales como el número limitado de casos o la inclusión de entidades heterogéneas, han demostrado que los pacientes cuya tasa de disminución de la nivel de bilirrubina sérica es más lenta después del drenaje, son más propensos a desarrollar complicaciones postoperatorias. Así Choi y cols., publicaron en 2008 un trabajo en el que diferenciaron un grupo de pacientes cuyo nivel de bilirrubina sérica disminuía rápidamente después de procedimientos de drenaje biliar y otro en el que la bilirrubina sérica no disminuía de forma eficaz o incluso, aumentó a pesar del buen funcionamiento del drenaje biliar. Estos autores consideraron que la disminución de la tasa de bilirrubina después de un drenaje biliar sirve como indicador para medir la disfunción excretora del hígado y la presencia de daño hepático. Si bien, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, si observaron que en los pacientes no complicados las cifras de bilirrubina séricas experimentaban un descenso más rápido<sup>155</sup>. Similares resultados años antes, fueron publicados por Sano y cols., que mostraron como una baja tasa de reducción de la ictericia era predictor de alto riesgo tras cirugía mayor. Para estos autores igualmente, el daño hepático en la ictericia estaría representado por un ritmo más lento de disminución de la bilirrubina sérica<sup>156</sup>.

Otros estudios que evalúan los efectos del DBP se centran en el análisis de las alteraciones de la coagulación en los pacientes con ictericia. Estas alteraciones implican un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas en estos pacientes y por tanto su presencia puede ser otro criterio a la hora de decidir colocar un DBP. La evidencia reciente de un estudio clínico demuestra que, además de la alteración en la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en pacientes con obstrucción biliar, la ictericia se asocia con un estado procoagulante y dichas alteraciones hemostáticas revierten tras la colocación de un drenaje biliar. Los autores afirman que esta mejora después del PBD podría contribuir a alcanzar mejores resultados tras cirugía mayor en pacientes seleccionados con colestasis<sup>157</sup>.

Morris-Stiff y cols., analizaron de forma prospectiva 280 pacientes sometidos a DPC. El hallazgo principal del estudio fue que el DBP no mostró beneficios en términos de morbilidad o mortalidad y de hecho se asoció con mayor riesgo de fuga pancreática, así como hemorragia gastrointestinal e intraperitoneal. No hubo diferencia en las tasas de complicaciones infecciosas entre el grupo de stent y no stent<sup>109</sup>.

La revisión Cochrane, tampoco evidenció ningún efecto positivo del stent biliar endoscópico. Esta revisión muestra que no existen pruebas suficientes para apoyar o refutar su empleo. Además el drenaje biliar preoperatorio puede aumentar la tasa de eventos adversos graves. Las conclusiones a las que llega esta revisión es que el DBP no debe utilizarse de rutina en pacientes sometidos a cirugía con ictericia obstructiva y recomiendan que su empleo se analice dentro de los ensayos clínicos aleatorizados<sup>158</sup>.

El más reciente estudio publicado sobre el tema, analizó 100 pacientes de forma prospectiva, 38 con DBP y 62 sin él. No encontraron diferencias significativas en las tasas globales de complicaciones. La tasa de mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo DBP, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyen que actualmente, el DBP no tiene ventajas en los casos de tumores periampulares resecables por lo que su empleo debe efectuarse de forma selectiva en el manejo multidisciplinar de pacientes con lesiones periampulares<sup>159</sup>.

Desde que Whipple propusiera el drenaje biliar preoperatorio en 1935, la controversia sobre este asunto continúa. Esto es, probablemente debido en parte a la discordancia entre diferentes modalidades de estudios. Por un lado aquellos principalmente experimentales, que demuestran los efectos positivos de drenaje en la función hepática reticuloendotelial, el estado nutricional, la función cardiaca, la reducción de la endotoxemia sistémica, liberación de citoquinas, y la mejora subsiguiente de la inmunidad mediada por células. Por otro lado los estudios y ensayos clínicos aleatorizados, que no han demostrado una reducción constante de la morbilidad o la mortalidad relacionada con estos beneficios potenciales. Si bien, los estudios previos originaron un entusiasmo en el empleo del DBP debido a que encontraron una menor mortalidad postoperatoria después de su empleo, en los últimos años la atención se ha desplazado hacia estudios que muestran que el drenaje biliar causa un aumento en las complicaciones generales e infecciosas<sup>147</sup>.

Por tanto, no hay un acuerdo general acerca del papel del drenaje biliar, y el debate gira principalmente en torno a la incidencia de complicaciones perioperatorias. El inconveniente más importante de la mayoría de los trabajos es la falta de uniformidad, ya que en muchos de estos estudios se analizan de forma conjunta pacientes con diferentes niveles de obstrucción biliar, sometidos en unos casos a drenaje transparieto-hepático y en otros casos pacientes con drenaje endoscópico. Se comparan así mismo, diferentes tipos de operaciones, incluyendo procedimientos radicales resectivos y paliativos de by-pass. Existe igualmente, variabilidad en los criterios de selección para el drenaje biliar y la cirugía. Y en algunos casos, se trata de estudios con un número insuficiente de pacientes reclutados para mostrar potencia estadística.

La disparidad en cuanto a la duración necesaria del drenaje preoperatorio es también considerable. El amplio abanico puede ser explicado porque algunos pacientes requerirán cirugía precoz por complicaciones relacionadas con el procedimiento de drenaje y en otros pacientes el tiempo de espera para la cirugía alargará la permanencia del stent.

Una crítica que se imputa a algunos de los estudios prospectivos es que la duración del drenaje preoperatorio puede haber sido insuficiente para revertir el síndrome

metabólico múltiple y las alteraciones inmunológicas graves asociadas con la ictericia obstructiva. En la actualidad, no hay acuerdo sobre el período de descompresión necesario para permitir la recuperación inmunológica de las diferentes subpoblaciones celulares que constituyen el sistema inmune del huésped y no existen criterios fiables para orientar al clínico en la duración correcta del drenaje biliar, y decidir cuando el paciente es apto para llevar a cabo una cirugía mayor.

Estudios en animales y humanos demuestran, que la recuperación metabólica de diversos funciones inmunes requiere semanas después de efectuar el alivio de la obstrucción biliar y que el retorno de la bilis hacia el tracto intestinal tiene ventajas significativas sobre drenaje biliar externo. Pese a que la duración óptima del PBD sigue siendo indeterminada, las investigaciones apuntan a que probablemente debería ser de al menos 4 semanas. Clements demostró que tres semanas de descompresión biliar ocasionaba normalización de la capacidad de aclaramiento de células de Kupffer con la ausencia completa de endotoxemia sistémica. La evidencia experimental y clínica apunta a un período de semanas e incluso meses para la recuperación inmunológica completa. Las conclusiones de estos autores afirman que, el drenaje biliar interno es una mejor opción que el drenaje externo. Esta afirmación quedó objetivada por un aumento significativamente más rápido de la función normal de las células de Kuppfer en las ratas sometidas a drenaje biliar interno en comparación con las ratas tratadas por drenaje externo. La implicación de este hallazgo pone de relieve la importancia de restablecer el flujo de bilis al tracto gastrointestinal<sup>77</sup>. Koyama y cols., demostraron en su estudio, que se necesitaban más de 6 semanas de descompresión para que las funciones hepáticas mitocondriales vuelvan a la normalidad. Así mismo, comprobaron que el grado de recuperación tras el alivio de la obstrucción dependerá tanto de la duración de la obstrucción como del tiempo transcurrido tras la resolución de la misma. Estos investigadores manifestaron que la operación debe llevarse a cabo 4 a 6 semanas después del drenaje biliar, cuando las funciones mitocondriales aparentemente mejoraron de 40 a 50% de los valores de control. Sin embargo, en casos con ictericia que duran más de 12 semanas o con signos críticos, tales como altos niveles de glutámico oxalacetico transaminasas (GOT) y de la fosfatasa alcalina (FA), y de bajos valores del verde de indocianina, la operación debe retrasarse hasta al menos 6 semanas después del drenaje biliar<sup>106</sup>. Por lo tanto, incluso los pacientes en los que se produce alivio temporal de la obstrucción biliar por vía percutánea o stents endoscópicos, es probable que permanezcan en riesgo de complicaciones significativas después de la cirugía, debido a alteraciones persistentes de la función hepática presentes en el momento de la operación. Aronson y cols., demostraron que las lesiones histológicas del hígado, así como la recuperación de la función hepática, fueron completamente reversibles al cabo de 3 semanas de la restauración interna de flujo de la bilis en ratas colestásicas. Histológicamente, el colágeno generado no desaparece completamente sino que persiste en septos más condensados, lo que aparentemente no compromete la función hepática normal<sup>160</sup>. Otras alteraciones que tienen lugar en el hígado colestásico como son, la depresión de la inmunidad mediada por células, el deterioro de la función hepática reticuloendotelial, y la alteración de la transformación de linfocitos, es poco probable que mejoren en 4 semanas. Un periodo demasiado corto de DBP seguramente, no es capaz de revertir la diversas anomalías metabólicas asociadas a la ictericia, mientras que en los pacientes con una enfermedad subyacente algunos de estos parámetros pueden incluso no ser reversibles en absoluto.

Por otra parte, está demostrado que aumentando el tiempo de permanencia del drenaje, aumenta el riesgo de obstrucción del mismo, y los cambios inflamatorios secundarios en las paredes de la vía biliar aumentan la posibilidad de fuga biliar en la anastomosis bilioentérica y también la posibilidad de colonización bacteriana de la prótesis con el riesgo posterior de colangitis.

Otro aspecto de interés no es solo la duración del drenaje biliar, sino la normalización de los parámetros analíticos, especialmente los niveles de bilirrubina. Así Nakayama y cols., analizaron la tasa de descenso de bilirrubina tras el drenaje biliar en pacientes sometidos a DPC por carcinoma periampular. Sus resultados concluyeron que los pacientes con un descenso más lento tenían mayores complicaciones postoperatorias. Además aunque la bilirrubina (BR) total y directa disminuyeron por debajo de 5 mg/dl en todos los grupos antes de la DPC, los niveles de transaminasas aumentaron en el grupo con descenso más lento. Esto sugirió que el daño hepático siguió progresando en éstos pacientes después de la descompresión biliar<sup>161</sup>.

En la práctica, no existe una cifra estándar en el nivel de BR en la cual la colocación de stents sea recomendada, por lo que la mayoría de los cirujanos se basan en su propia experiencia, evaluación subjetiva de las condiciones clínico-analíticas del paciente y caracteres y organización de la institución en la cual trabajan, para determinar la colocación de drenajes biliares.

El ensayo más reciente y metodológicamente sólido es el llevado a cabo por van der Gaag y cols. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, que comparó el DBP con la cirugía en pacientes con cáncer de cabeza de páncreas. Los pacientes con ictericia obstructiva y un nivel de bilirrubina de 40-250mmol/l (2,3-14,6mg/dl), fueron asignados aleatoriamente a someterse a DBP durante 4 a 6 semanas, seguido de la cirugía, o cirugía sola dentro de la primera semana después del diagnóstico. Este ensayo concluyó que el DBP rutinario en realidad, aumentaba la tasa de complicaciones relacionadas con la cirugía. Las tasas de complicaciones graves fueron 39% y 74%, en el grupo de cirugía temprana y en el de DBP respectivamente. Una proporción significativa de las complicaciones fueron relacionadas con el propio procedimiento de colocación del stent. La recomendación de los autores es que los pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica <250mmol/l no deben someterse al drenaje biliar preoperatorio rutinario y efectuar cirugía temprana sin DBP. En dicha publicación además, censuran el diseño metodológico deficiente de los estudios previos no aleatorizados que mostraban efectos beneficiosos del DBP<sup>20</sup>.

A la vista de los artículos revisados y aunque no hay evidencia científica de los efectos beneficiosos del drenaje biliar preoperatorio, éste se ha incorporado en muchos centros al tratamiento quirúrgico del cáncer de cabeza de páncreas y periampular, bien como una medida temporal, para prevenir la colangitis tras la CPRE diagnóstica o para reducir la ictericia obstructiva sintomática o como medida temporal hasta concluir los estudios diagnósticos o por problemas logísticos debido al tiempo de espera quirúrgica y también, en casos de aplicación de un régimen de quimiorradioterapia preoperatoria.

La mejora en las técnicas diagnósticas como el TAC helicoidal multidetector y la colangiografía por resonancia magnética, permiten hoy día un correcto diagnóstico y estadificación de forma no invasiva. De forma que el empleo de la instrumentación biliar

como método diagnóstico ha disminuido notablemente y, a día de hoy prácticamente, solo debería ser empleada como método terapéutico en la ictericia sintomática. Sin embargo, un reciente trabajo realizado por la Universidad de Texas, refleja un incremento en el empleo de drenaje biliar en los últimos años, a expensas del drenaje endoscópico, mientras que la colocación de stent percutáneos se ha mantenido en cifras constantes durante el período de estudio. Además, el trabajo encontró que el 77% de los pacientes recibieron el stent antes de ser evaluados por un cirujano. Los síntomas del paciente tales como: ictericia, colangitis y prurito, fueron los más estrechamente asociados con la colocación de stents biliares, sin embargo, en un 28% de pacientes sin ictericia documentada y en aproximadamente 50% de los pacientes sin colangitis, prurito, o coagulopatía también se colocaron drenajes biliares<sup>162</sup>. De la misma manera, Mezhir y cols., reflejaban la sobreindicación del drenaje biliar. En su artículo solo un 3% de los pacientes presentaron colangitis como indicación del drenaje preoperatorio, y de los pacientes con ictericia un 17% tenían cifras de BR<5mg/dl y por tanto, no tenían indicación de drenaje biliar<sup>163</sup>.

No se debe olvidar la tasa, nada despreciable en algunas publicaciones, de complicaciones relacionadas con el procedimiento de colocación del stent, entre las que se citan: colangitis, pancreatitis, perforación, hemorragia y necesidad de recambio por obstrucción, migración o mala función, circunstancias todas ellas que pueden dar lugar a demora en la realización de la cirugía<sup>20,114,163</sup>. Estas circunstancias, ponen de relieve la necesidad de un manejo conjunto de los pacientes con tumores periampulares. El manejo multidisciplinar que implica una temprana evaluación y diagnóstico no invasivo permitirá reducir o incluso evitar la colocación de stent innecesarios.

Analizando los trabajos publicados hasta la fecha, la balanza de los efectos del DBP parece inclinarse hacia el incremento de las complicaciones perioperatorias, por lo que la consideración de "cirugía temprana" cobra importancia y debería ser un objetivo a conseguir.

## 1.4. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LA ENCRUCIJADA BILIOPANCREÁTICA

## 1.4.1. PACIENTE SANO: MECANISMOS DE DEFENSA

La infección viene definida como un estado patológico que resulta de la invasión del cuerpo por microorganismos patógenos. Estos agentes pueden alterar los mecanismos de defensa del huésped bien sea, por la virulencia propia del organismo infeccioso o debido a un déficit o insuficiencia en las defensas del huésped. En la mayoría de los casos, la infección se desarrolla cuando los mecanismos normales de defensa del huésped no impiden la penetración en los tejidos desarrollándose la posterior propagación local y, o diseminación sistémica del agente agresor. Por tanto, si tiene lugar la diseminación y extensión del proceso patológico la infección puede verse complicada con el desarrollo y la instauración de una sepsis, que representa la invasión de un microorganismo o sus toxinas en la corriente sanguínea unido a la respuesta por parte del huésped a dicha invasión.

Para reflejar el carácter dinámico de la infección en función de la repercusión sistémica que tiene lugar en el huésped, en la Conferencia de Consenso de 1992 del American College of Chest Physicians y the Society of Critical Care Medicine se redactó un documento que establecía la diferente gradación del proceso fisiopatológico y que distinguía entre sepsis, sepsis grave, shock séptico y Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, éste último engloba una serie de alteraciones secundarias a una respuesta inflamatoria sistémica, la cual podía ser debida a numerosas causas¹64. La sepsis específicamente es un síndrome de respuesta inflamatoria causada por la infección. Cuando la sepsis no se trata, las cascadas alteradas de la inflamación y la coagulación, así como la repercusión sobre los sistemas endocrino, SNC, metabolismo y sistema cardiovascular, conducen a lo que se denomina síndrome de disfunción multiorgánica que se define como el fracaso de dos o más órganos en respuesta a una agresión externa, infecciosa o no, y que se desarrolla en base a una etiopatogenia común. La terminología de síndrome de disfunción multiorgánica describe mejor los cambios continuos que ocurren en la función de un órgano tras una agresión ya que esta entidad es un proceso

dinámico, cambiante en el tiempo, y continuo. Esta situación puede eventualmente, desembocar en la muerte del paciente. La tasa de mortalidad en los casos de sepsis grave y shock séptico alcanzan cifras elevadas como las que publican en su estudio Esteban y cols., del 20,5% y 45,7% repectivamente<sup>165</sup>. En el contexto de disfunción orgánica múltiple las tasas aumentan llegando al 80% de mortalidad en las Unidades de cuidados intensivos<sup>166</sup>.

Los pacientes sometidos a cirugía hepatobiliopancreática corren un riesgo especial de infección y sepsis debido a la gravedad de su proceso de enfermedad, la cual a menudo se complica por comorbilidades médicas que, a su vez, se exacerban por el estrés del tratamiento quirúrgico.

Los mecanismos de defensa del huésped que impiden la entrada de organismos infecciosos en el hígado, el tracto biliar y el páncreas se pueden organizar en tres grandes categorías: físicos, químicos e inmunológicos. Entre estos mecanismos se produce un solapamiento significativo, siendo necesaria la coordinación de los tres sistemas para la defensa optima del huésped<sup>167</sup>.

Dentro de los mecanismos físicos de defensa destaca la función del esfínter de Oddi. En circunstancias normales, un esfínter de Oddi intacto proporciona una barrera mecánica eficaz que evita que bacterias y otros organismos entéricos entren en el hígado a través del sistema biliar de forma retrógrada. Cuando el mecanismo del esfínter se destruye bien endoscópicamente o quirúrgicamente, como sucede durante la realización de una anastomosis bilioentérica, o a través de la colocación de un stent transesfinteriano, o simplemente mediante la realización de una esfinterotomía endoscópica, la infección ascendente desde el intestino puede así, acceder al árbol biliar.

El sistema biliar también puede ser directamente contaminado por el acceso percutáneo a través de la ruta transhepática o cuando se colocan drenajes durante la intervención quirúrgica. Sin embargo y afortunadamente, la presencia de bacterias en la bilis no provoca invariablemente una infección ascendente, debido a que la principal barrera física a la sepsis biliar siguen siendo las uniones estrechas intrahepáticas, que forman una barrera entre los canalículos biliares y los sinusoides hepáticos y actúan

manteniendo la bilis separada de la corriente sanguínea. En condiciones patológicas, la conexión de estos dos compartimentos puede ocasionar la siembra de los micro-organismos en la circulación hepática.

Otro mecanismo de defensa física hepática es el flujo de bilis. La bilis es producida por los hepatocitos y excretada en los canalículos biliares, que después se unen para formar grandes conductillos, los principales conductos sectoriales y en última instancia los conductos biliares extrahepáticos. Este flujo normal, ayuda a prevenir la infección ascendente mediante su acción mecánica de lavado unidireccional, evitando así el reflujo libre del contenido duodenal en los conductos extrahepáticos. La interrupción del mismo como consecuencia de la obstrucción o estasis que sucede en estos pacientes, reduce este mecanismo de protección. La contracción de la vesícula también contribuye a impulsar el flujo de bilis hacia el duodeno. Los cilios del epitelio del conducto biliar dentro de los conductillos también facilitan la propulsión de la bilis hacia los conductos biliares extrahepáticos.

Por último, una barrera física dentro de la vía biliar, es el moco producido por las células epiteliales a través de los conductos biliares extrahepáticos. El moco promueve el flujo distal al impedir la adherencia de bacterias y restos de la membrana de las células epiteliales.

Por lo que respecta a los mecanismos de defensa químicos, las sales biliares representan componentes que poseen propiedades bacteriostáticas y bactericidas. El mantenimiento de la flora intestinal por las sales biliares también es crucial para las defensas del huésped, porque las sales biliares tienen la capacidad para eliminar las bacterias patogénicas que amenazan la integridad de la barrera mucosa, evitando la translocación en la circulación portal. Determinadas condiciones patológicas como la ausencia de sales biliares que tiene lugar en casos de obstrucción mecánica como por ejemplo en presencia de tumores periampulares o la administración de los ciclos prolongados de antibióticos en casos de colestasis o colangitis, pueden interferir con el equilibrio de la flora intestinal y de este modo, debilitar de manera considerable las defensas del huésped<sup>168</sup>. Las sales biliares se ha demostrado que poseen también, efectos tróficos en las células epiteliales aumentando tanto su integridad como su

capacidad para soportar el insulto de agentes patógenos infecciosos<sup>89</sup>. Por lo tanto, la eliminación de la bilis intraluminal puede originar además de un cambio en la flora bacteriana endógena, una pérdida de integridad de la mucosa, y un aumento de la translocación bacteriana.

También existen en el sistema hepático y pancreatobiliar mecanismos de defensa inmunológicos. En el hígado este mecanismo es proporcionado, como se ha mencionado previamente, por las células de Kupffer, así como otras células inmuno-lógicamente activas.

La ruta hematógena también es un trayecto de entrada para agentes infecciosos. Aunque resulta menos común, la diseminación hematógena directa de microorganismos hacia el hígado también puede ocurrir a través del sistema de la arteria hepática. Sin embargo, la vía más común de penetración es a través del sistema venoso portal. En circunstancias normales, el sistema venoso portal drena toda la sangre venosa abdominal y del tracto gastrointestinal directamente en el hígado antes de entrar en la circulación sistémica. Como resultado, los patógenos entéricos y toxinas que característicamente contiene la sangre venosa portal, se eliminan y neutralizan en el hígado. Esta actividad está regulada principalmente por las células de Kupffer, que actúan como los macrófagos hepáticos residentes.

Las células de Kupffer se encuentran estratégicamente ubicadas en los sinusoides del hígado, donde filtran las endotoxinas intestinales, fagocitan bacterias, regulan la respuesta vascular sinusoidal, procesan antígenos y segregan citoquinas<sup>85</sup>. Las células de Kupffer representan un tercio del total células no parénquimatosas del hígado y el 85% de todos los fagocitos mononucleares en el cuerpo. La capacidad funcional de las mismas se encuentra deteriorada en casos de ictericia obstructiva. Por consiguiente, las células de Kupffer no sólo son determinantes importantes de la fisiología hepática normal, sino también de cualquier respuesta inflamatoria. El hígado actúa, por lo tanto, como la última barrera a la infección a los microorganismos que intentan acceder a la circulación sistémica desde el tracto gastrointestinal y cavidad peritoneal.

Además, las defensas humorales están constituidas también por la IgA, la cual es

secretada en la bilis y juega un papel importante en la barrera protección contra los patógenos infecciosos<sup>169</sup>. Otras moléculas inmunológicas en la bilis incluyen fibronectina, que opsoniza patógenos y facilita la defensa del epitelio biliar contra las bacterias<sup>170</sup>. Por otro lado, el epitelio biliar también puede tener inherente cierta capacidad inmunológica. El receptor CD40 se expresa en el epitelio del conducto biliar inflamado o en regeneración. CD40-CD40 ligando puede ser responsable para la inmunidad a ciertos patógenos. Los pacientes con deficiencia de CD40 ligando muestran una mayor incidencia de infecciones, inflamación, y carcinoma hepatopancreatobiliares<sup>171</sup>.

En último lugar, destaca también como elemento defensivo de interés el rico flujo sanguíneo en el hígado y área pancreatobiliar. Un suministro de sangre eficiente y sin interrupciones, previene la isquemia tisular y permite que la amenaza originada por los microorganismos sea completamente superada por los elementos del sistema inmunitario del huésped.

## 1.4.2. FACTORES PREDISPONENTES A LA INFECCIÓN

A pesar de los recientes avances en las técnicas quirúrgicas y en el manejo perioperatorio, la cirugía de la encrucijada pancreatobiliar todavía conlleva una morbilidad y mortalidad significativas. Numerosos estudios clínicos han comunicado un alto índice de complicaciones sépticas en pacientes con ictericia obstructiva y se han llevado a cabo análisis para identificar a los pacientes de alto riesgo para la operación con resultados inconsistentes.

Entre las causas que explican, en parte, la diversidad en los resultados de los estudios y la alta incidencia de complicaciones sépticas se encuentran la heterogeneidad de las entidades incluidas y la existencia de numerosas condiciones que puede interferir con las defensas del individuo predisponiendo de este modo, al desarrollo de una infección en el huésped. Todo lo cual, impide en cierta medida, aplicar recursos que faciliten el manejo terapéutico de estos pacientes quirúrgicos.

Así entre las condiciones generales se encuentran la desnutrición, en muchos casos significativa, la obesidad, el tabaquismo, la edad, las alteraciones de la inmunidad celular<sup>172</sup>, que interfieren la cicatrización e incrementan el riesgo infeccioso y los propios cánceres hepatopancreatobiliares, los cuales también generan una situación de inmunosupresión sobre esta población<sup>173</sup>. Otros factores de riesgo para la misma incluyen una inadecuada reserva funcional del paciente, el desarrollo de sepsis preoperatoria, la necesidad de transfusión de sangre perioperatoria, la deficiente perfusión de los tejidos o la existencia de shock.

Pero existen algunos factores y circunstancias más específicas, que aquejan a los pacientes afectos de tumores del área pancreatobiliar.

Uno de los aspectos más estudiados, pero que aun adolece de enorme controversia es la obstrucción biliar que puede interferir con las defensas del huésped y predisponer al desarrollo de una infección. Esta condición puede ocurrir por causas intrínsecas (tumores, cálculos, estenosis), extrínseca (pancreatitis, tumores) o funcional (disfunción del esfínter de Oddi).

Como ya se ha comentado previamente, el aumento de la presión dentro de la sistema biliar como consecuencia de la obstrucción biliar, conduce a un debilitamiento de las uniones hepáticas estrechas, lo que origina un reflujo de bilis dentro de los sinusoides hepáticos. Los efectos del reflujo colangiovenoso son aún más dramáticos cuando la presión dentro del sistema biliar tiene lugar de manera rápida, como sucede con las maniobras de manipulación de las vías biliares.

Otro suceso que tiene lugar durante los estados de obstrucción biliar es la reducción del flujo de bilis hacia el intestino. Por consiguiente, la acción de barrera física de la bilis se altera, lo que condiciona una actividad bacteriostática y bactericida reducida y por lo tanto, un sobrecrecimiento bacteriano en el colon. Este crecimiento excesivo, perturba la flora bacteriana originando un desequilibrio de la microflora intestinal y promueve la inflamación local, un daño que aumenta la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal y posteriormente ocasiona mayores tasas de translocación a la circulación portal. El aumento de la carga bacteriana originada no puede ser

adecuadamente eliminada en el hígado, lo que posibilita su entrada en la circulación sistémica.

Además del efecto local directo, si existe ictericia asociada con obstrucción biliar se puede alterar sustancialmente las defensas del huésped a través de la depresión de la función de células Kupffer. Como consecuencia existe un aumento de la carga bacteriana, que sobrepasa los sinusoides hepáticos incrementando la entrada de bacterias en el torrente sanguíneo. En cualquier caso el origen de la disfunción de las células de Kupffer que tiene lugar en la obstrucción biliar e ictericia no está claro. Existen diferentes teorías como que el aumento de la translocación bacteriana generada desde el íleon y el colon en el sistema venoso portal sobrepasaría la capacidad de aclaramiento de las células de Kupffer. Es plausible que la translocación bacteriana promueve la afluencia de endotoxina en la circulación portal, que activa la población de células de Kupffer para secretar citoquinas proinflamatorias a nivel local<sup>76,77</sup>. Las concentraciones de estas citoquinas son tóxicos para las células de Kupffer y los hepatocitos. Además pueden causar perturbaciones en la microcirculación que reduzcan la entrega de endotoxinas a las células Kuppfer. Otras teorías incluyen los efectos directos de las sales biliares en las membranas de las celulas de Kupffer, la función celular, y la morfología de las células de Kupffer inducida por las propiedades detergentes de las sales biliares, reducción del tamaño y el flujo sanguíneo sinusoidal, y reducción de la expresión complejo mayor de histocompatibilidad. También se han implicado disminución de las concentraciones de opsoninas, pero los resultados hasta la fecha han sido ambiguos<sup>77</sup>.

La obstrucción biliar origina menos producción de IgA en el hígado reduciendo los niveles de la misma en bilis, la cual normalmente impide la adhesión bacteriana a la mucosa intestinal. El drenaje endoscópico de pacientes con obstrucción biliar resuelve esta deficiencia de IgA en la bilis<sup>174</sup>.

Sin embargo, la obstrucción biliar prolongada conduce finalmente a la disfunción hepatocitos y necrosis, perjudicando la función sintética del hígado. Muchas proteínas con importancia inmunológica se producen de forma menos eficiente, resultando en un aumento de la susceptibilidad a la infección.

La relevancia clínica de las alteraciones asociadas con la obstrucción biliar en los pacientes es evidente. Todas estas circunstancias, se traducen en la mayor probabilidad de morbilidad y mortalidad en aquellos pacientes que se someten a procedimientos invasivos<sup>17</sup>.

Otro aspecto particular en estos pacientes quirúrgicos es el empleo en numerosas ocasiones del DBP, en sus diferentes modalidades. Este recurso ya fue empleado por Whipple en 1935, quien conocedor del riesgo de la cirugía en pacientes ictéricos, introdujo el concepto de DBP. Este drenaje lo efectuó confeccionando en primera instancia una colecistogastrostomía seguida en una segunda etapa, por la resección del tumor pancreático<sup>6</sup>.

A mediados de los 60, se desarrolló la colangiografía transhepática percutánea, mediante el empleo de la aguja de Chiba, como procedimiento de drenaje quirúrgico externo. El empleo del drenaje interno surgió en los años setenta, con el auge y desarrollo de la endoscopia se introdujo el empleo de la colangiopancreatografía retrógrada.

Hoy en día, la descompresión biliar sigue siendo la principal estrategia terapéutica utilizada en pacientes con ictericia. La mayoría de los pacientes con obstrucción distal se tratan con CPRE, mientras que en los pacientes con obstrucción biliar proximal, la colangiografía transparietohepática (CTPH) es generalmente el método preferido. Su utilización va encaminada a la finalidad, hipotética, de resolver preoperatoriamente la obstrucción biliar concomitante que se asocia en muchos momentos. De esta manera, se trata de corregir las alteraciones fisiopatológicas inducidas por la colostasis, reduciendo la morbilidad y mortalidad del procedimiento quirúrgico y mejorando la recuperación de los pacientes.

Basándose en estas premisas, algunos estudios abogaron por la utilización del drenaje biliar sistemático<sup>175-177</sup>, mientras que otros, pusieron en duda su eficacia<sup>114,119,120</sup>, e incluso estudios controlados han sugerido que el drenaje biliar se asocia con un aumento de morbilidad infecciosa<sup>116,144,146,149,178</sup>. Este aumento de morbilidad probablemente se relaciona, en los casos de drenaje percutáneo, con la

pérdida de la bilis. Además existe, tanto en los procedimientos percutáneos como endoscópicos, un riesgo aumentado de infección e inflamación asociados con la catéterización del árbol biliar.

Una de las primeras investigaciones centradas en el estudio de los efectos del drenaje biliar fue el llevado a cabo por Povoski y cols. Estos autores analizaron 161 pacientes consecutivos a los que se sometió a DPC y en los que se obtuvieron cultivos de bilis intraoperatoria. Los análisis concluyeron que el DBP aumentó el riesgo de desarrollo de cultivos positivos biliares. Los pacientes con cultivos positivos intraoperatorios presentaron posteriores complicaciones infecciosas postoperatorias. Los microorganismos aislados en bilis fueron predictivos de los aislados en dichas complicaciones en el 100% de los casos de absceso intraabdominal y en el 69% de los casos de infección de herida<sup>179</sup>.

Teóricamente, la colocación de el stent biliar interno es ventajoso sobre stents externos, porque se evita la pérdida de bilis retornándola al tracto gastrointestinal. En modelos animales de ictericia obstructiva, la descompresión biliar por vía interna promueve la recuperación de células de Kupffer como se evidencia por la capacidad de aumento de aclaramiento celular y la normalización de la endotoxina<sup>77</sup>. La duración sobre el período de descompresión biliar requerido, para permitir la recuperación funcional de las diversas subpoblaciones celulares que constituyen el sistema inmune, es desconocido. Los estudios de duración limitada en los modelos animales de ligadura del conducto biliar sugieren que la capacidad de las células de Kupffer se recupera en días. Ding demostró que ratas sometidas a un período corto de ligadura del conducto biliar el aclaramiento de E.coli radiomarcada volvió a la normalidad en cuestión de días tras la descompresión biliar interna<sup>180</sup>. Por el contrario, otros estudios experimentales han demostrado que se precisan al menos tres semanas de descompresión biliar para la normalización de las células de Kupffer y la desaparición completa de endotoxemia sistémica. La evidencia clínica principalmente, apunta a que se necesita un período de recuperación de por lo menos semanas y posiblemente meses para el pleno restablecimiento de las funciones inmunológicas. Estos períodos de espera pueden no ser viables en el entorno clínico en el caso de los pacientes con cáncer<sup>77</sup>.

Tal vez, los resultados inconsistentes obtenidos en estudios clínicos pueden ser debidos a la falta de tiempo permitido para la recuperación funcional hepática. Ademas, la falta de uniformidad y el frágil soporte metodológico de la mayoría de estudios publicados, hacen que el problema sobre el empleo del drenaje preoperatorio permanezca aun sometido a controversia.

La revisión Cochrane<sup>181</sup>, así como varios metaanálisis, concluyeron que no se observa ningún beneficio del empleo del PBD. El potencial beneficio en términos de tasas postoperatorias de mortalidad y complicaciones no son mayores que las desventajas derivadas del procedimiento en sí. Por lo tanto, consideran que la indicación no debe ser realizada de forma rutinaria, sino que debe utilizarse de forma selectiva sólo en determinados pacientes<sup>114,147,152,153</sup>.

El trabajo de casos-controles emparejados del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, también reveló un aumento significativo en las complicaciones infecciosas postpancreatectomía en los pacientes del grupo de DBP. Dicho grupo además, presentó una tasa de complicaciones relacionadas con el stent del 23%, dando lugar, con frecuencia, a una prolongada hospitalización<sup>163</sup>. El ensayo metodológicamente más sólido es un estudio multicéntrico randomizado llevado a cabo por el grupo de Gouma, sus resultados apuntan que el drenaje biliar preoperatorio rutinario, aumenta la tasa de complicaciones de manera significativa por lo que su uso rutinario sería injustificado<sup>20</sup>.

No solo la colocación de drenje biliar estaría en relación con el aumento de la morbilidad, sino que la permanencia del stent es otro aspecto, que puede favorecer la aparición de infecciones. La introducción de material de xenoinjerto en un conducto biliar, en ocasiones ya infectado, conlleva el riesgo de que las bacterias desarrollen mecanismos de adhesión sobre dichas prótesis. Los períodos más largos de colocación de stents endoscópicos se asocian con mayores tasas de cultivos positivos y mayor proporción de microorganismos resistentes en los conductos biliares. En estas circunstancias, los pacientes podrían estar en mayor riesgo de infeccciones postoperatorias debido a la selección de bacterias resistentes<sup>110</sup>.

La obstrucción biliar por tanto, origina efectos negativos en el paciente que

conducen desde diferentes ámbitos a un incremento del riesgo infeccioso. Además de los efectos sobre las uniones estrechas hepáticas, la ausencia de sales biliares en el tubo digestivo, el sobrecrecimiento bacteriano, la disfunción de células de Kupffer y la necesidad de colocación de drenajes biliares, las situaciones de obstrucción biliar que tienen lugar en pacientes con tumores de la zona periampular también puede estar asociadas con el desarrollo de colangitis. La colangitis sería el resultado de la combinación de bactibilia y obstrucción biliar.

En individuos sanos se ha afirmado que la bilis es esteril. Las bacterias pueden colonizar el tracto biliar y no producir colangitis clínicamente significativa, es decir, puede ocurrir bactibilia sin bacteriemia. Se ha podido demostrar que el riesgo de desarrollar posteriormente una infección está directamente relacionada con la presión dentro del sistema biliar. La presencia de bacterias en un conducto biliar normal con baja presión (8-12cm H<sub>2</sub>O) no causan colangitis clínica. En estudios experimentales, se ha comprobado que la transferencia de bacterias de la bilis a la sangre requiere una elevación de la presión biliar hasta cifras al menos de entre 15-20cm H<sub>2</sub>O<sup>182</sup>. Se ha evidenciado, que el incremento de la presión dentro de los canalículos biliares es el principal determinante del paso de bacterias a la circulación. La presión biliar elevada, provoca reflujo colangiovenoso de bacterias en los linfáticos y sinusoides hepáticos. La bilis rica en nutrientes, sirve a su vez, como medio de cultivo para la multiplicación bacteriana, dando lugar a endotoxemia y septicemia. Los mayores grados de obstrucción y los rápidos aumentos de presión, como sucede durante las maniobras de manipulación del tracto biliar, conllevan efectos más graves.

Además, existen factores específicos de virulencia que pueden explicar por qué algunas especies de bacterias exclusivamente colonizan la bilis y otras, en cambio, causan sepsis<sup>183</sup>.

La bactibilia constituye así un importante factor de riesgo para las complicaciones infecciosas en cirugía biliar. La infección de la bilis se produce a partir de dos fuentes principales: en primer lugar, las bacterias invaden el tracto biliar y el hígado a nivel local, ascendiendo desde el duodeno. No se ha demostrado que exista reflujo bacteriano en presencia de una función normal del esfínter de Oddi. Por el contrario, la invasión se

ve facilitada sobre cuando se altera el mecanismo de barrera esfinteriana como ocurre después de una esfinterotomía, anastomosis bilio-digestiva, por los stents permanentes, o diversos grados de obstrucción biliar.

En segundo lugar, bacterias entéricas se translocan desde el intestino y se introducen vía hematógena en el hígado a través de la vena porta. Si la carga bacteriana o de endotoxina excede la capacidad de limpieza del hígado, como resultado, se originará bacteriemia y sepsis.

Se han identificado numerosos factores de riesgo de bactibilia entre los que se incluyen: presencia de litiasis, obstrucción de naturaleza benigna o maligna, esfinterotomía endoscópica, colocación de prótesis, edad, diabetes, enfermedad coronaria, intervenciones previas sobre vía biliar entre otras<sup>118</sup>. La interacción entre los diferentes factores de riesgo posiblemente resulte compleja.

En un estudio realizado por el grupo de Gouma, analizaron la presencia de bactibilia vesicular tras la realización de esfinterotomia endoscópica en pacientes con coledocolitiasis. Un grupo fue sometido a colecistectomía laparoscópica temprana (<72h), y otro tardía (6-8 semanas). La incidencia global de bactibilia fue del 62,5%. En el grupo de cirugía precoz la tasa fue de 50%, mientras que los pacientes en los que se retrasó la colecistectomía ascendió al 71%. La causa de este incremento en la incidencia de bactibilia se supone que estaría relacionado con la destrucción del esfínter de Oddi y el consiguiente reflujo de contenido duodenal, dando como resultado un aumento de la colonización a lo largo del tiempo. Sin embargo, también se encontró en los pacientes que recibieron esfinterotomía y colecistectomía laparoscópica el mismo día, por lo que es posible que la misma estuviese presente antes de la realización de la esfinterotomía. Esto puede sugerir que la existencia de coledocolitiasis sea en sí misma causa de colonización y la esfinterotomía se añada como factor de riesgo a este efecto. Los mismos autores demostraron una relación estadísticamente significativa entre edad avanzada y bactibilia. A diferencia de otros estudios, no se demostró asociación entre la presencia de cultivos positivos y complicaciones postoperatorias, aunque los autores indican que esto pueda ser debido al tamaño muestral insuficiente<sup>184</sup>.

Karsten y cols., encontraron en una serie retrospectiva de 241 pacientes con tumores de cabeza de páncreas y obstrucción del tracto biliar un progresivo incremento en las cifras de colonización de la bilis según la ausencia de manipulación (34%), realización de papilotomia endoscópica (59%), o colocación de prótesis preoperatoria (94%)<sup>140</sup>. La introducción de cuerpos extraños constituye en sí mismo, un factor de riesgo para la infección biliar. Herzog y cols., revelaron una tasa cercana al 100% de bactibilia después de efectuar drenaje biliar, comparado con el 21% de los pacientes no sometidos a drenaje. El 40% de los pacientes con stents a larga duración, tenían además, bacterias resistentes en los conductos biliares. Concluyeron que largos periodos de drenaje previo a la cirugía, originan un proceso de selección de bacterias que generando mayores tipos de microorganismos resistentes. El número de pacientes resultó insuficiente para encontrar una diferencia significativa. Tampoco los autores demostraron una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con DBP, lo que podría ser causado por un ajuste temprano en el tratamiento antibiótico de acuerdo a los cultivos biliares y antibiogramas en esos pacientes<sup>110</sup>.

El reciente trabajo de Sugawara, que analiza 587 pacientes con resecciones hepatobiliares, concluye que la presencia de bactibilia se asocia de forma significativa al desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias. Los autores demuestran que los microorganismos presentes en bilis son, en alta proporción, los mismos que se aíslan en las complicaciones infecciosas<sup>185</sup>.

En los pacientes con tumores periampulares coexisten en muchas ocasiones varias de estas circunstancias, obstrucción biliar, manipulación de la via biliar y presencia de bactibilia, por lo que el riesgo de desarrollar infecciones postoperatorias resulta elevado.

Por último, una peculiaridad que se ha puesto de manifiesto en los últimos 10 años, es el aumento notable de la tasa de infecciones biliares con microorganismos resistentes o atípicos. Por lo tanto, los pacientes que desarrollan complicaciones sépticas después de una cirugía mayor, como lo son las intervenciones que se efectúan en el caso de tumores periampulares, microorganismos virulentos como *Pseudomonas o Stafilococcus aureus* resistente a meticilina u otros microorganismos atípicos, deben ser considerados

como la posible fuente virulenta de dichas complicaciones infecciosas<sup>110</sup>. La presencia, no sospechada, de estos agentes resistentes predispone al paciente al desarrollo de complicaciones sépticas graves.

Los cultivos intraoperatorios, efectuados de manera rutinaria, resultan de indiscutible valor, ya que permiten identificar el espectro microbiológico específico del conducto biliar. Una vez reconocidos los micoorganismos se podrá establecer el tratamiento antimicrobiano más adecuado, evitando así el establecimiento de complicaciones infecciosas potencialmente peligrosas.

## 1.4.3. MICROBIOLOGÍA EN LA INFECCIÓN BILIOPANCREÁTICA

Según algunos estudios microbiológicos, las vías biliares de un individuo sano casi nunca contienen bacterias, incluso se concluye que la bilis de la vesícula biliar de una persona sana es estéril. No obstante, la bibliografía científica señala que la incidencia de bacterias en la bilis es muy variable entre 8%-42%<sup>186</sup>. Las razones de estas enormes variaciones incluyen, entre otras muchas, el tipo de pacientes en estudio, el uso de antibióticos antes de la operación y los métodos de aislamiento y cultivo empleados.

Se han mostrado como factores que aumentan la incidencia de bactibilia la edad avanzada, diabetes mellitus, presencia de litiasis, antecedentes clínicos de colecistitis aguda, ictericia, estenosis biliar, obstrucción de causa maligna o benigna, manipulación de la via biliar, colocación de prótesis biliares, tratamiento con esteroides,trasplante hepático ortotópico y repetidas intervenciones biliares. entre otros<sup>187-191</sup>.

Un estudio realizado por Csendes y cols.,<sup>192</sup> comparó la prevalencia de bactibilia en controles normales, pacientes intervenidos de úlcera gástrica, con los pacientes sometidos a cirugía por colecistitis aguda y crónica. Se encontró que todos los controles tenían bilis estéril mientras que aquellos con colecistitis aguda y crónica tenían cultivos positivos en el 47% y el 30% de los casos, respectivamente.

En otro estudio, el mismo autor analizó el número de colonias bacterianas y el

número de piocitos/ml en bilis de colédoco en cuatro poblaciones diferentes de pacientes: pacientes con cálculos biliares sintomáticos, pacientes con litiasis de la vía biliar sin colangitis, pacientes con cálculos del colédoco y colangitis, y grupo control. Los investigadores no detectaron microorganismos en la bilis vesicular de los controles. Sólo el 3% de los pacientes con cálculos biliares tenia más de 10<sup>5</sup> colonias/ml, cifra que aumentó al 36% en pacientes con cálculos del colédoco sin colangitis y al 84% entre los pacientes con colangitis aguda. Además, los pacientes afectos de colangitis aguda presentaron con mayor frecuencia una flora polimicrobiana<sup>193</sup>.

En otros trabajos, se ha comunicado que el cultivo de la bilis obtenida en una colecistectomía por litiasis es positivo en el 10-20% de pacientes, mientras que la coledocolitiasis asocia colonización biliar hasta en el 70% de los casos. Además, en presencia de colelitiasis, el número de cultivos positivos resulta significativamente mayor entre los pacientes mayores de 60 años que entre los más jóvenes, alcanzando cifras cercanas al 100% por encima de los 80 años<sup>194</sup>.

En la misma línea de estudio otros análisis microbiológicos de la bilis y pared vesicular informan de cultivos positivos en pacientes con enfermedad litiásica aguda entre el 32 a 65%, en comparación con los cultivos de pacientes con colecistitis crónica, que registran aislamiento bacteriológico en 15 a 30% de los casos<sup>195-197</sup>.

De igual forma, en pacientes sometidos a colecistectomía electiva por colelitiasis no complicada, otros estudios informaron de cultivos de bilis positivos muy variables, entre el 22-54%. La mayor parte de la organismos aislados fueron *E.coli, E.faecalis, P.aeruginosa, Streptococcus* spp. y *Klebsiella* spp <sup>197-199</sup>.

Incluso el tipo de litiasis, se ha revelado como factor que también influye en la bactibilia, demostrándose una incidencia mayor y estadísticamente significativa en la litiasis de tipo pigmentaria respecto a la de colesterol<sup>199</sup>.

Otros estudios encontraron una incidencia global de bactibilia del 31% en pacientes sometidos a cirugía del tracto biliar. La incidencia de bactibilia varió en función del tipo de patología y el carácter programado o urgente de la misma. Así, en los

casos de intervención de urgencia, se aislaron patógenos en bilis en un 94%, en pacientes con ictericia del 56%, en presencia de coledocolitiasis del 71% y en casos de obstrucción maligna en un 36%.

Los microorganismos aislados por orden de frecuencia fueron: *E.coli, Enterococccus, y Klebsiella*. Se detectaron anaerobios solo en un 13%. En este trabajo además, se demostró una alta correlación entre los microorganismos previamente cultivados en bilis y los presentes en los casos de sepsis e infección de herida, con cifras del 90 y 64% respectivamente<sup>191</sup>.

Un aspecto importante a destacar es que el tipo y la concentración de gérmenes en bilis dependerá también del grado de obstrucción o estasis biliar y de que la obstrucción se deba a causas malignas o benignas. Así, en pacientes con patología litiasica asociada a obstruccion biliar, el porcentaje de bactibilia asciende al 60% 200, y si la población estudiada es la que presenta obstrucción biliar de causa maligna este porcentaje se acerca al 80%<sup>118,201</sup>. Cox y cols., analizaron 870 pacientes con diferentes patologías pancreatobiliares. La incidencia global de cultivos positivo en este estudio fue de 33%. Los pacientes que se habían sometido a procedimientos de descompresión biliar previamente tenían cultivos positivos en el 88%. Los pacientes con cálculos en el conducto biliar presentaban bactibilia en un 81%, mientras que sólo se aislaban en un 16% en pacientes con enfermedad maligna periampular. Además, señalaron que la bactibilia resultó mucho más común en la obstrucción parcial del conducto común que en casos de obstrucción completa. Una explicación sería que los microorganismos presumiblemente llegan al hígado a través del sistema portal. En circunstancias de obstrucción parcial, el estasis biliar daría lugar a una mayor concentración bacteriana y una mayor incidencia de cultivos de bilis positivos. Con obstrucción completa, el hígado presumiblemente dejaría de excretar microorganismos en la bilis, de ahí la baja incidencia resultante de cultivos biliares positivos en esta circunstancia<sup>202</sup>.

De igual forma, la instrumentación biliar también constituye un factor de riesgo para la colonización biliar incrementando el porcentaje de cultivos positivos. En el trabajo de Reinders con pacientes sometidos a esfinterotomía endoscópica y posterior colecistectomía, la incidencia global de cultivo positivo fue de 62%. Los pacientes en los

que se efectuó colecistectomía tardía (entre 6-8 semanas tras la CPRE) mostraron tasas de infección del 71% frente al 50% de los sometidos a colecistectomía temprana (<48h)<sup>184</sup>.

Uno de los primeros trabajos que analizó la bactibilia en pacientes con tumores periampulares fue el llevado a cabo por Karsten. La incidencia de cultivos positivos en pacientes en los que no se sometieron a manipulación biliar fue del 34%. Esta incidencia fue del 59%, en los pacientes sometidos a papilotomía, y significativamente mayor en aquellos con endoprótesis biliar alcanzando el 94%. El 75% fueron cultivos de tipo polimicrobiano. Las especies cultivadas por orden de frecuencias fueron: *Klebsiella* (52%), *Enterobacter* (45%), *E.coli* (40%) y especies de *Streptococcus* (35%)<sup>140</sup>.

Nomura y cols., también analizaron en pacientes con obstrucción biliar maligna sometidos a DBP, la frecuencia de bactibilia. Un 75% mostró microorganismos en el momento del drenaje biliar. Al igual que los autores anteriores, las mayores frecuencias correspondieron a *E.coli, Klebsiella, Enterococcus y Enterobacter*. La mayoría de pacientes recibieron tratamiento antibiótico antes de la cirugía. Durante la intervención se tomó nueva muestra de bilis, en la que se apreciaba cambio de la flora bacteriana. Sólo la incidencia de enterococos aumentó de forma significativa, con una frecuencia del 16% antes y 63% después del uso de antibióticos. Las complicaciones sépticas fueron mas frecuentes en el grupo de bilis infectada. Al analizar la correlación entre las bacterias en bilis preoperatoria y las complicaciones postoperatorias, sólo el *Enterococcus* spp. se asoció con la aparición de complicaciones. Se desconoce si el *E.faecalis* funciona independiente, como un mecanismo patogénico primario o se muestra sinérgico con otras bacterias biliares<sup>201</sup>.

Igualmente Isla analizó 115 pacientes con tumores periampulares, con una incidencia de bactibilia del 85% en el grupo con drenaje biliar y 36,5% en el no drenado. Además, la flora en el grupo de drenaje fue mayoritariamente polimicrobiana. El microorganismo más común fue *E.coli* (34%). Otras cepas fueron *Enterococcus* (23%), *Streptococcus viridans* (13%), *Pseudomonas* (9%), *Klebsiella* (8%), *Hafnia alvei* (2%), *Citrobacter* (2%), *Serratia* (1%), *Candida* (1%), *Morganella* (1%), y *Proteus* (1%)<sup>190</sup>.

Rerknimitr también analizó la microbiología en una serie de pacientes con colostasis y colangitis. Dividió la muestra entre aquellos portadores y no portadores de stent biliar. Los organismos más frecuentemente aislados fueron *E.coli, Enterococcus,* otros estreptococos, y *Klebsiella pneumoniae*. En su trabajo detectaron muy baja frecuencia de anaerobios (2%) debido, posiblemente, al método de manipulación de muestras. Los hongos fueron identificados en casi el 10% de las muestras de bilis, sin diferencias significativas entre los pacientes con y sin stent biliar<sup>203</sup>. Sin embargo hay series como la de Negm y cols., en las que la prevalencia de *Candida* se asocia a la manipulación biliar o existencia de stent y también a las estenosis de tipo maligno<sup>188</sup>.

En el trabajo de Rerknimitr es de destacar que hubo una frecuencia significativamente mayor de bactibilia (98% vs. 55%) en pacientes con stents. Estos pacientes además, tenían una frecuencia mayor de cultivos polimicrobianas (89,9% vs 44,7%). La especie más comúnmente identificada en pacientes con stent fue el *enterococo* (30,5%). Esta alta incidencia se explicaría por un efecto sinérgico entre bacilos gramnegativos y la infección por enterococos, de tal forma que la colonización con *E.coli* de un stent plástico facilitaría subsiguientemente la fijación de *enterococos*. Se desconoce si la superinfección con *Enterococcus* aumenta a su vez la virulencia de la infección<sup>203</sup>.

Howard así mismo, detectó una incidencia de bactibilia del 66% en su serie de pacientes con obstrucción biliar. Los pacientes con stent tuvieron significativamente mayor tasa de bactibilia (80%) y cultivos polimicrobianos (55%). Los aislamientos más frecuentes correspondieron a los géneros *Enterococcus, Klebsiella y E.coli*, pero la distribución varió en función de ser portador de stent. En este grupo el microorganismo aislado con más frecuencia fue el *Enterococcus*, mientras que en el grupo sin stent fue *Klebsiella*<sup>107</sup>.

La mayor incidencia de bactibilia, cercana al 100% en algunas series, y la naturaleza polimicrobiana de la infección en pacientes con stent se ha comunicado igualmente por numerosos autores<sup>107,110,117,118,150,204-206</sup>. Es significativo en los mismos, la frecuencia de gérmenes nosocomiales como *P.aeruginosa, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Serratia y Alcaligenes xylosoxidans.* Además, es común que los microorganismos detectados, se

muestren resistentes a antibióticos de uso frecuente en este tipo de patología como cefalosporinas de primera y segunda generación, aminopenicilinas y quinolonas. En un reciente trabajo los microorganismos que mostraron más alta cifra de resistencias fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, y *Enterobacter cloacae*. 188.

Por tanto, la naturaleza polimicrobiana, junto con la alta tasa de resistencia a los antibióticos, hasta 50% en algunos casos, destaca el valor de los análisis de bilis y sensibilidad antibiótica durante los procedimientos de DBP y durante la cirugía. Todo ello, es importante para prevenir el desarrollo de microorganismos resistentes y orientar en la creación y desarrollo de guías de terapia antimicrobiana<sup>110,205-210</sup>. Series amplias como la de P. Jethwa publica tasa de bactibilia en pacientes con obstrucción biliar de naturaleza maligna del 62%. Siendo el género *Enterococcus, E.coli y Klebsiella*, los microorganismos más frecuentes. Los pacientes sometidos a drenaje biliar asocian, de manera significativa, altas frecuencias de infección bacteriana biliar (85%) y altas tasas de infección fúngica (34%). Para los autores el significado de la alta frecuencia de *Candida* en bilis no está clara, si representa infección real o colonización oportunista en respuesta al uso prolongado de antibióticos. Los pacientes con cultivo positivo en su trabajo además, muestran mayor incidencia de complicaciones infecciosas<sup>211</sup>.

En una amplia revisión llevada a cabo por Sugiura y cols., analizaron la microbiología biliar en 408 pacientes sometidos a DPC. Las especies aisladas con más frecuencia fueron *Enterococcus, Enterobacter y Klebsiella*<sup>209</sup>.

La mayoría de trabajos por tanto, permiten afirmar que los patógenos biliares más comunes son entéricos gram-negativos aerobios: *E.coli*, especies de *Klebsiella* y *Enterobacter* que reunen el 40-50% de los cultivos, les sigue en frecuencia el género *Enterococo* con un 10-20% de frecuencia (algunas series hasta el 40%)<sup>110,212-214</sup>. Otros microorganismos como *Streptococcus* spp, *Pseudomonas* y *Proteus* son aislados con menos frecuencia<sup>210</sup>.

Sin embargo, en las últimas décadas se han producido muchos cambios en el entorno quirúrgico y en el manejo de los pacientes, con un uso generalizado de exploraciones radiológicas y endoscópicas. Estudios recientes, que registran la

microbiología biliar tras exploraciones invasivas, muestran cifras tan variables de bactibilia entre el 4% y 85%. La frecuencia de microorganismos varió entre los diferentes estudios en función de la obtención de la muestra, las mayores frecuencias correspondieron a *Enterococo* spp., *E.coli y Klebsiella* spp.<sup>188,210,212</sup>. Además, se obtuvieron muestras que presentaron hasta tres cepas, lo que sugiere una notable complejidad en las infecciones biliares observados actualmente<sup>212</sup>.

Los cambios ambientales pueden haber alterado la microbiología biliar y, en consecuencia, la eficacia de los antimicrobianos recomendados. Además, los microorganismos expuestos a antibióticos similares durante un período prolongado pueden adquirir resistencia a los tratamientos habituales. Así queda reflejado en el trabajo de Kwon, que aíslan *Enterococcus* spp., como microorganismo más frecuente en bilis con cifras del 23%. Este microorganismo mostró una tendencia notablemente creciente, en su incidencia anual durante el amplio período de tiempo, 12 años, en el que se efectua el estudio<sup>222</sup>.

Los enterococos forman parte de la flora normal en humanos y su virulencia es relativamente baja. Sin embargo, se asocian con complicaciones sépticas postoperatorias y una mayor mortalidad en infecciones nosocomiales<sup>201,215-217</sup>. Además, también son resistentes a los antibióticos comunes, incluyendo penicilinas, aminoglucósidos, y glicopéptidos<sup>218-220</sup>. El papel del enterococo se encuentra actualmente sujeto a controversia y no se conoce con certeza, su papel como patógeno en bilis, de tal forma que los argumentos sobre su cobertura han sido motivo de debate. En este sentido Harbarth y Uckay, recomiendan cobertura empírica del mismo en los siguientes casos: pacientes inmunocomprometidos con infección nosocomial; pacientes gravemente enfermos con antecedentes de terapia con antibióticos de amplio espectro; pacientes en alto riesgo de endocarditis<sup>221</sup>. Muchos pacientes con obstrucción biliar serían por tanto, candidatos potenciales para cobertura frente a enterococo, y la administración de antibióticos debe ser considerada en los pacientes de alto riesgo.

Recientemente, una extensa revisión llevada a cabo por Kwon y cols., registra una proporción, significativamente creciente, de *E. faecium y Enterococcus* resistente a

Vancomicina. En este estudio *al enterococo* le siguen en frecuencia: *E.coli* (13,2%), *Pseudomonas* spp. (10,9%), *Klebsiella* spp. (10,3%), y *Enterobacter* spp. (7,2%)<sup>222</sup>.

Existe más discrepancia en cuanto al reclutamiento de microorganismos anaerobios siendo, en general, bajo el índice de los mismos, (alrededor del 2%), lo cual podría explicarse por las técnicas empleadas en su aislamiento<sup>222</sup>. Las bacterias anaerobias que se aíslan, en general en menos de 20% de los casos son *Bacteroides fragilis y Clostridium perfringens*<sup>107,186,188,191,210,223,224</sup>. Sin embargo, según algunos autores, la correcta recogida de muestras, junto con los métodos de cultivo adecuado permiten la detección de los mismos hasta en un 40% de pacientes con colecistitis aguda, 50% en colangitis aguda y 72% de colecistitis gangrenosa<sup>225</sup>. Es más usual, que las bacterias anaerobias estén presentes en la bilis de los pacientes de edad avanzada, con pobre reserva funcional, además de personas con problemas biliares complejos y en casos de anastomosis bilioentérica<sup>226,227</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos se han descrito infecciones biliares por organismos poco habituales tales como *Salmonella spp., Citomegalovirus, Cryptosporidium y Mycobacterium avium intracelulare*<sup>194,228</sup>.

La infección fúngica detectada en bilis es infrecuente, por lo general es inferior al 10%, aunque hay series que comunican elevados porcentajes<sup>118,150,188,190,211,212,214,222</sup>. Dicha infección está producida principalmente por *Candida* spp. y se presenta con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, con antibioterapia previa, con cáncer, o en los sometidos a cirugía biliar o con manipulación instrumental de repetición.

En las diversas publicaciones queda indudablemente demostrado que la incidencia de bactibilia en diferentes patologías del árbol biliar muestra cifras muy variables. Los pacientes con patología del área periampular a los que se añade con frecuencia, colostasis e ictericia marcada, etiología neoplásica, manipulación de vía biliar y tratamientos antibióticos preoperatorios, exhiben altas tasas de infección biliar con flora compleja.

La microbiología de la bilis es así mismo, diferente entre las áreas geográficas y entre hospitales dependiendo de si se trata de un hospital de primer o tercer nivel. En éstos últimos, muchos de los pacientes atendidos han sido sometidos a tratamientos en otros hospitales antes de ser referidos, lo que puede dar lugar a diferencias en la misma.

Todo lo cual confirma, que una muestra intraoperatoria de bilis puede llegar a ser una herramienta de diagnóstico valiosa. Después de aislar el perfil microbiano de la muestra y caracterizar la susceptibilidad antibiótica se deberá proceder a la selección más precisa y apropiada de antibióticos.

La selección de antibióticos de forma empírica también debe realizarse en función de la epidemiología local y sensibilidad antibiótica y su aplicación debe dirigirse hacia el patógeno más sospechoso basándose en dichas premisas, más que en estrictos protocolos clínicos. Para ello, debe establecerse una vigilancia microbiología local y un registro de datos. Otra cuestión primordial, es la necesidad de estudios de tendencias periódicas que facilitarán un mejor control y seguimiento de los cambios en la microbiología. Esfuerzos, que en última instancia, permitirán contrarrestar las infecciones biliares con mayor prontitud y eficacia.

#### 1.4.4. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA HEPATO-BILIO-PANCREÁTICA

#### 1.4.4.1. CONSIDERACIONES GENERALES

A pesar de que durante las últimas décadas se han producido avances en las técnicas quirúrgicas y mejoras en el manejo perioperatorio que han hecho que intervenciones pancreatobiliares complejas, como la DPC, se conviertan en un procedimiento relativamente seguro, la morbilidad sigue siendo elevada, con tasas de 35-88%<sup>209</sup>.

Si bien las complicaciones quirúrgicas, la principal de ellas y caballo de batalla de este tipo de cirugía, la fístula pancreática, son consideradas de gran importancia debido

a su gravedad, las complicaciones postoperatorias de tipo infecioso no resultan menos relevantes y siguen constituyendo un problema de indudable trascendencia clínica y económica.

Las complicaciones infecciosas aumentan los gastos médicos y prolongan la estancia en el hospital. Además en ocasiones las infecciones pueden ocasionar trastornos discapacitantes que reducen la calidad de la vida del paciente y, ocasionalmente, causan mortalidad. Es posible afirmar que la causa más frecuente hoy día de morbilidad en los enfermos quirúrgicos lo constituyen las complicaciones infecciosas.

La aplicación de estrictas medidas en el acto quirúrgico encaminadas a la prevención de la infección no resultó suficiente y ya desde los años 60 emergió la idea del uso de antibióticos para prevenirlas. Fueron los trabajos de Burke los que demostraron un menor desarrollo de infección empleando antibióticos dirigidos frente a *Stafilococcus aureus* comparándolo con el uso de placebo. Este autor hizo una aportación esencial comprobando la relación entre el momento de aplicación del antibiótico y su eficacia terapeútica. En su investigación, fue evidente la significativa reducción de la infección cuando el antimicrobiano se administraba poco antes o a la vez que el inóculo bacteriano. Los retrasos de tres a cuatro horas produjeron lesiones indistinguibles en aspecto e histología de aquellas en que no se hizo ninguna profilaxis<sup>229</sup>. Bernard y Cole posteriormente, introdujeron en la clínica la administración preoperatoria de antibióticos profilácticos, demostrando su eficacia<sup>230</sup>.

Actualmente, está plenamente confirmada la utilidad de la profilaxis antibiótica, y se ha demostrado su beneficio en la reducción de las tasa de infección por lo que su empleo se ha convertido en una práctica habitual.

Se ha definido el término profilaxis antibiótica como el empleo de un antimicrobiano con la finalidad de prevenir o disminuir la colonización o la multiplicación de microorganismos y que tiene como misión disminuir la tasa de morbimortalidad asociada a la infección del sitio quirúrgico en los pacientes que se intervienen por procesos no sépticos<sup>231</sup>. El objetivo es que los antimicrobianos actúen

sobre aquellos microorganismos que pueden contaminar el campo operatorio antes de que la colonización microbiana se haya establecido, siendo lo ideal que existan niveles eficaces de antimicrobianos en sangre, tejidos y fluidos al principio y durante el procedimiento quirúrgico. Se considera por tanto, una medida más para la prevención de la infección quirúrgica y su aplicación se basa en los principios de riesgo/beneficio. Es decir, que en su aplicación se valorarán las ventajas que se obtienen al prevenir las posibles complicaciones sépticas, frente al daño potencial que el antibiótico pueda generar en la ecología del paciente.

Se ha establecido a través de diversos estudios que la bilis es colonizada en enfermedades del tracto biliar y se ha identificado una alta incidencia de complicaciones sépticas en estos pacientes. Estas complicaciones juegan un papel bien determinado en la morbi-mortalidad tras cirugía.

Existe un debate abierto sobre el uso de antibióticos en cirugía biliar, que en los últimos años, fundamentalmente, se ha centrado en los pacientes sometidos a colecistectomía, si bien se encuentran pocos datos respecto a las pautas y elección de antibióticos en procesos pancreatobiliares complejos.

En los pacientes que van a ser sometidos a cirugía biliar, existen numerosos factores, entre ellos unos de los más significativos en los casos de tumores periampulares son la presencia de obstrucción biliar y la ictericia preoperatoria, los cuales aumentan el riesgo de complicaciones infecciosas perioperatorias. Así mismo, la infección postoperatoria tras cirugía biliopancreatica se correlaciona con la presencia de bactibilia. Numerosos trabajos demostraron que la bactibilia se asocia a un aumento en las complicaciones generales, infecciosas así como de la mortalidad postoperatoria 109,149,150,185,206. Para evidenciar esta asociación entre la complicación infecciosa postoperatoria y la bacteriología biliar debe demostrarse el aislamiento de los mismos microorganismos en ambas localizaciones 109,118,185,214. Por ello, el cultivo intraoperatorio de bilis ofrece la posibilidad de identificación temprana de los microorganismos contaminantes, permitiendo la rápida aplicación del tratamiento antibiótico más adecuado.

Una apropiada selección de la terapia antibiótica, basada en los cultivos de bilis tomados durante el acto quirúrgico, es importante en la prevención de complicaciones postoperatorias infecciosas y el desarrollo de microorganismos multirresistentes. Las consecuencias derivadas del desarrollo de infecciones hospitalarias, tanto en relación a la morbi-mortalidad de los pacientes, como en cuanto al gasto sanitario que ocasionan, las convierten en un problema de salud de primer orden. Los conocimientos adquiridos durante las últimas décadas, subrayan la importancia que en la prevención de las mismas, suponen los programas de vigilancia y control.

Centrándonos en cirugía digestiva, las infecciones en este sector representan un amplio grupo y no resulta fácil establecer la verdadera incidencia de las mismas. Las infecciones quirúrgicas son actualmente las primeras infecciones nosocomiales, seguidas por las respiratorias y urinarias. La prevalencia de infección nosocomial quirúrgica adquirida representa en nuestro entorno el 24,19% del total pacientes con infección<sup>232</sup>.

Por lo que respecta a los estudios publicados sobre patología pancreatobiliar, un metaanálisis en el que se compararon un total de 42 estudios randomizados con un total de 4.125 pacientes, la tasa de ISQ tras cirugía del tracto biliar se situó en 15% (3-47%). Los factores de riesgo identificados fueron la edad, la litiasis en via biliar principal, intervenciones previas sobre el tracto biliar, ictericia, obesidad mórbida y diabetes mellitus. La profilaxis antibiótica quedó demostrado que disminuyó la tasa de infección en este grupo de pacientes en un 9%<sup>233</sup>.

La incidencia de infección de la herida después de la DPC se ha comunicado en otras publicaciones con porcentajes también variables del 6-17 %<sup>23,234-237</sup>. En una amplia y reciente revisión llevada a cabo por Sugiura y cols., analizaron la microbiología de la ISQ en 408 pacientes sometidos a DPC. El índice de ISQ ascendió al 51% (15% incisional y 48% de órgano/espacio). Las especies aisladas con más frecuencia fueron *Enterococcus, Enterobacter y Klebsiella*. Pero también se encontraron alta proporción de bacilos Gram negativos con resistencia intrínseca a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, tales como *Citrobacter, Pseudomonas, y Serratia* spp<sup>209</sup>. Estas diferencias en las tasas de complicaciones se pueden atribuir a la falta de criterios

uniformes para definir dichas infecciones.

En el año 1992, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) modificó la definición de infección de herida quirúrgica y cambió el nombre por el término de infección del sitio quirúrgico, que incluye: la ISQ superficial que afecta a piel y tejido celular subcutáneo, ISQ profunda que afecta a tejidos blandos profundos y ISQ órgano-cavitaria que involucra cualquier parte de la anatomía distinta a la incisión y que haya sido manipulada durante la cirugía<sup>238</sup>. Los factores que influyen en la aparición de ISQ incluyen en primer lugar la carga bacteriana perioperatoria, es decir el grado intrínseco de contaminación microbiana de la localización de un determinado procedimiento, en segundo la duración del acto operatorio y por último, aquellos relacionados con la presencia de determinadas condiciones patológicas asociadas y con los mecanismos de defensa del huésped. El empleo de la profilaxis tiene como objetivo principal disminuir la incidencia de las infecciones postoperatorias, para ello es decisivo conocer cuales son el tipo de intervenciones que más se beneficiarán de su aplicación.

La utilización de índices para el control de riesgo en ISQ ha sido un elemento de estudio y aplicación en la atención médica quirúrgica desde el siglo pasado, siendo la Clasificación de NRC (National Research Council) establecida por el Colegio Americano de Cirujanos, el primer índice utilizado y basado en el contenido de bacterias presentes en la herida quirúrgica<sup>239</sup>. Según la misma, se establecen cuatro tipos de cirugía: limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia. Esta clasificación no involucra otros factores asociados al aumento de la incidencia de infecciones postoperatorias, como son: la presencia de fallo multiorgánico, el compromiso de la inmunidad, la hipoproteinemia, la pérdida de peso o la presencia de otras afecciones entre otras.

Teniendo en cuenta esta clasificación, las indicaciones clásicas de la profilaxis antibiótica comprenden las intervenciones limpias-contaminadas y en determinados casos de intervenciones limpias. Para los pacientes sometidos a cirugía contaminada o sucia se recomienda el empleo de tratamiento antibiótico prolongado.

La profilaxis quirúrgica comenzará con la preparación del paciente y del quirófano

con el mantenimiento de las condiciones ambientales adecuadas, el uso de sistemas de barrera, cuidando de forma meticulosa los principios de asepsia y antisepsia e indiscutiblemente realizando una técnica operatoria delicada. Esto, unido al empleo de la profilaxis antibiótica de forma correcta, tendrá como resultado una reducción en los índices de infección.

En el caso de cirugía limpia el cumplimiento de los protocolos de asepsia y el uso de una técnica meticulosa minimiza la carga bacteriana y el riesgo de ISQ. El empleo de profilaxis antibiótica está justificado en los casos de cirugia de alto riesgo en la que las consecuencias de una infección sean dramáticas poniendo en juego el pronóstico funcional del paciente o incluso su pronóstico vital o en aquellos casos en los que la cirugía se realiza en pacientes con compromiso de la inmunidad.

En el caso de la cirugía limpia-contaminada los factores más importantes son los relacionados con la técnica quirúrgica y la contaminación intraoperatoria, por lo que el valor del uso de profilaxis antibiótica es indiscutible.

En cirugía contaminada o sucia se empleara el antibiótico en forma de tratamiento más o menos prolongado en función de la evolución del paciente.

Las investigaciones más recientes consideran que, el establecimiento de grupos riesgo según la contaminación bacteriana, no es suficiente para la aplicación de la profilaxis y otros aspectos como la valoración del riesgo añadido según el tipo de huésped, deben ser considerados a la hora de su empleo. A parte de la clasificación del NRC en función del riesgo potencial de contaminación, existen otras clasificaciones como la del estudio NNIS (Nacional Nosocomial Infections Surveillance System), desarrollado por los Centers for Disease Control and Prevention americanos. Este índice es el más utilizado por los programas de vigilancia epidemiológica y el más difundido en el mundo, ya que ha demostrado resultados satisfactorios en un amplio número de cirugías.

Si bién existe una clara correlación entre los diferentes grados de contaminación microbiana y las tasas subsiguientes de infección, posteriormente se reconocieron otros

factores de riesgo que pueden modificar, de forma notable, las frecuencias de infección en procedimientos sobre localizaciones del mismo grado de contaminación bacteriana. El National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) Program en estudios realizados con miles de pacientes operados, evaluó otros factores del huésped independientes del sitio operatorio que se asocian a la infección postoperatoria y creó un índice de riesgo de la herida quirúrgica<sup>240</sup>. Este índice involucra el sistema de puntuación de evaluación preoperatoria de la American Society of Anesthesiologists (ASA), el sistema de clasificación de las heridas de la NRC y la duración relativa de la operación. La escala de puntuación va de 0-3 puntos: 1 punto si se trata de cirugía contaminada o sucia, 1 punto si el ASA es de 3, 4 ó 5 y 1 punto si la intervención excede el percentil 75 del tiempo estandar estimado de cirugía según la base de datos del NNIS.

El así llamado índice NNIS, evalúa mejor el riesgo total de infección postoperatoria que el sistema de la NRC, de tal manera que para un mismo tipo de cirugía existirá una incidencia variable de infección en función de la puntuación de riesgo obtenida. Los pacientes de riesgo medio o elevado por el sistema de evaluación de la NNIS probablemente se beneficiarían con antibióticos profilácticos, aún cuando se trate de un procedimiento limpio.

#### 1.4.4.2. SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Los principios básicos para la elección del agente antimicrobiano en cirugía hepatobiliar son comunes con otros campos de la cirugía. Se elegirá aquel que ofrezca mejor relación coste-eficacia, menor toxicidad y adecuado espectro de actividad en relación con la flora que se supone encontraremos en el campo quirúrgico. El espectro de actividad debe de incluir a los microorganismos más frecuentemente asociados con infección del lugar quirúrgico en cada procedimiento, pero no necesariamente a todos ellos. La selección del antimicrobiano se debe de realizar también teniendo en cuenta la susceptibilidad del centro hospitalario.

Además, en la elección es preciso valorar las características farmacodinámicas y farmacocinéticas del antibiótico. En este sentido, se ha insistido notablemente en los procedimientos que involucran el tracto biliar y en la importancia de obtener concentraciones elevadas de antibiótico en bilis, sin embargo mayor trascendencia tiene la cobertura de los microorganismos causantes de la infección. Para ello los patrones actualizados de sensibilidad antibiótica servirán para la elección del antibiótico.

Es imprescindible que los niveles tisulares del antimicrobiano sean óptimos en el campo quirúrgico antes de que se produzca la contaminación y su beneficio se detiene a partir de que el riesgo de contaminación cesa. Por ello, es presciso empezar la profilaxis antes del comienzo de la intervención quirúrgica. La administración posterior a la incisión no es efectiva debido a que la concentración que alcanza el antibiótico en el coágulo de fibrina y en el hematoma es baja, mientras que si el antibiótico estaba presente en el plasma en el momento de la incisión, su concentración en estas localizaciones es elevada. El estudio de Classen y cols., reveló que los pacientes que recibían la profilaxis dentro de las 2 horas anteriores a la incisión tenían una incidencia de infección quirúrgica varias veces menor que el resto de pacientes, especialmente aquellos que recibían la profilaxis después de la incisión<sup>241</sup>.

El momento óptimo de administración es dentro de los 30 minutos antes del inicio de la cirugía o preferentemente en la inducción anestésica. En ese tiempo, el antibiótico alcanzará las concentraciones tisulares deseables en el foco quirúrgico.

El antibiótico elegido debe tener una difusión adecuada en los tejidos y debe alcanzar concentraciones altas que deben superar la concentración mínima inhibitoria de los eventuales microorganismos. Es preferible la vía intravenosa ya que logra niveles sanguíneos más altos. Se recomienda usar un antibiótico de vida media larga sobre todo en intervenciones prolongadas, aconsejándose se repita la dosis si se produce pérdida hemática significativa (más de 1500ml) o el procedimiento se prolonga más de dos veces la vida media del fármaco. Las concentraciones permanecerán elevadas hasta la finalización de la intervención con el cierre cutáneo. La finalidad de esta pauta es conseguir buenos niveles de antibiótico durante todo el procedimiento quirúrgico.

El antibiótico empleado como profiláctico no debe prolongarse más de 24 horas. El empleo de profilaxis más allá del primer día postoperatorio no ofrece ninguna ventaja adicional, porque se ha comprobado que aumentar el tiempo por encima de esas primeras horas no aporta beneficios en cuanto a la prevención de las infecciones y en cambio puede conllevar riesgos derivados de su uso, originar toxicidad aumentando la frecuencia de efectos indeseables e incrementar el gasto. Así mismo, favorece el desarrollo de sobreinfecciones al alterar el equilibrio normal de la flora y hacer que predominen los microorganismos resistentes, contribuyendo de forma importante a la inducción de multirresistencias. En estudios realizados hace décadas ya encontraron resultados superponibles cuando se compararon pautas profilácticas que comparaban la administración de un día en cirugía biliar de alto riesgo, frente al mismo agente administrado durante 5 días<sup>242</sup>.

Resulta imprescindible para seleccionar un antibiótico adecuado, conocer la flora microbiana endógena presente en el sitio de la operación que puede contaminar la herida. En cualquier caso, el antibiótico no debe intentar cubrir todo el espectro bacteriano, sino la flora más probable causante de infección en función del tipo de cirugía. El empleo de antibióticos de amplio espectro, con la creencia y objetivo equivocado, de evitar las complicaciones postoperatorias ha conducido a alterar la ecología microbiana y al aumento de cepas resistentes. Este aumento de las resistencias antimicrobianas es una preocupación creciente que exige sistemas de monitorización como son las redes de vigilancia microbiológica realizadas a través de diversos organismos como son los Centres for Disease Control (CDC).

Como es bien conocido, los porcentajes de resistencia varían en dependencia de las áreas geográficas, hospitales e incluso entre las diferentes salas de hospitalización. Por ello, resulta clave el estudio de los microorganismos implicados en las complicaciones infecciónas y su sensibilidad antibiótica, así como la posible modificación de la misma, para la adecuación de la terapéutica antibiótica.

Los datos obtenidos mediante los sistemas de vigilancia epidemiológica permitirán comparar las tasas de infección de un equipo quirúrgico consigo mismo a lo largo del

tiempo y, con otros equipos. Estas comparaciones posibilitarán establecer de forma segura, las modificaciones necesarias en la práctica quirúrgica.

Los datos requeridos por una buena red de vigilancia microbiológica son los que incluyen microorganismos y sus antibiogramas, con las concentraciones mínimas inhibitorias que se hayan establecido, pero también los datos demográficos del paciente para el análisis de las resistencias regionales. La red de vigilancia microbiológica debe ser capaz de emitir la información, tanto pasivamente mediante informes periódicos de resistencias, como de forma activa permitiendo al usuario realizar consultas en las que pueda filtrar la información por todos aquellos campos que se recogen en los servicios de microbiología: fecha, tipo de muestra, microorganismo, laboratorio, centro de procedencia de la muestra, servicio de procedencia, si el paciente está ingresado, departamento sanitario y municipio del paciente, provincia y país, edad y sexo.

Los patrones de resistencia antimicrobiana no son uniformes en las distintas zonas dentro de un país. La vigilancia nacional e internacional es imprescindible debido fundamentalmente, a la movilidad poblacional que hoy existe. Pero la vigilancia local y regional es la más importante para la práctica clínica diaria, en la cual el facultativo necesita conocer los patrones de resistencia de su zona para guiarse en el tratamiento antibiótico empírico. Los datos de las redes microbiológicas compuestas por muchos servicios microbiológicos pueden servir como modelo de predicción de tendencias de la resistencia.

Actualmente, es muy abundante la bibliografía que hace referencia a la vigilancia microbiológica en general y específicamente, a las infecciones del tracto respiratorio y a las infecciones nosocomiales. En cambio, la literatura publicada haciendo hincapié en los microorganismos causantes de la infección intraabdominal es más limitada y se centra en estudios realizados generalmente en pacientes afectos de un proceso agudo<sup>243</sup>.

Los estudios sobre profilaxis antibiótica en cirugía hepatobiliopancreática se han centrado en los procesos más comunes como son la colelitiasis, colecistitis y colangitis aguda. Así, se han demostrado una serie de factores de riesgo en los que es necesaria la profilaxis antibiótica como son: edad superior a 70 años, antecedentes de colecistitis o

colangitis, coledocolitiasis, ictericia, obstrucción biliar, diabetes mellitus, y antecedentes de cirugía biliar. Sin embargo, existen procedimientos quirúrgicos como son los que implican el tratamiento de los tumores periampulares que poseen peculiaridades en cuanto a su complejidad técnica, características de los pacientes y manejo perioperatorio incluidas las medidas encaminadas a la resolución de la ictericia<sup>244</sup>.

Se ha considerado que en el caso de la cirugía realizada sobre el árbol biliar, una cuestión importante era que el antibiótico se excretase por la bilis y de esta manera, poder obtener altas concentraciones en la misma, pero quizás, un aspecto aún más importante es el hecho de que su cobertura sea la adecuada para la flora presente y causante de la infección.

Los antibióticos profilácticos empleados deben ser activos frente a microorganismos entéricos gramnegativos aerobios, enterococos, anaerobios (aunque la cobertura sistemática es más controvertida) y flora cutánea. La combinación utilizada tradicionalmente incluía el empleo de un aminoglucósido y una penicilina con actividad frente a enterococo (amoxicilina). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos se agrava en casos de colestasis por lo que su empleo debe ser limitado.

También se han usado cefalosporinas de primera y segunda generación. Las cefalosporinas de segunda generación son activas frente a Gram negativos y adecuadamente excretadas en bilis, sin embargo, son menos activas frente a *Pseudomonas aeruginosa y Enterococcus* spp.

Uno de los más amplios estudios publicados, analiza la microbiología en bilis de pacientes sometidos a colangiografía vía endoscópica o percutánea, muestra presencia de bacterias en el 85% de las muestras obtenidas. Estos autores analizan el patrón de sensibilidad antibiótica de las diferentes especies aisladas. Señalan altos índices de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* (más del 80%), *Enterococo faecalis* (más del 70%) y *Enterobacter cloacae* (cerca del 50%). Se realizaron pruebas de sensibilidad antibiótica y el perfil de resistencia para los 689 microorganismos detectados en los cultivos biliares mostraron alta resistencia a la cefuroxima (70%), ampicilina-sulbactam

(51%), y amoxicilina-clavulánico (47%)<sup>188</sup>.

Las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino y el ofloxacino, han sido una buena opción hasta fechas recientes. En el trabajo de Negm y cols. 188, el ciprofloxacino mostró un perfil de resistencia baja, además llega en alta concentración a la bilis, característica que siempre debe tenerse en cuenta en la elección de antimicrobianos en patología biliar. No obstante estos autores ya puntualizan como los patrones de sensibilidad a los antibióticos dependerán de la política de uso de antibióticos locales, el tratamiento previo con antibióticos, así como las enfermedades subyacentes y características individuales de los pacientes, de tal manera que una pauta general no se puede aplicar a todos los centros.

En los últimos años de han desarrollado un alto nivel de resistencias de *E.coli* a quinolonas y piperacilina (hasta 20%) por lo que en la actualidad su cobertura exige el empleo de inhibidores de betalactamasas, desaconsejando su uso como monoterapia en la infección biliar grave<sup>187,245</sup>. La adición de un inhibidor de betalactamasa amplía el espectro de las nuevas penicilinas (piperacilina, mezlocilina, ticarcilina) y disminuye la resistencia bacteriana. Así, las más recientes combinaciones: amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam, tienen excelente cobertura frente a los microorganismos aislados, evitando los riesgos del empleo de aminoglucosidos.

Las ureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y la piperacilina) tienen un amplio espectro frente a cocos positivos (incluyendo enterococo), bacilos gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*) y muchos anaerobios<sup>213</sup>.

La extensa revisión llevada a cabo por Kwon reveló, como muchos de los antibióticos frecuentemente administrados, tales como las cefalosporinas de tercera generación y quinolonas no resultaron tan eficaces como se esperaba contra los microorganismos más frecuentes. La cefotaxima y ceftriaxona mostraron pobre eficacia contra *Pseudomonas y Enterobacter*, y las quinolonas tenían de moderada a pobre eficacia contra *E.coli y Pseudomonas*. En contraste, amikacina, imipenem, meropenem y piperacilina-tazobactam mostraron una buena cobertura frente a *E.coli, Pseudomonas*,

*Klebsiella* y *Enterobacter* . Sin embargo, la susceptibilidad de *Pseudomonas* a imipenem y meropenem disminuyó significativamente con el tiempo<sup>222</sup>.

El empleo de carbapenémicos, que representan antibióticos potentes frente a un amplio espectro bacteriano, debe reservarse como tratamiento para infecciones más severas cuando otros regímenes hayan fallado.

Independientemente de la controversia que aún rodea la cobertura a enterococo, debido a la creciente incidencia, en particular de *E. faecium y Enterococo* resistente a Vancomicina, debe reconocerse la importancia de la infección por enterococo. Frente a enterococo en general, la ampicilina y gentamicina tienen una eficacia razonable y estreptomicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina la tienen alta. Teniendo en cuenta que *E. faecium* es, una de las especies aisladas con mayor frecuencia en algunas series (43,6 %), seguido de *E. faecalis* (28,9 %) el problema es que la ampicilina y gentamicina muestran pobre eficacia contra *E. faecium* (<50%). Además, las eficacia de teicoplanina y vancomicina frente al mismo, son significativamente menores que para otras especies<sup>222</sup>. Por tanto, considerando la menor sensibilidad a los antibióticos y que ésta, muestra tendencia ascendente en términos de frecuencia, se debe prestar atención a la creciente escasez de antibióticos alternativos contra *E. faecium*.

La infección fúngica del tracto biliar es difícil de diagnosticar, porque la detección de hongos puede representar sólo una colonización debido a la selección o una verdadera contamination<sup>246</sup>. La mayoría de los aislamientos son de *Candida* y dentro de ésta, *C. albicans* resulta la especie de hongos más común<sup>222</sup>. Los factores de riesgo de *Candida* en la bilis son, la colocación de stents biliares, estenosis malignas, y las intervenciones repetidas sobre el tracto biliar. El tratamiento antibiótico a largo plazo facilita igualmente, la colonización de *Candida* en la bilis. Algunos trabajos detectan especies de *Candida* hasta en un 10% de los cultivos biliares<sup>188</sup>. El antifúngico recomendado es el fluconazol que muestra una buena cobertura frente a hongos (94,3%)<sup>222</sup>.

Como se ha detallado previamente, el empleo de stent biliares representa un recurso comúnmente empleado en estos pacientes pero su uso es, a día de hoy,

controvertido. La colocación de stent externo para aliviar la obstrucción biliar se ha demostrado que aumenta la tasa de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía pancreatobiliar, debido a la introducción de bacterias directamente en el árbol biliar. La frecuencia de infecciones en este grupo alcanza el 20%, lo que justifica el uso regular de profilaxis antibiótica en los mismos<sup>97</sup>. Los stents externos se reservan como segunda opción, para los casos de obstrucción biliar que no puede ser aliviada con el stent interno y para la paliación no quirúrgica de la obstrucción biliar alta.

La implantación de un stent interno preoperatorio para aliviar la obstrucción biliar en los pacientes sometidos a cirugía pancreatobiliar es igualmente controvertida. Teóricamente, el stent interno evita la introducción de bacterias exógenas característicos de stent externo y corrige los efectos perjudiciales que origina la obstrucción biliar. Los ensayos clínicos no han establecido claramente aún el papel de la implantación de un stent interno en este sentido.

Los resultados de diversos estudios aleatorizados en los que se ha analizado la utilidad de la profilaxis antes de la CPRE son contradictorios. No obstante, parece indicada la profilaxis con antibióticos que proporcionen cobertura frente a *P.aeruginosa* y enterococo en pacientes con ictericia obstructiva, historia de colangitis, obstrucción de tipo neoplásico o CPRE previa. El factor más importante para prevenir la infección después de procedimientos endoscópicos o radiológicos es el correcto drenaje de la vía biliar, por lo que se debe continuar con la administración de antibióticos hasta que éste se consiga<sup>187,247</sup>. En general se acepta, que el empleo del DBP conlleva una alta tasa de contaminación biliar sin un claro efecto en la evolución postoperatoria de los pacientes. Algunos investigadores han demostrado que la colocación de stents conduce a infecciones del conducto biliar con aumento de las complicaciones infecciosas que resultan en una mayor morbilidad y mortalidad después de la cirugía, por lo que el empleo de profilaxis estaría indiscutiblemente indicado<sup>110</sup>.

Un reciente metaanalisis que revisó 15 estudios, concluyó que el uso de stent parece incrementar en un 5% la incidencia de ISQ. Es importante detallar sin embargo, que las tasas de ISQ observadas muestran una amplia variabilidad con cifras 0-29.3% en los grupos de stent y 0-23% en los de no stent. Esta variación puede deberse a las

definiciones empleadas en cada institución de lo que constituye cada una de las complicaciones, así como a diferencias en los cuidados preoperatorio y postoperatorios encaminados a disminuir las tasas globales de complicaciones, independientemente del uso o no uso de stents preoperatorios<sup>152</sup>.

La asociación del drenaje biliar con la bactibilia ha quedado reflejado en estudios recientes que publican tasas de bactibilia entre 85-100% en los pacientes portadores de stent<sup>110,117,118,185,190,206</sup>.

Si el paciente tiene colocado un catéter biliar, se deben tomar cultivos biliares, y los antibióticos deben adaptarse a los microorganismos particulares y sus sensibilidades correspondientes. Esta bactibilia en los pacientes sometidos a cirugía del tracto biliar es uno de los factores que se ha asociado con complicaciones sépticas postoperatorias 138,191. Demostrándose idénticos tipos de microorganismos en la infección postoperatoria a los aislados en bilis. 109,117,118,179,185,213,214,244.

La presencia de drenajes biliares también eleva la frecuencia de microorganismos resistentes a antibióticos, así se han publicado cifras del 29% en los portadores de stent frente a sólo el 13% en pacientes con CPRE sin stent y 11% de los pacientes sin CPRE<sup>110</sup>. El estudio prospectivo, llevado a cabo por Sudo y cols., demostró que el DBP tenía una influencia notable en la contaminación microbiana de la bilis (78% de cultivos positivos frente al 36% en el grupo sin drenaje). Los microorganismos más frecuentes fueron especies de Enterococcus, seguido por Klebsiella, Enterobacter y Pseudomonas. En el grupo portador de drenaje, se encontró, un número considerable de bacilos Gramnegativos típicamente nosocomiales con resistencia intrínseca a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, tales como Stenotrophomonas maltophilia, Citrobacter freundii, y Alcaligenes xylosoxidans, ninguno de los cuales se encontró en el grupo no drenado. La morbilidad global de la serie ascendió a 26%, sin demostrarse diferencias entre grupos sometidos y no sometido a drenaje biliar. Se demostró además una baja tasa de morbilidad infecciosa en pacientes que se sometieron a DBP y en los cuales se obtuvo un cultivo preoperatorio de bilis. Los autores sugieren que los antibióticos específicos empleados en la profilaxis, basados en dichos cultivos de bilis, sirvieron para reducir la incidencia de complicaciones infecciosas. Según estos autores, la profilaxis antibiótica con cefalosporinas de primera o segunda generación es adecuada para pacientes que no se sometieron a DBP y que están en bajo riesgo de cultivos de bilis positivos. Sin embargo, si la contaminación biliar es evidente en el cultivo de bilis intraoperatoria se debe administrar antibióticos apropiados tan pronto como los resultados estén disponibles<sup>205</sup>.

Para los pacientes que se han sometido a la implantación del stent, la profilaxis debe incluir antibióticos de más espectro debido a que los microorganismos aislados con frecuencia son resistentes. En cualquier caso, el antibiótico debe ser modificado basándose en la susceptibilidad de los cultivos de bilis intraoperatoria.

La indudable complejidad del paciente sometido a cirugía mayor pancreatobiliar hace que sea imprescindible poner en marcha todas las medidas necesarias para reducir al máximo las complicaciones postoperatorias. En las últimas décadas, se han ido modificando las características del espectro microbiológico responsable de la infección quirúrgica. Se ha incrementado y diversificado el número de microorganismos así como sus sensibilidades frente a los diferentes antimicrobianos. Estas particularidades varían a lo largo del tiempo y entre diferentes hospitales e incluso entre diferentes servicios dentro del mismo hospital.

Debido al rápido desarrollo de los micoorganismos Gramnegativos multirresistentes, la elección de la terapia antimicrobiana empírica adecuada se ha vuelto más complicada. Los antimicrobianos administrados empíricamente deben ser seleccionados sobre la base de la actividad antimicrobiana contra las bacterias causales, la gravedad de la infección, la presencia o ausencia de insuficiencia renal y hepática, historia de reciente terapia antimicrobiana, patrón de susceptibilidad local y la penetración biliar del agente antimicrobiano<sup>248</sup>.

Siempre que se utilicen, los agentes antimicrobianos empíricos, deben ser modificados por los mejores agentes disponibles con más estrecho espectro para evitar la sobreinfección o la aparición de resistencia como una causa de fracaso del tratamiento. Por lo tanto, el conocimiento de los agentes etiológicos comunes y su perfil

de susceptibilidad local es esencial para asegurar la elección adecuada y oportuna administración de la terapia antimicrobiana empírica .

El análisis de la microbiología biliar y la práctica rutinaria del cultivo de bilis intraoperatorio en estos pacientes, no resulta en ningún caso un hábito común. El alto índice de sensibilidad del cultivo biliar es fisiológicamente aceptable porque el material para el análisis microbiológico es directamente obtenido a partir del lugar donde se ha producido la contaminación. La utilización de la tinción Gram de la bilis, de forma intraoperatoria, se puede emplear como un indicador temprano para instituir la terapia antibiótica apropiada, permitiendo determinar las directrices locales para adaptarse a diferentes poblaciones microbiológicas.

Consideramos que la puesta en marcha de un protocolo de toma sistemática de bilis intraoperatoria permitirá adecuar de una forma más eficaz la terapia antimicrobiana en estos pacientes y eventualmente conseguirá la reducción de la complicaciones infecciosas asociadas a la cirugía y el desarrollo de resistencias antibióticas.

Debemos ser conscientes de que los perfiles de sensibilidad a los antibióticos dependen de la política de uso de los mismos en cada institución, del empleo previo de tratamiento antibióticos, así como las enfermedades subyacentes y características individuales de los pacientes. En consecuencia una pauta general de administración profiláctica de antimicrobianos no se puede aplicar a todos los centros. El conocimiento de la microbiología específica de cada Hospital sirve por tanto, para elaborar protocolos de profilaxis ajustados.

Si bien, la tipificación de los microorganismos presentes en la bilis resulta crucial, también resulta valiosísima la información referente a la sensibilidad de las bacterias identificadas, un aspecto poco descrito en los trabajos publicados acerca de las complicaciones infecciosas tras cirugía pancreatobiliar mayor. Sería importante la correcta identificación de poblaciones bacterianas con múltiples resistencias para poder planificar mejores estrategias terapéuticas en lo que se refiere a la antibioterapia a utilizar.

Es necesario examinar, cuidadosamente, la epidemiología de la ISQ, así como los patrones de sensibilidad de los antimicrobianos frente a los microorganismos aislados. Estas recomendaciones deben ser revisadas y las pautas e indicaciones deben ser actualizadas periódicamente.

El cumplimiento de las distintas pautas de profilaxis constituyen un excelente proyecto de mejora de calidad para cualquier institución.

# **HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

#### 2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

#### 2.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

La contaminación biliar en pacientes diagnosticados de tumores periampulares y sometidos a cirugía debe asociar mayor incidencia de complicaciones postoperatorias.

#### 2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- 1.- Los microorganismos aislados en el cultivo intraoperatorio de bilis son los responsables directos de las complicaciones infecciosas.
- 2.- La realización de drenaje biliar preoperatorio incrementa la incidencia de bactibilia.
- 3.- La realización de drenaje biliar preoperatorio incrementa la incidencia de complicaciones postoperatorias.

### **OBJETIVOS**

#### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar si la contaminación biliar en pacientes intervenidos con diagnóstico de tumores periampulares influye en las complicaciones postoperatorias.

#### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Correlacionar los microorganismos aislados en la bilis y los aislados en las complicaciones infecciosas.
- 2.- Analizar si la realización de drenaje biliar preoperatorio aumenta la incidencia de bactibilia.
- 3.- Analizar si la realización de drenaje biliar preoperatorio aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias.
- 4.- Analizar los factores de riesgo en esta cohorte de pacientes, relacionados con la morbi-mortalidad postoperatoria.
- 5.- Estudio descriptivo de la flora microbiológica quirúrgica.
- 6.- Estudio comparativo respecto a la cohorte de pacientes intervenida en los dos años previos al estudio.
- 7.- Analizar las complicaciones postoperatorias en relación a la mortalidad, reintervenciones y estancia postoperatoria de los pacientes.

## PACIENTES Y MÉTODO

#### 4. PACIENTES Y MÉTODO

# 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Estudio de Cohorte prospectivo comprendido entre Mayo de 2007 y Diciembre de 2012 (total 68 meses).

La muestra a estudio incluyó los pacientes intervenidos en Hospital Universitario Basurto-Organización Servicios Integrados Bilbao-Basurto, por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, durante el citado período, con diagnóstico de tumores benignos o malignos periampulares y en los cuales haya sido tomada muestra de bilis y/o prótesis biliar, para cultivo intraoperatorio.

Se incluyeron, por lo tanto, diversos diagnósticos y procedimientos quirúrgicos. Todos los pacientes fueron sometidos, a cirugía resectiva con intención curativa, de forma electiva. Todos ellos aceptaron, mediante firma de consentimiento informado, participar en el estudio.

Fueron excluidos aquellos pacientes intervenidos en los cuales se practicó laparotomía exploradora o cirugía paliativa derivativa exclusivamente.

Todas las intervenciones fueron realizadas por los cirujanos de la Unidad de cirugía hepatobiliar del Hospital Universitario Basurto, cuyos miembros cuentan al menos, con 10 años de experiencia en el tratamiento de patología hepatobilio-pancreática.

El presente estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación (CEIC), del Hospital Universitario Basurto-Organización Servicios Integrados Bilbao-Basurto. (ANEXO 1)

#### 4.2. ESTUDIO RETROSPECTIVO PREVIO

El planteamiento y posterior desarrollo de este estudio tuvo su origen en la reflexión efectuada sobre los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo previo realizado dentro de la propia Unidad de CHBP. Dicho estudio comprendía el período de febrero de 2005 a abril de 2007, y en él fueron analizados los pacientes sometidos a DPC por tumores malignos.

La aplicación de los protocolos de profilaxis antibiótica en ese período eran los recomendados genéricamente en las guías de práctica clínica para la patología del tracto biliar. La experiencia clínica y los resultados obtenidos en cuanto a cifras de morbilidad infecciosa y mortalidad, nos estimuló para la realización del presente estudio.

No existía en nuestro Centro, un protocolo de profiláxis antibiótica que incluyera los pacientes con cirugía pancreatobiliar de alto grado de complejidad. Además, la revisión de la literatura manejada tampoco evidenciaba particularidades específicas en cuanto a la aplicación de profilaxis en este subgrupo de pacientes quirúrgicos.

Consideramos que este grupo específico de pacientes estaba dotado de unas características particulares que, posiblemente, los hiciera susceptibles de establecer unas normas de profilaxis "a la carta". De esta manera se podría disminuir las tasas de complicaciones infecciosas.

Así mismo, la ausencia de datos microbiológicos en los pacientes con intervenciones complejas pancreatobiliares nos alentó a la recogida de muestras de bilis intraoperatorias. Con estos registros podríamos establecer la necesidad de profilaxis o tratamiento en función de los cultivos biliares obtenidos.

Con el fin de disponer de un grupo control con el que comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio, registramos de forma retrospectiva, los datos de los pacientes intervenidos durante los dos años previos al presente estudio. Este grupo control incluye 31 pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica.

Durante ese periodo no se aplicó el protocolo de análisis microbiológico intraoperatorio de bilis.

Se analizaron las complicaciones postoperatorias y la tasa de mortalidad para cotejarlos posteriormente con las cifras obtenidas en nuestro estudio.

# 4.3. PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

Todos los pacientes candidatos, que cumplieron los criterios de inclusión, fueron incorporados al estudio una vez solicitado el Consentimiento Informado y a partir de su inclusión en la lista de espera quirúrgica. (ANEXO 2)

El equipo quirúrgico lo constituyeron los cirujanos miembros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar, tres cirujanos (establecida en el año 2000), por lo que las técnicas quirúrgicas empleadas han sido uniformes.

En el momento de la inducción anestésica se aplicó la profilaxis quirúrgica establecida en cada caso, en función de ser o no, portador de stent biliar y la presencia de comorbilidades. Se repetirá la dosis antibiótica si se produce perdida hemática significativa (más de 1500ml) o el procedimiento se prolonga más de dos veces la vida media del fármaco.

Durante la cirugía se obtuvieron dos muestras de bilis mediante punción directa del conducto biliar, utilizando Abbocath nº 14-16 Fr. El volumen de la muestra debe ser suficiente y como mínimo se obtendrá una cantidad de 1ml de bilis coledociana en cada una de ellas. Un volumen de muestra adecuado aumenta la sensibilidad de la prueba, es decir el número de cultivos positivos, y por otro lado, la rapidez del crecimiento del cultivo es mayor.

El transporte de las muestras se efectuó en jeringa estéril sellada sin aditivos adicionales. Posteriormente se remitirá al laboratorio de Microbiología en un tiempo máximo de 10minutos. Una de las muestras irá codificada con el rótulo "intraoperatorio"

para su procesamiento sin demora (serán procesadas en los siguientes 20-30minutos desde su obtención) y la otra mediante el rótulo "diferido" para su análisis y cultivo posterior.

El microbiólogo realiza con la primera muestra una tinción Gram, de la cuál informará telefónicamente al cirujano. Conforme al resultado del Gram se procederá a realizar sólo profilaxis antibiótica si éste resultase negativo, o se proseguirá la administración del antimicrobiano como tratamiento, si resultase positivo, hasta la obtención del cultivo y antibiograma definitivo.

Las características macroscópicas de la bilis obtenida (color, densidad,...) así como las condiciones del paciente y cirugía practicada, serán valoradas por el cirujano, el cuál independientemente del resultado del Gram obtenido, valorará la decisión de proseguir con la terapia antibiótica.

En caso de tener prótesis biliar, ésta será remitida también para cultivo microbiológico de forma diferida.

La recogida de datos se ha realizado mediante revisión clínica y analítica de todos los pacientes incluidos en el estudio hasta los 30 días del postoperatorio.

Los datos se incluyeron en un formulario diseñado específicamente para este estudio, siendo posteriormente incluidos en una base de datos Microsoft ® Excel ® 2011, para su análisis estadístico posterior.

# 4.4. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS Y MEDIOS DE CULTIVO

# 4.4.1. TINCIÓN GRAM

La tinción Gram es la más empleada de todas las tinciones bacteriológicas. Su fundamento se basa en las características fisicoquímicas de la estructura de la pared

celular. Dada la disponibilidad y rapidez de la prueba, nos servirá para la planificación del tratamiento empírico inicial a la espera del cultivo definitivo.

Esta tinción permitirá evaluar la cantidad, variabilidad y características de la flora biliar. Mediante su uso se consigue diferenciar las formas redondeadas (cocos) de las alargadas (bacilos) clasificándolas en función de su apetencia tintorial en Gram (+) y Gram (-).

Para efectuar la tinción en primer lugar se lleva a cabo la preparación del frotis o extensión de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio empleando un asa de nicrom o pipeta, se obtendrá una película homogénea. Después, se realiza la fijación mediante calor o metanol.

Posteriormente, la preparación se baña con violeta de genciana, quedando todas las bacterias teñidas de color violeta intenso. El portaobjetos se cubre entonces con una solución de yodo. El yodo entra en las células y forma un complejo insoluble en agua con el cristal violeta

Se lleva a cabo después la decoloración, cubriendo la preparación con una mezcla de alcohol y acetona, de modo que algunas, conservaran la coloración violeta (Gram+) y otras (Gram-) la perderán, debido a que el alcohol/acetona es un disolvente lipídico y disuelve la membrana exterior de la pared de la célula. La delgada capa de peptidoglicano es incapaz de retener el complejo cristal violeta-yodo y la célula se decolora. En una segunda fase se empleará un colorante como la fucsina diluida o la safranina que teñirá las bacterias Gram (–) de color rosa.

#### 4.4.2. MEDIOS DE CULTIVO

La muestra de bilis llega al laboratorio procedente del quirófano en condiciones estériles. La bilis se sembrará de manera cuantitativa, mediante un asa calibrada de 10 microlitros así, aseguraremos el contaje cuantitativo del crecimiento bacteriano y mediante la técnica de agotamiento, que permitirá separar las diferentes bacterias de la

muestra. La técnica de agotamiento consiste en reseguir en zigzag la superficie del medio con el asa, depositando sobre el agar las células bacterianas de forma que al final de la siembra quedan pocas bacterias y se depositan separadas unas de las otras. Se sembrará en medios aerobios y anaerobios, enriquecidos, selectivos y diferenciales.

Tras la siembra de las placas se inoculará la muestra restante en un medio de cultivo líquido de enriquecimiento o caldo de tioglicolato, tras 7 días de incubación se realizará una resiembra tardía. Las placas y medios de cultivo se incubarán 48 horas en aerobiosis y anaerobiosis, una vez observado el crecimiento bacteriano se realizarán las pruebas de identificación y de sensibilidad habituales en el laboratorio.

Cada tipo de bacteria requiere una temperatura y una atmósfera adecuada. Por ello, una vez sembrados los medios de cultivo, deben llevarse a la estufa con la temperatura óptima, que es de 35-37ºC para la mayoría de bacterias de interés médico.

Para incubar los medios en aerobiosis, basta con poner en el interior de la estufa, cuya atmósfera es la del ambiente.

Para incubar en anaerobiosis se emplean pequeñas jarras de cierre hermético, en cuyo interior se elimina el oxígeno y mediante la inyección de CO2 se generan las condiciones de atmósfera adecuadas.

Los medios de cultivo utilizados son los siguientes:

- Agar sangre: El Agar sangre al 5% con base de Tripticasa-Soja es un medio de uso general que permite el crecimiento tanto de microorganismos exigentes como no exigentes, que incluyen bacterias aerobias y anaerobias, aunque no es medio de elección para anaerobios. Permite visualizar reacciones hemolíticas que producen muchas especies bacterianas y permite el cultivo de una gran variedad de microorganismos aerobios y anaerobios que crecen rápidamente, así como los del género *Candida*.

Permite así mismo, determinar la capacidad de algunas bacterias de producir enzimas extracelulares que actúan sobre los glóbulos rojos, ya sea por lisis completa (hemólisis beta, produce un halo transparente alrededor de la colonia hemolítica),

parcial (hemólisis alfa, coloración verdosa alrededor de la colonia) o por ausencia de alteración (hemólisis gamma). La producción de hemolisinas por las bacterias depende de muchos factores ambientales como pH o atmósfera de incubación.

- Agar chocolate: Este medio utiliza la misma base que el Agar sangre. Antiguamente se añadían los hematíes a la base fundida y se elevaba la temperatura para lisarlos parcialmente y que soltasen al medio sus componentes. Esto daba al medio su habitual color pardo chocolate. El Agar chocolate es un medio destinado principalmente al aislamiento de gonococos y meningococos, pero en el que pueden crecer muchos otros microorganismos exigentes. El Agar chocolate lleva Hemoglobina que aporta al medio un importante elemento para el crecimiento: el factor X o Hemina termoestable.

Otros factores, en particular el factor V (dicotín-adenina nucleótido) termosensible, que no se encuentran en el Agar chocolate pueden aportarse en una mezcla químicamente definida: el PolyViteX. El Agar chocolate con PolyViteX permite el cultivo de la mayor parte de los microorganismos encontrados en patología humana. La siembra de líquidos cefalorraquídeos, pus, resiembra de hemocultivos, etc., es favorable en este medio, pero está particularmente indicado para aislamiento de las *Neisserias* patógenas y de los *Haemophilus*.

- Agar Mc Conkey: Es un medio selectivo y diferencial para la detección de organismos coliformes y patógenos entéricos. La fórmula del agar MacConkey II es de 1983 y se diseñó especialmente para mejorar su capacidad de inhibir el "swarming" de *Proteus* spp. y para alcanzar una definitiva diferenciación entre fermentadores y no fermentadores de la Lactosa. Este medio es ligeramente selectivo ya que la concentración de sales biliares, que inhiben el crecimiento de los microorganismos gram positivos, es baja en relación con otros medios similares.

Se incluye también cristal violeta para inhibir el crecimiento de las bacterias gram positivas, especialmente estafilococos y enterococos.

La diferenciación de organismos entéricos se lleva a cabo con la combinación de

Lactosa con el indicador Rojo neutro. Se producen colonias rosas a rojas si el aislado es capaz de fermentar la Lactosa y colonias sin color en caso contrario. A la hora de leer los resultado de los cultivos se ha de tener en cuenta que las colonias lactosa (-) son incoloras (= no hay fermentación de la Lactosa) por lo que se trata de *Salmonella*, *Shigella* o *Pseudomonas*; y las colonias lactosa (+) de coloración rosa/rojo ladrillo rodeadas de un halo de sales biliares precipitadas corresponden a *E.coli* (rosa/roja), *Klebsiella* (rosa y mucosa) o a *E. aerogenes* (rosa y mucosa). Los fermentadores lentos o débiles de la lactosa, como *Citrobacter*, *Providencia*, *Serratia* y *Hafnia*, pueden aparecer sin color después de 24h o rosa pálido en 24-48 horas.

- Agar Brucella: Es el medio empleado para la detección de anaerobios. La muestra es introducida en placas de agar brucella prereducido enriquecido con vitamina K. Las placas son examinadas a las 48-96 horas.
- Caldo de tioglicolato: Es el caldo de enriquecimiento más utilizado en Microbiología. Contiene 0,075% de Agar para evitar que las corrientes de convección transporten el oxígeno de la superficie a toda la masa del caldo. El ácido Tioglicólico actúa como agente reductor, disminuyendo aun más el potencial de óxido-reducción del medio. Con el agregado de muchos factores nutrientes (Caseina, extractos de Levadura y Carne, Vitaminas, etc), el medio permite el desarrollo de la mayor parte de las bacterias patógenas. Hay distintas fórmulas modificadas en las que se han incluido otros componentes: un indicador de óxido-reducción (Resazurina), Glucosa, Vitamina K1 y Hemina<sup>249,250</sup>.

#### 4.4.3. IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

La identificación del microorganismo aislado en el cultivo de la bilis se realizará en primer lugar a partir de la observación de las características morfológicas de las colonias y del crecimiento de dicha bacteria en los diferentes medios de cultivo y atmósfera de incubación. Posteriormente para la caracterización de género y especie utilizaremos sistemas miniaturizados de pruebas metabólicas.

Los paneles de pruebas metabólicas miniaturizadas incluyen pocillos de plástico con una mínima cantidad de medio de identificación o se sustrato liofilzado. El uso de estos paneles permite la homogeneidad de los reactivos y poder comparar los resultados.

Los métodos de identificación en nuestro laboratorio han sido los siguientes:

API 20E: identificación de bacilos gram negativos no exigentes.

API 20NE: identificación de bacilos gram negativos no enterobacterias, no fastidiosos.

API Staph: identificación de estafilococos y micrococos.

API Strep: identificación de estreptococos.

API 20 CAUX: identificación de levaduras.

Dado que el método de identificación más utilizado durante el presente estudio ha sido el API® 20E(bioMerieux® S.A) describiremos la técnica de uso:

- 1.- Se humidifica el sistema mediante adición de agua destilada en los pocillos de la base de plástico transparente.
- 2.- Se toma con el asa de siembras una colonia de la cepa a analizar y se resuspende en 5ml de suero fisiológico estéril. Se homogeneiza la suspensión hasta conseguir un McFarland de 0,5.
- 3.- Con ayuda de una pipeta estéril se rellenan los pocillos del sistema de identificación hasta el borde del tubo en todos los casos excepto:
- En los marcados con el rectángulo abierto [\_] en los que se rellena también la cúpula (CIT).
- En el caso de los tubos marcados con subrayado \_ (LDC, ODC, H2S, URE), se realizará anaerobiosis mediante adición de parafina estéril rellenando la cúpula del tubo (una vez lleno el tubo con la muestra).
  - 4. -Se incuba a 37º C durante 18-24h y se observan los resultados de las pruebas

bioquímicas en cada pocillo o microtubo.

La lectura de los resultados se realiza después de la incubación y con la ayuda de una tabla de resultados se asigna un valor predeterminado para cada prueba si es positiva y cero si es negativa. Se agrupan las pruebas de 3 en 3 y se suman los tres dígitos de cada grupo para obtener un código que se coteja con la base de datos registrada.

#### 4.3.4. ANTIBIOGRAMA

El objetivo de realizar el antibiograma es evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos. El antibiograma define la actividad *in vitro* de un antibiótico frente a un microorganismo determinado y refleja su capacidad para inhibir el crecimiento de una bacteria o población bacteriana. Su resultado, la farmacología del antimicrobiano, en particular en el lugar de la infección, y los aspectos clínicos del paciente y de su infección, sustentan la elección de los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Asimismo, ofrece, en su conjunto, elementos objetivos de actuación en los tratamientos empíricos.

En nuestro caso se utilizó mayoritariamente el método de disco-difusión en agar. El antibiograma disco-placa basado en el trabajo de Bauer, Kirby y colaboradores es uno de los métodos que el National Committee for Clinical Laboratory Standards, el cuál consiste en depositar, en la superficie de agar de una placa de petri previamente inoculada con el microorganismo, discos de papel secante impregnados con los diferentes antibióticos. Tan pronto el disco impregnado de antibiótico se pone en contacto con la superficie húmeda del agar, el filtro absorbe agua y el antibiótico difunde al agar. El antibiótico difunde radialmente a través del espesor del agar a partir del disco formándose un gradiente de concentración.

Transcurridas 18-24horas de incubación los discos aparecen rodeados por una zona de inhibición. Existen, por tanto, unos diámetros de inhibición, expresados en mm, estandarizados para cada antimicrobiano. La lectura de los halos de inhibición debe

interpretarse como sensible (S), intermedia (I) o resistente (R) según las categorías establecidas por el NCCLS. El método de disco-placa es fácil de realizar, rápido y barato. Es aplicable a una amplia variedad de bacterias, fundamentalmente bacterias aerobias no exigentes de crecimiento rápido como *Enterobacteriaceae, Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. El procedimiento técnico es el siguiente:

- 1.- Preparación del inóculo: a partir de una placa de cultivo de 18 a 24 horas coger varias colonias con un asa y ajustar el inóculo a una turbidez equivalente al 0.5 de la escala de MacFarland 0.5 en suero fisiológico. Agitar en un agitador "vortex" durante 15-20 segundos, posteriormente se introduce un escobillón dentro de la suspensión y al retirarlo rotar varias veces contra la pared del tubo por encima del nivel del líquido con la finalidad de eliminar el exceso de inóculo. Con este escobillón se inoculan las placas de Mueller-Hinton completamente, sin dejar ninguna zona libre. Esto se consigue deslizando el escobillón por la superficie del agar tres veces, rotando la placa unos 60º cada vez y pasándola por último por la periferia del agar para conseguir una siembra uniforme. Dejar secar de 3 a 5 minutos antes de depositar los discos.
- 2.- Dispensación de los discos. Colocar los discos con los dispensadores o manualmente con pinzas estériles. Debe asegurase que contacten perfectamente con la superficie del agar. No deben situarse a menos de 15 mm del borde de la placa, y han de estar distribuidos de forma que no se produzca superposición de los halos de inhibición. Para placas de 150mm no se emplearán más de 12 discos y para las de 100mm no más de 6.
- 3.- Incubar las a 35°C en atmósfera aeróbica antes de que transcurran 15minutos. Las placas se incubarán 16-18horas (con estafilococos sensibles a meticilina debe prolongarse la incubación hasta 24horas para confirmar).
- 4.- Lectura de los resultados, después de 18horas de incubación leer el diámetro de las zonas de completa inhibición con un pie de rey o regla. Si el microorganismo es un estafilococo o un enterococo debemos esperar 24horas para asegurar la sensibilidad a la oxacilina y vancomicina. Cuando aparecen colonias dentro del halo de inhibición, puede

PACIENTES Y MÉTODO

tratarse de mutantes resistentes, contaminaciones, poblaciones heterogéneas o cultivos

mixtos y conviene volver a identificarlas y realizar otra vez el ensayo de sensibilidad

antimicrobiana. La interpretación de los resultados puede realizarse en función de las

normas del NCCLS.

4.5. VARIABLES REGISTRADAS: DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

Se recogieron para el estudio las siguientes variables:

4.5.1. INDEPENDIENTES

Variables clínicas

Edad: en años.

Sexo: Hombre/Mujer.

Tiempo de evolución: en días.

Perdida de peso desde inicio de clínica: en Kg.

Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelet <sup>251</sup>: es una medida de asociación entre

el peso y la talla de un individuo, calculado mediante la ecuación: Peso(kg)/Talla (m²).

ASA: Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists<sup>252</sup>.

Comorbilidades e Índice de Comorbilidad de Charlson<sup>253</sup>.

Diagnóstico Anatomopatológico.

140

#### .- Drenaje biliar preoperatorio:

CPRE, drenaje biliar, tipo de drenaje, complicaciones derivadas del mismo, duración del drenaje, profilaxis antibiótica.

#### .- Variables Intraoperatorias:

Técnica quirúrgica empleada, duración (min.), pérdida hemática (ml.), transfusión sanguínea (si/no), unidades transfundidas (ml.).

#### .- Profilaxis o Tratamiento antimicrobiano:

Duración (días), cambio (si/no), motivo cambio.

#### .- Índice NNIS<sup>240</sup>

#### .- Estancias hospitalarias: expresadas en días.

Preoperatoria

UCI

Postoperatoria

Total

#### .- Muestra intraoperatoria de bilis y prótesis:

Tinción Gram, cultivo.

#### .- Variables Analíticas:

1.- Creatinina, Albúmina, Bilirrubina, GPT, Fosfatasa alcalina, Índice protrombina, Leucocitos, Neutrófilos.

Todas ellas se recogieron en tres momentos definidos, a saber:

- .- Día de la realización de CPRE y/o DBP: para valorar mediante la tasa de descenso de la bilirrubina, el funcionamiento del drenaje biliar.
- .- Día de intervención: para analizarlas como posibles variables independientes en el desarrollo de complicaciones.
  - .- Día de alta: para evaluación del paciente en el momento del alta.
- 2.- Niveles de Proteína C reactiva en sangre y Amilasas en líquido de drenaje.

De igual manera estas determinaciones se registraron en dos días concretos:

- .- El tercer día postoperatorio.
- .- El día de retirada de drenaje abdominal.

#### 4.5.2. VARIABLES RESULTADO Ó DEPENDIENTES:

- .- <u>Complicación:</u> Si/No y modalidad de tratamiento de la misma (médico, quirúrgico ó mediante radiología intervencionista). Las complicaciones se clasificarán en :
  - 1. Infecciosas:

ISQ (superficial, profunda, órgano-cavitaria), catéter, orina, pulmonar, sepsis.

#### 2. No Infecciosas

#### a. Mayores:

Fístula Pancreática, fístula biliar, fístula digestiva, retraso de vaciado gástrico, hemorragia postoperatoria, hemoperitoneo, hemorragia digestiva alta, peritonitis, absceso intraabdominal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática.

#### b. Menores

#### .- Reingreso:

Si/No, motivo de reingreso y tratamiento en el reingreso (médico, quirúrgico ó mediante radiología intervencionista).

#### .- Reintervención:

Si/No, procedimiento de reintervención

#### .- Mortalidad.

## 4.5.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

#### **ÍNDICE NNIS**<sup>240</sup>:

Es el índice más empleado para el cálculo de la tasa previsible de Infección del sitio quirúrgico en un determinado tipo de intervención. Su práctica incluye los parámetros:

- 1. Clasificación ASA III o mayor: 1 punto
- 2. Intervención Contaminada o sucia: 1 punto
- 3. Intervención de duración quirúrgica superior a T horas, donde T es el percentil 75 de la duración de la cirugía para cada tipo de operación: 1 punto.

Los valores oscilarán entre 0 y 3, lo cual se corresponde con la predicción de un determinado riesgo de infección.

El estudio NNIS demostró que para un mismo tipo de cirugía existe una variabilidad de la incidencia de infección en función de la comorbilidad del paciente y del tiempo operatorio.

RIESGO DE INFE	CCIÓN
O puntos	1,5%
1 puntos	2,9%
2 puntos	6,8%
3 puntos	13%

Tabla 1.- Índice NNIS

## INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO (ISQ)

La ISQ es aquella relacionada con el procedimiento quirúrgico y que tiene lugar a nivel de la incisión quirúrgica o cerca de ella durante los 30 días postoperatorios<sup>238</sup>. Incluye las siguientes categorías:

*ISQ Superficial*: Afecta a piel y tejido celular subcutáneo. Se define por:

- 1. Secreción purulenta a nivel de la incisión superficial.
- 2. Aislamiento de microorganismos en cultivo de fluido o tejido recogido de modo aséptico de la incisión superficial.
- 3. Al menos uno de los siguientes: Dolor espontáneo o a la presión, edema localizado, eritema o calor y apertura deliberada por el cirujano, excepto si el cultivo es negativo.
  - 4. Diagnóstico de ISQ superficial por un cirujano.

*ISQ Profunda:* Afecta a tejidos blandos profundos. Se define por:

- 1. Secreción purulenta a nivel de la incisión profunda, pero no desde órgano u espacio quirúrgico.
  - 2. Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o deliberada por el cirujano, cuando existe al menos uno de los siguientes: fiebre >38ºC, dolor localizado o a la presión, excepto si el cultivo es negativo.
  - 3. Absceso o infección, afectando a la incisión profunda, diagnosticados por exploración física, durante una reintervención, por estudio radiológico o histológico.
    - 4. Diagnóstico de ISQ superficial por un cirujano.

<u>ISQ órgano-cavitaria</u>: Involucra cualquier parte de la anatomía distinta a la incisión y que haya sido manipulada durante la cirugía. Se define por:

- 1. Secreción purulenta por un dren colocado en la cavidad u órgano y exteriorizado a través de una incisión independiente.
- 2. Microorganismo aislado de cultivo de líquido o tejido del órgano o cavidad obtenidos asépticamente.
- 3. Hallazgo de un absceso u otra evidencia de infección de órgano-cavitaria por medio de visualización directa al reoperar o por exámen histopatológico o radiológico.
  - 4. Diagnóstico de ISQ órgano-cavitaria por el cirujano.

#### INFECCIÓN DE ORINA:

Definido mediante urocultivo positivo: más de 100.000UFC/ml de orina.

#### INFECCIÓN DE CATÉTER

Se considera el diagnostico de infección por catéter en cualquiera de las siguientes situaciones:

- .- Una supuración a nivel del punto de entrada del catéter vascular asociado a clínica (fiebre, taquicardia, hipotensión) es indicativa de infección sin esperar la confirmación bacteriológica. El catéter debe retirarse en esta situación.
- .- Hemocultivos positivos: Se deben obtener dos hemocultivos, uno central y otro periférico, positivizándose antes el central que el periférico.
- .- Si además se retira el catéter, éste debe ser cultivado. Si el germen coincide con el aislado en el hemocultivo se diagnostica de bacteriemia por catéter.

El cultivo positivo del catéter con hemocultivos negativos se considera como simple contaminación. Registramos en el estudio también los casos de contaminación de catéter para la evaluación posterior de la microbiología y la correlación con las complicaciones infecciosas.

#### INFECCIÓN PULMONAR

Para su diagnóstico se emplearán la asociación de criterios clínicos (fiebre, esputo purulento, deterioro clínico) y radiológicos (aparición de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax o la TAC pulmonar), apoyados por el examen microscópico y cultivo de secreciones del tracto respiratorio inferior mediante aspirado traqueobronquial.

#### **SEPSIS:**

Representa una respuesta sistémica a la infección. Las manifestaciones y criterios diagnósticos son los mismos que el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. (SIRS), pero en este caso asociado a un proceso infeccioso <sup>254</sup>. Incluye dos o más de los siguientes

- 1. Temperatura >38°C ó <36°C
- 2. Frecuencia cardíaca >90ppm
- 3. Frecuencia respiratoria >20rpm, ó PaCO<sub>2</sub> <32mmHg
- 4. Recuento leucocitario >12.000cel/mm³ , <4.000cel/mm³ o bien >10% de formas inmaduras.

# FISTULA PANCREÁTICA POSTOPERATORIA (FPPO)

La FPPO es la segunda causa de morbilidad y la principal de mortalidad, después de la DPC. La aparición de una FPPO es consecuencia del fracaso de la anastomosis pancreaticoentérica. Se produce salida de líquido que con frecuencia contiene enzimas pancreáticas activadas con capacidad de digerir los tejidos adyacentes y provocar la formación de abscesos intraabdominales, lesión vascular con hemorragia grave e incluso sepsis. La incidencia es muy variable según las diferentes series y diferentes criterios a la hora de definirla. Se han publicado porcentajes que oscilan entre el 2-50%<sup>255</sup>.

Debido a la importante variabilidad, el Grupo de Estudio Internacional sobre la Fístula Pancreática, ISGPF, estableció en 2005 los criterios para su definición, de tal forma que fuera posible un correcto análisis y confrontación de resultados entre diferentes estudios. La fístula pancreática se considera de acuerdo a la definición propuesta por este Grupo es decir, cuando la concentración de amilasa en el fluido

obtenido por el drenaje colocado de forma intraoperatoria o después por vía percutánea, al tercer día o posterior postoperatorio, sea superior a tres veces la concentración de amilasa sérica<sup>256</sup>.

La definición puede ser tan amplia que inclusive muchos pacientes asintomáticos se ajusten a la definición de FPPO pero sin tener traducción clínica. Por esta razón este grupo propuso un sistema de clasificación clínica en diferentes grados: A, B, y C. El nivel de gravedad sólo podrá decidirse una vez completado el seguimiento, incluyendo el alta hospitalaria o muerte del paciente, cuando el efecto final de la fístula sobre el resultado pueda ser determinado. Se definen:

*Grado A:* Este es el más común, llamado "fístula transitoria", no tiene repercusión clínica. Requiere pocos cambios en el manejo normal del paciente, que es alimentado por vía oral y se mantiene clínicamente bien. El uso de la nutrición parenteral total, antibióticos, o análogos de la somatostatina no está indicado. Una tomografía axial computarizada (TAC), por lo general no muestra colecciones líquidas peripancreáticas. Este grado no está asociado con retraso en el alta hospitalaria y se maneja, con frecuencia, mediante retirada tardía de los drenajes colocados

*Grado B:* Este grado requiere un cambio en la gestión o en la regulación de la vía clínica. A menudo el paciente permanece a dieta absoluta y es necesario el empleo de nutrición parenteral o enteral. Los drenajes suelen mantenerse en lugar, pero si los drenajes no están funcionando de forma correcta, el empleo de una TAC puede mostrar colecciones peripancreáticas que requieren reposicionamiento de los mismos. Cuando se asocia con dolor abdominal, fiebre, y/o leucocitosis, los antibióticos son generalmente requeridos. Los análogos de la somatostatina también puede ser utilizados. El Grado B por lo general conduce a un retraso en el alta hospitalaria, o a una readmisión posterior al alta. Si es necesario realizar algún tipo de procedimiento invasivo para su manejo, la clasificación cambia a un grado C.

*Grado C:* En este tipo se produce un cambio importante en el manejo clínico y en el desarrollo de la vía clínica normal. El manejo clínico en estos casos es agresivo, el paciente se mantiene a dieta absoluta, con nutrición parenteral total o nutrición enteral,

antibióticos intravenosos, y análogos de la somatostatina, a menudo es preciso el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La realización de una TAC muestra colecciones líquidas peripancreáticas que requieren drenaje percutáneo. El paciente necesitará un largo ingreso en el hospital con un importante retraso en el alta hospitalaria. Si experimenta deterioro clínico, sepsis o disfunción de órganos, puede precisar una nueva exploración con una de estas tres opciones: intento de reparar el sitio de la fuga con un amplio drenaje peripancreático, o la conversión a anastomosis pancreatoentéricas alternativas o por último, la realización de pancreatectomía completa. En pacientes con grado C de FPPO, a menudo hay complicaciones asociadas y la posibilidad de mortalidad postoperatoria es elevada.

La disrupción de la anastomosis pancreática demostrada mediante radiología, también se considera como fístula pancreática aun en ausencia de la determinación de amilasas en el líquido obtenido.

En nuestro estudio solo fueron consideradas como complicación mayor para análisis las fístulas clínicamente sintomáticas, es decir las correspondientes a los grados B y C.

# RETRASO DE VACIADO GÁSTRICO (RVG):

El RVG es una complicación frecuente que aparece tras la DPC y que altera el curso postoperatorio normal fundamentalmente a expensas de prolongar la estancia y aumentar los costes. La primera descripción fue llevada a cabo por Warshaw y Torchiana en 1985, notificando una incidencia del 70%<sup>63</sup>.

Al igual que sucede con la fístula pancreática, la incidencia de esta complicación es muy variable (5-75%), lo que se debe a la falta de una definición uniforme<sup>257,258</sup>. Un problema técnico en la anastomosis, por ejemplo, una estenosis u otras causas mecánicas de vaciado gástrico anormal, puede llevar a la obstrucción, circunstancia que no debe ser clasificada como RVG. Por tanto, algunos autores para considerar el diagnóstico de RVG, estiman que se debe demostrar la permeabilidad de cualquiera de las anastomosis (gastroyeyunostomía o la duodenoyeyunostomía dependiendo del

método utilizado de reconstrucción) mediante el empleo de una serie de contraste gastrointestinal superior o endoscopia y así excluir una obstrucción mecánica.

Actualmente la definición estandarizada y consensuada de RVG es la propuesta por el Grupo de Estudio Internacional de Cirugía Pancreática publicada en 2007, la cual incluye la duración y gradación en cuanto a la gravedad del mismo<sup>58</sup>.

Las formas de RVG se pueden clasificar en los grados A, B, y C por su impacto clínico.

*Grado A:* RVG se debe considerar si la sonda nasogástrica (SNG), se requiere entre 4 y 7 días postoperatorios (DPO), o si fue necesario la reinserción de la SNG, después de la retirada, el 3º DPO debido a las náuseas y los vómitos y el paciente es incapaz de tolerar una dieta sólida el 7º DPO, pero vuelve a dieta sólida antes del 14º. Este tipo no conduce a cambios en el manejo del paciente.

*Grado B:* RVG está presente si la SNG se requiere de 8-14 DPO, si es necesario la reintegración de NPT después de 7º DPO, o si el paciente no puede tolerar la ingesta oral más allá del 14º DPO, pero es capaz de reanudar dieta oral sólida antes del 21º.

*Grado C:* RVG está presente cuando no puede ser retirada la SNG o tiene que reinsertarse después del 14º DPO, o si el paciente es incapaz para mantener la ingesta oral ilimitado por 21º DPO.

Los grados B y C, por lo general asocian vómitos, por lo que se debe considerar el empleo de fármacos procinéticos y en ocasiones soporte nutricional.

Como en algunos pacientes con grado B, C, el RVG puede estar asociado con otras complicaciones postoperatorias, tales como fístula pancreática o absceso intra-abdominal, se requiere una mayor evaluación de los pacientes mediante radiológia y en ocasiones puede ser necesario una nueva laparotomía.

Basándose en estas consideraciones, RVG se calificó como sigue:

Grado A sólo una variación transitoria en el curso postoperatorio de los pacientes después de la cirugía de páncreas, no tiene impacto clínico importante.

Grado B requiere un ajuste del tratamiento, incluyendo la potencial administración de fármacos procinéticos y apoyo nutricional. La estancia hospitalaria del paciente se prolonga.

Grado C requiere una mayor cambio en el manejo clínico, apoyo nutricional parenteral o enteral y posiblemente, tratamiento de las complicaciones postoperatorias asociadas. Por consiguiente, además medidas diagnósticas, la intervención quirúrgica es a menudo necesaria.

En nuestro estudio hemos considerado las tres formas clínicas globalmente, aunque solo los tipos B y C tienen consecuencias clínicas significativas, hemos tenido en cuenta también el tipo A, ya que alarga la estancia postoperatoria de los pacientes.

# HEMORRAGIA POSTPANCREATECTOMÍA (HPP):

Es una complicación menos frecuente que las anteriores, pero igualmente, de incidencia (5-16%)<sup>65</sup> y mortalidad (14-54%)<sup>259,260</sup>, variable según diferentes autores.

Se define en función de unos criterios como el intervalo entre cirugía e inicio de la hemorragia, la localización, el grado de gravedad y el impacto clínico de la complicación<sup>261</sup>.

En relación con el intervalo de aparición se distingue: la hemorragia precoz durante las primeras 24 horas del postoperatorio, y tardía más allá de las 24 horas. La hemorragia precoz estaría más relacionada con un fallo de la hemostasia quirúrgica o con una coagulopatía perioperatoria. La hemorragia tardía, está relacionada con complicaciones postoperatorias como fistula pancreática, abscesos intrabdominales, decúbitos de los drenajes, etc., y muchas veces, es secundaria a la erosión de una arteria peripancreática, asociada o no a la formación de un pseudoaneurisma<sup>66,155,262</sup>.

Según la localización, la HPP puede presentarse intraluminal o digestiva y extraluminal o intraabdominal por causas relacionadas con una hemostasia defectuosa en el lecho quirúrgico.

En relación al grado puede ser leve-moderada o grave. La HPP leve-moderada se define cuando hay una caída de la concentración de hemoglobina inferior a 3gr/dl, y mínimo deterioro clínico. El tratamiento en estos casos solo incluye fluidoterapia o una transfusión de 2-3 concentrados de hematíes, y la grave cuando hay una mayor pérdida de sanguínea, con deterioro clínico evidente que precisa de un tratamiento agresivo mediante una reintervención o la utilización de una arteriografía intervencionista. Estas definiciones permiten distinguir tres grados de HPP:

El *grado A* constituye una variación mínima en el curso postoperatorio sin un retraso en el alta hospitalaria.

El *grado B* requiere un ajuste en el tratamiento habitual (transfusión, ingreso en unidad de cuidados intermedios e incluso maniobras agresivas como embolización o relaparotomía) que prolongará la estancia postoperatoria.

El *grado C* las consecuencias son más graves incluso con riesgo para la vida del paciente, por lo que son necesarias medidas diagnósticas y terapeúticas inmediatas. Habitualmente precisa una estancia prolongada en la UCI.

#### FISTULA BILIAR POSTOPERATORIA:

Existen definiciones de consenso publicadas recientemente<sup>263</sup>, que exigen la determinación de la concentración de bilirrubina en líquido obtenido. Según la definición de consenso, se establece el diagnóstico de fístula biliar cuando la concentración de bilirrubina en el fluido de drenaje es al menos 3 veces la concentración de bilirrubina sérica en, o después del tercer día postoperatorio o como la necesidad de intervención radiológica o quirúrgica debida a colecciones biliares o peritonitis biliares.

Dado que la fístula biliar es una complicación poco frecuente (4-5%)<sup>2</sup>, nosotros aceptamos como diagnóstico la salida de fluido de aspecto biliar franco, colecciones

biliares o peritonitis biliar resultante de intervención radiológica o quirúrgica, ya que en nuestro estudio no se han determinado de forma rutinaria los niveles de bilirrubina en los líquidos de drenaje obtenidos.

#### **FISTULA DIGESTIVA:**

Es todo fallo a nivel de la anastomosis gastro o píloroyeyunal comprobada mediante exploración radiológica o durante la intervención quirúrgica.

#### **ABSCESO ABDOMINAL:**

Definido como colección líquida intraabdominal infectada o purulenta identificada mediante radiología o durante la intervención quirúrgica.

# 4.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Todas las variables fueron recogidas por el investigador principal y quedaron registradas en una base de datos diseñada específicamente para este estudio y con carácter confidencial.

Se efectuó seguimiento de los pacientes desde el momento del alta hospitalaria y hasta la primera revisión en consultas externas al mes o mes y medio de la intervención quirúrgica.

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias y porcentajes en el caso de *variables cualitativas* y medias, desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (RIC), para las *variables cuantitativas*.

Se compararon las complicaciones tanto infecciosas como mayores, así como la mortalidad, el tratamiento de la complicación, la reintervención y el reingreso entre los pacientes infectados (bilis positiva) y los no infectados.

Todas estas variables además de la propia infección (bilis positiva) se compararon según los siguientes grupos de pacientes: a) pacientes con o sin stent; b) tipo de stent (endoscópico o transparietohepático); c) duración del stent (>ó< a 4 semanas); d) complicaciones stent; y e) CPRE.

Por otro lado, se compararon la complicación infecciosa ISQ superficial y profunda, entre los diferentes niveles de NNIS. Para la comparación se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Se analizó la asociación de los diferentes factores sociodemográficos, clínicos, analíticos e intraoperatorios con la presencia o no de stent. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para las cuantitativas se utilizó la prueba t-test o el test no paramétrico de Wilcoxon.

Para analizar la relación entre la PCR y la fistula pancreática clínica, en primer lugar se realizó una comparación de medias de la PCR según la presencia o ausencia de la fistula pancreática mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Además se estudio la influencia de la PCR en la presencia de la fístula pancreática mediante el modelo de regresión logística. Los datos se presentarán como odds-ratio (OR) junto con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Se analizó la asociación de los diferentes factores sociodemográficos, clínicos, analíticos e intraoperatorios con la presencia tanto de complicaciones infecciosas como mayores.

En primer lugar se realizaron los análisis univariantes, para lo que se utilizó el test chicuadrado o el test exacto de Fisher para analizar la relación de las variables cualitativas con la presencia de complicaciones. Para analizar la asociación de las diferentes variables cuantitativas con la presencia de complicaciones se utilizó la prueba t-test o el test no paramétrico de Wilcoxon en caso de no cumplirse el requisito de normalidad.

Una vez identificadas las variables que individualmente resultaron estar significativamente asociadas a la presencia de complicaciones, se procedió a realizar los análisis multivariantes para ver la influencia conjunta de estas variables. Para ello se utilizaron los modelos de regresión logística, considerando como variable dependiente la complicación y como independientes aquellas variables que habían resultado con p<0,20 en los análisis univariantes. En los modelos finales únicamente se consideraran aquellas variables con p<0,05. Los datos se presentarán como OR (IC 95%), además de analizar la capacidad predictiva de los modelos finales mediante el AUC, área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic)<sup>264</sup>.

Por otro lado, se analizó la relación de las complicaciones infecciosas y mayores con variables tales como la mortalidad, reintervención y la estancia postoperatoria. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para las cuantitativas se utilizó la prueba t-test o el test no paramétrico de Wilcoxon.

Finalmente se analizó el nivel de acuerdo entre el GRAM y el cultivo bilis y/o stent positivo mediante el índice Kappa, para cuya interpretación se utilizaron los umbrales establecidos por Landis y Koch<sup>265</sup>.

En todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para p<0,05. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

# **RESULTADOS**

# 5. RESULTADOS

#### 5.1. DESCRIPTIVA GENERAL DE LA MUESTRA

La muestra la constituyen una cohorte de 116 pacientes. A continuación se expone el estudio descriptivo de la serie que ha sido desglosado en los siguientes apartados:

# **5.1.1. VARIABLES CLÍNICAS**

#### **EDAD:**

La edad media fue de 69 años, (DE 12,28), con un rango comprendido entre 36 y 88 años. La mediana se situó en 74 años.

#### **SEXO:**

Hubo un ligero predominio de varones, 65 pacientes, que supusieron el 56,03% respecto a mujeres, 51 pacientes (43,97%).

#### PÉRDIDA DE PESO:

La pérdida media de peso fue de 2,25 Kg ( DE 4,72), con un rango que osciló entre 0 y 20 Kg.

Un total de 29 pacientes no refirieron pérdida ponderal. Cuando se categorizó la variable pérdida de peso, 91 pacientes (78,45%) presentaron una pérdida inferior a 5 Kg, 12 pacientes (10,34%) entre 5 y 10 Kg, y 13 pacientes (11,21%) presentaron pérdida significativa, mayor de 10 Kg.

**RESULTADOS** 

**IMC**:

El IMC medio de la serie fue de 26,05 (DE 4,23). El rango fue 18,20 a 42,57. El

64,91% (74 pacientes), presentaron sobrepeso, con IMC mayor de 25 y 40 pacientes

(35,09%), tuvieron IMC menor de 25. (en dos pacientes no se pudo calcular)

TIEMPO DE EVOLUCIÓN:

El tiempo medio de evolución de la sintomatología referida por los pacientes fue

de 67 días (DS 88, Rango 5-720 días)

**COMORBILIDADES E ÍNDICE DE CHARLSON:** 

Las comorbilidades detectadas con mayor frecuencia y más relevantes fueron :

.- HTA: 51 pacientes (43,97%)

.- Diabetes: 31 pacientes (26,72%)

.- Tratamiento con ACO: 19 pacientes (16,38%)

.- Cardiopatía: 15 pacientes (12,93%)

Solamente 20 pacientes no tuvieron antecedentes personales destacados. Treinta y tres

(28,45%) pacientes tuvieron una sola comorbilidad, y los 63 restantes, que constituyen

el 54,31%, presentaron más de una.

El Índice Charlson medio fue de 3 (DS 1,6, rango 2-13). Cincuenta y un pacientes

tuvieron Índices iguales o inferiores a 2 (43,97%), 54 pacientes (46,55%) tuvieron

valores entre 3 y 4, y tan solo en 11 (9,48%) pacientes el valor fue igual o  $\geq 5$ .

ASA:

La clasificación ASA tomó los siguientes valores:

ASA I: 7 pacientes (6,03%)

ASA II: 42 (36,21%)

158

ASA III: 64 (55,17%)

ASA IV: 3 (2,59%)

# **DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS:**

La gran mayoría de los pacientes presentaban patología maligna, 107 casos, que representaban el 92,24%.

La distribución por diagnósticos se detalla en la tabla .2

Diagnósticos Anatomopatológicos					
	TOTAL				
Maligno:  Adc. Ductal páncreas Ca. Ampolla Colangiocarcinoma TPMI T. Neuroendocrino páncreas Ca. Duodeno Adc. Papilar de coledoco Cistoadenocarcinoma Adc. Adenoescamoso páncreas Adc. Papilar páncreas T. Neuroendocrino ampolla	49 (42,24%) 25 (21,55%) 15 (12,93%) 5 (4,31%) 3 (2,59%) 3 (2,59%) 1 (0,86%) 1 (0,86%) 1 (0,86%) 1 (0,86%)				
Benigno:  Pancreatitis crónica Ampuloma Adenomioma colédoco Cistoadenoma seroso	4 (3,45%) 2 (1,72%) 2 (1,72%) 1 (0,86%)				

Tabla 2.- Diagnósticos anatomopatológicos.

Los diagnósticos más frecuentes los constituyeron la patología neoplásica. Por frecuencias el adenocarcinoma ductal fue el primero, 49 pacientes (42,24%), seguido por el adenocarcinoma de ampolla de Vater, 25 pacientes (21,55%), y en tercer lugar el colangiocarcinoma distal 15 pacientes (12,93%).

La patología benigna incluyó 4 pancreatitis crónica, dos casos de ampuloma, dos de adenomioma de colédoco y un caso de cistoadenoma seroso.

#### **5.1.2. PROCEDIMIENTO DE DRENAJE BILIAR PREOPERATORIO:**

De los 116 pacientes, se realizó CPRE en 73 (62,93%). En 67 pacientes (57,75%), se colocó prótesis biliar de los cuales, 58 fueron colocados mediante procedimiento endoscópico y 9 mediante acceso transparietohepático. Tabla 3.

	TIPO DE STENT	
NO	49	42,24%
SI	67	57,76%
CPRE	58	50%
ТРН	9	7,76%

Tabla 3.- Tipo de stent

Hubo complicaciones relacionadas con el stent en 8 pacientes (10,96%). Un caso de pancreatitis, un caso de migración de la prótesis, 3 casos de obstrucción o mal funcionamiento que precisaron recambio y 3 casos de imposibilidad de colocación en los que se tuvo que efectuar acceso transparietohepático.

En seis casos se efectuó la colocación del stent mediante acceso transparietohepático debido a imposibilidad técnica de canulación vía endoscópica, por existencia de cirugía gástrica previa o por necesidad de recambio prótesico tras oclusión de stent endoscópico.

Se efectuó profilaxis antibiótica en el 83,56% de pacientes en los que se realizó instrumentación de la vía biliar. Estos datos se reflejan en la Tabla 4.

La duración media de permanencia del stent fue de 32,44 días (rango 5-347).

En 47 pacientes la duración fue inferior o igual a cuatro semanas y en los 20 restantes la duración fue superior a cuatro semanas.

CPRE	STENT	TIPO STENT	PROFILAXIS(73 PAC)		COMPLICACIONES (STENT Y CPRE) 73 PAC
SI= 73	SI= 67	CPRE 58	No= 12	STENT= 8	SI= 8 (10.96%)
No= 43	No= 49	ТРН 9	NO= 12	CPRE= 4	No= 65 (89,04%)
		No 49	SI= 61		

Tabla 4.-

#### 5.1.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

La duración media del procedimiento quirúrgico fue de 272 minutos con un rango entre 180-360 minutos.

La pérdida hemática media se cuantificó en 556 ml. (100-2000 ml). Se llevó a cabo transfusión hemática en 30 pacientes, lo que representó el 26% del total de pacientes.

Tan solo cuatro de los pacientes, precisaron más de 2 unidades de concentrado de hematíes.

Tal como se detalla en la Tabla 5, el procedimiento quirúrgico, realizado mayoritariamente fue la DPC, efectuada en 107 pacientes (92,24%), en 46 de los cuales se confeccionó una reconstrucción tipo Child y en 61 casos se llevo a cabo preservación pilórica.

Técnica Quirúrgica					
Dana	44 (25 240/)				
DPPP	41 (35.34%)				
DPC- Child	59 (50.86%)				
DPC Pancreatogastrostomía	5 (4.31%)				
Resección + Hepaticoyeyunostomía	4 (3.45%)				
Ampulectomía	2 (1.72%)				
DPPP + Pancreatogastrostomía	2 (1.72%)				
Beger	1 (0.86%)				
DP Total Sin Esplenectomía	1 (0.86%)				
DP Total Con Esplenectomía	1 (0.86%				

Tabla 5.- Técnica quirúrgica

En siete casos, la anastomosis pancreática se realizó a estómago mediante pancreatogastrostomía, se trató de pacientes que presentaron un parénquima pancreático de consistencia blanda y friable. En el resto de pacientes se efectuó anastomosis pancreatoyeyunal términolateral.

Hubo dos pacientes en los cuales se realizó pancreatectomía total debido a afectación extensa o multifocal del páncreas, uno con preservación esplénica y otro sin preservación esplénica.

En dos casos con diagnóstico de ampuloma se llevó a cabo una resección mediante ampulectomía. En un caso de pancreatitis focal de cabeza se efectuó una resección cefálica con preservación duodenal tipo Beger. Se realizó resección segmentaria de vía biliar con anastomosis hepaticoyeyunal en cuatro pacientes; dos pacientes presentaban un adenocarcinoma tipo papilar de colédoco, un caso con hallazgo intraoperatorio de metástasis hepática subcapsular. Otro caso, fue un adenomioma de colédoco y el restante fue un colangiocarcinoma bien diferenciado, que por la condición clínica del paciente se desestimó efectuar cirugía más extensa. Todas la intervenciones se llevaron a cabo tras la aplicación de profilaxis antibiótica.

Las características de la intervención quirúrgica se detallan en la Tabla 6.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA					
Duración Intervención (min)		272 (rango 180-360)			
Pérdida hemática		557ml (DS 315)			
Volumen pérdida	<500ml 500-1000ml >1000ml	48 (41,38%) 53 (45,69%) 15 (12,93%)			
Transfusión	Si No	30 (25,86%) 86 (74,14%)			
Unidades transfundidas	≤2 >3	0,44 (rango 0-4) 26 (22,41%) 4 (3,45%)			

Tabla 6.- Intervención quirúrgica

# 5.1.4. ÍNDICE NNIS

El valor del Índice NNIS se distribuyó según se muestra en la Tabla 7.

NNIS	Nº pacientes	%
0 puntos	1	0,86%
1 puntos	8	6,9%
2 puntos	14	12.07%
3 puntos	9	7.76%

Tabla 7.- Índice NNIS

#### **5.1.5. ESTANCIAS**

Treinta y cinco pacientes ingresaron el mismo día de la intervención quirúrgica. Un total de 81 pacientes ingresaron preoperatoriamente por diferentes motivos. La estancia preoperatoria media de toda la serie fue de 8,26 días (DS 12,91). Considerando exclusivamente los pacientes que presentaron ingreso previo a la cirugía (81 pacientes), la estancia media preoperatoria fue de 12 días (DS 14,03).

En UCI la estancia media resultó ser de 3 días (DS 2,48).

La estancia postoperatoria media se situó en 19 días (DS 11,72).

Por último, la estancia global media correspondió a 28 días (DS 17,94).

# 5.1.6. MUESTRA INTRAOPERATORIA DE BILIS Y PRÓTESIS

Durante el acto quirúrgico se realizó toma sistemática de bilis para cultivo y tinción Gram.

El Gram fue positivo en 70 pacientes (60,34%) y en 43 (37,07%), resultó negativo. En tres pacientes no se pudo efectuar.

Los cultivos de bilis fueron positivos en 80 pacientes (68,97% del total) de los cuales 80% polimicrobianos y 20% fueron monomicrobianos.

Se valoró la correlación del Gram con el cultivo de bilis, hubo 12 pacientes con Gram intraoperatorio negativo cuyo cultivo resultó positivo y a la inversa, 4 pacientes con Gram positivo cuyo cultivo resultó negativo.

Mediante el coeficiente Kappa se estableció el valor de acuerdo entre ambos métodos (Gram y cultivo) que fue de 0,6885 (IC 95%: 0,5494-0,8276), lo que indica un grado de acuerdo bueno entre ambos procedimientos.

De los 67 pacientes portadores de stent se efectuó cultivo del mismo en 54 casos resultando todos ellos (100%), positivos y estando distribuidos un 81,48% polimicrobianos y 18,52% monomicrobianos. Ver resultados en Tabla 8.

CULTIVOS INTRAOPERATORIOS					
	TOTAL	(+)	MONOMICROBIANO	POLIMICROBIANO	
BILIS	116	80 (68,97%)	16 (20%)	64 (80%)	
STENT	54	54 (100%)	10 (18,52%)	44(81,48%)	

Tabla 8.- Cultivos intraoperatorios

# 5.1.7. VARIABLES ANALÍTICAS

#### **ANALÍTICA SANGRE:**

Se consideraron las determinaciones analíticas siguientes: Creatinina, Albúmina, Bilirrubina, GPT, Fosfatasa alcalina, Índice protrombina, Leucocitos y Neutrófilos. Se categorizaron en valores dentro de rango normal y no normal. La distribución se muestra en la Tabla 9.

ANALÍTICA PREOPERATORIA							
	BR	GPT	FA	ALBÚMINA	CREATININA	LEUCOCITOS	I.P
NORMAL	46,96	26,72	44,95	24,35	92,17	38,79	88,79
NO NORMAL	53.06	73,28	55,05	75.65	7,83	61,21	11,21

Tabla 9.- Analítica preoperatoria (% de pacientes)

Destaca que los parámetros hepáticos (BR y Fosfatasa alcalina) se distribuyeron casi en un 50% entre valores normales y no normales.

Cerca de un 76% de pacientes mostraron diferentes índices de desnutrición, como reflejan los valores disminuidos de albúmina.

La función renal fue normal en la mayoría de pacientes, y sólo alrededor del 8% mostraron grados variables de insuficiencia renal.

Únicamente un 11% de pacientes tuvieron alteraciones de coagulación representados por el índice de protrombina anormalmente bajo.

El valor de la PCR se determinó el tercer día postoperatorio. El valor medio fue de 11,81 mg/dl. Su valor se calculó en los pacientes con y sin fístula pancreática para ver la asociación entre ambos parámetros con respecto a la capacidad de predicción de la PCR en relación al desarrollo de fístula pancreática.

El valor medio de la PCR en pacientes sin fístula fue de 11,18 (DS 9,47), y en pacientes con fístula 17,41 (DS 9,86).

Mediante el test no paramétrico de Wilcoxon se estimó el riesgo relativo siendo el OR 1,07 (IC95% 1,01-1,12) con p= 0,0187. Por cada aumento en una unidad del valor de PCR, el odds de fístula pancreática se incrementa en 1.07.

#### ANALÍTICA EN DRENAJE:

Se evaluó el nivel de la amilasa en el líquido del drenaje al tercer día postoperatorio. Treinta y tres pacientes tuvieron cifras por encima de tres veces el valor normal, lo que según la definición de fístula pancreática del ISGPF, empleada en el estudio, representa una tasa global del 28,45% de fístula pancreática postoperatoria.

El 8,62% (10 pacientes), presentaron fístula Tipo A, sin repercusión clínica y sin modificación en el manejo terapéutico del paciente. El resto correspondieron a Tipo B y C, que resultaron de importancia clínica y que fueron incluidas en el estudio para análisis posterior. Por lo que el porcentaje de fístula clínicamente relevante fue del 19,83% (23 pacientes).

#### **5.1.8. VARIABLES RESULTADO**

Se analizaron las siguientes variables resultado:

#### **COMPLICACIONES INFECCIOSAS:**

Se registraron complicaciones infecciosas en 54 pacientes, lo que representa el 46,55% del total de la serie. La distribución se muestra en la Tabla 10.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS		
	TOTAL 116 pacientes	
Nº Complicación Infecciosa	54 (46,55%)	
ISQ SUPERFICIAL	32 (27,59%)	
ISQ PROFUNDA	24 (20,69%)	
I. ESPACIO	20 (17,24%)	
ORINA	4 (3,45%)	
PULMÓN	5 (4,31%)	
SEPSIS	10 (8,62%)	

Tabla 10.- Complicaciones infecciosas

Destaca en primer lugar la ISQ, la cual analizamos de forma desglosada, de tal manera que los datos corresponden a la incidencia de cada uno de los subtipos, pudiendo coexistir más de una en el mismo paciente.

En segundo lugar, figura la sepsis que se diagnosticó en 10 pacientes.

Por último, señalar la escasa incidencia de infección pulmonar e infección de orina como lo muestran los datos de la tabla.

No detectamos ningún caso de infección por catéter. De los catéteres remitidos para cultivo, se identificó contaminación en 17 casos.

#### **COMPLICACIONES MAYORES:**

Las complicaciones mayores incluyeron las postquirúgicas y aquellas de tipo médico relacionadas con la intervención.

Un total de 45 pacientes (38,79%) desarrollaron alguna complicación mayor. 13 pacientes desarrollaron dos complicaciones mayores y 4 pacientes tres. La distribución se detalla en la Tabla 11.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS			
	TOTAL 116 pacientes		
Nº Complicación Mayor	45 (38,79%)		
Fístula Pancreática (B,C)	23 (19,83%)		
RVG	10 (8,62%)		
Absceso	8 (6,90%)		
HDA	5 (4,31%) 4 (3,45%)		
Hemoperitoneo Insuf. respiratoria			
	4 (3,45%)		
Peritonitis	3 (2,59%)		
Oclusión intestinal	3 (2,59%)		
Fístula Biliar	2 (1,72%)		
Fístula Digestiva	2 (1,72%)		
Derrame pleural	1 (0,86%)		

Tabla 11.- Complicaciones mayores

La mayor frecuencia correspondió a las complicaciones postquirúrgicas propiamente dichas, a la cabeza la FPPO clínicamente significativa que se desarrolló en 23 pacientes.

El RVG fue la segunda en frecuencia con un 8,62%. Seis de los diez casos estuvieron asociados a algún tipo de fístula y en cuatro casos se presentaron de forma aislada.

La HPP aconteció en forma de HDA en cinco casos y cuatro como hemorragia intraabdominal. En este último caso, se asociaron a fístula pancreática requiriendo tratamiento mediante cirugía en dos pacientes, y un tercero precisó radiología intervencionista, lo que indica la gravedad de esta complicación.

En ocho pacientes se desarrollaron abscesos intraabdominales, asociados en la mitad de los casos a fístula pancreática. La mayoría se resolvieron mediante drenaje ecoguiado (5 casos).

El resto de complicaciones fueron poco frecuentes como se muestra en la tabla 11.

El tratamiento llevado a cabo en las complicaciones mayores, fue mayoritariamente, de tipo médico en el 60% de los pacientes complicados. La distribución entre tratamiento quirúrgico y radiología intervencionista correspondió a 10 y 8 pacientes respectivamente. Tal como se refleja en la Tabla 12.

TRATAMIENTO COMPLICACIONES MAYORES					
TOTAL 116 pac MÉDICO QUIRÚRGICO RADIOLÓGICO					
45 complicación (38,79%)	27 (60%)	10 (22,22%)	8 (17,78%)		

Tabla 12.- Tratamiento de las complicaciones mayores.

#### **COMPLICACIONES MENORES:**

Además se registraron complicaciones menores en 20 pacientes. La distribución se detalla en la tabla 13

Complicaciones Menores	20 (17,24%)
Retención orina	5 (4,31%)
Hiperglucemia	4 (3,45%)
Depresión	3 (2,59%)
Íleo	2 (1,72%)
Anemia	2 (1,72%)
Otras	7 (6,03%)

Tabla 13.- Complicaciones menores

#### REINTERVENCIÓN:

Tuvieron que ser reintervenidos 11 pacientes (9,48%). Un caso por hernia inguinal estrangulada en el postoperatorio inmediato. En 10 pacientes la causa de debió a problemas derivados de la intervención quirúrgica: 6 pacientes por presentar fístula pancreática, dos por obstrucción intestinal, uno fístula de la anastomosis píloroyeyunal y otro por rotura intraabdominal del drenaje tras maniobra de retirada del mismo. En 2 pacientes (con fístula pancreática) fue necesaria una segunda reintervención.

Los procedimientos efectuados en las reintervenciones fueron los siguientes:

- 4 Laparotomías con o sin recolocación de drenajes.
- 3 Laparotomías y sutura pancreatoyeyunal.
- 1 Antrectomía y gastroyeyunostomía
- 1 Pancreatogastrostomía
- 1 Hernioplastia
- 1 Extracción de drenaje abdominal. (Ver Tabla 14).

TOTAL 11 pac. (9,48%)	1ª Reintervención	2ª Reintervención
F. pancreática (6)	F. pancreática (6)  2 Laparotomía y drenaje 3 Laparotomía y sutura	
F. digestiva	1 Antrectomía y gastroyeyunostomía	
Obst. intestinal (2)	2 Laparotomía	
Rotura drenaje	1 Extracción	
H. incarcerada	1 Hernioplastia	

Tabla 14.- Reintervenciones

#### **REINGRESOS:**

Siete pacientes reingresaron (6,03%). Todos ellos recibieron tratamiento médico y fueron dados de alta tras una estancia media de 12 días (DS 5,09). Las causas de este reingreso se detallan en la Tabla 15.

MOTIVO REINGRESO		
RVG	2	
HDA	2	
Fiebre	1	
Absceso abdominal	1	
Íleo	1	

Tabla 15.- Motivo de reingreso

#### **MORTALIDAD:**

La tasa de mortalidad fue del 2,59%, 3 pacientes. Un paciente por problema neurológico no relacionado con la cirugía y dos por complicaciones quirúrgicas (tras dehiscencia y fístula pancreática).

#### 5.2. CORRELACIÓN CULTIVO BILIAR-COMPLICACIONES

Mediante análisis bivariante se estudió la posible influencia de la contaminación biliar en la aparición de complicaciones postoperatorias.

Consideradas en conjunto las complicaciones postoperatorias (mayores e infecciosas), 46 pacientes con cultivo positivo desarrollaron alguna complicación, lo que supone un 57,50% de los pacientes infectados. Entre los no infectados 16 (44,44%) desarrollaron complicaciones. A pesar de que se detectaron más complicaciones en el grupo con bilis infectada, con una diferencia de más del 13%, ésta no fue estadísticamente significativa. El valor p= 0,192.

#### **COMPLICACIONES MAYORES:**

Así mismo, se estudió la posible influencia de la contaminación biliar en el desarrollo de complicaciones mayores.

El resultado tampoco mostró diferencias significativas, de modo que 32 pacientes con cultivo de bilis positivo desarrollaron complicaciones mayores, lo que supone un 40% del total de cultivos positivos.

De los pacientes con cultivo biliar negativo, 12 desarrollaron complicaciones mayores, que representa un 33,33% del total de pacientes con cultivos negativos. El valor p fue de 0,4936.

El tratamiento empleado en los pacientes que presentaron complicaciones, tampoco mostró diferencias entre infectados y no infectados.

Los resultados se muestran en la Tabla 16

COMPLICACIONES MAYORES					
TIPO CULTIVO + CULTIVO - p					
Complicación Mayor					
Si	32 (40%)	12 (33,33)	0,4936		
No	47	24			
F.PANCREÁTICA	18 (22,5%)	5 (13,89%)	0,2819		
F. BILIAR	2 (2,5%)	-	1		
F. DIGESTIVA	1 (1,25%)	1 (2,78%)	0,5262		
RVG	8 (10%)	2 (5,56%)	0,7219		
HDA	3 (3,75%)	2 (5,56%)	0,6450		
HEMOPERITONEO	3 (3,75%)	1 (2,78%)	1		
PERITONITIS	3 (3,75%)	-	0,552		
ABSCESO	5 (6,25%)	3 (8,33%)	0,7020		
I. RESPIRATORIA	3 (3,75%)	1 (2,78%)	1		
DERRAME PLEURAL	-	1 (2,78%)	0,3103		
OCLUSIÓN INTESTINAL	1 (1,2%)	2 (5,56%)	0,227		

Tabla 16.- Complicaciones mayores

#### **COMPLICACIONES INFECCIOSAS:**

De los pacientes con cultivo biliar positivo, un 48,75% desarrollaron complicaciones infecciosas, mientras que los pacientes con cultivo negativo lo hicieron en el 41,67%, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p= 0,48).

Cuando se realizó el análisis desglosado por cada tipo de complicación infecciosa, tampoco los resultados mostraron significación estadística. Todas las complicaciones salvo la infección pulmonar, mostraron mayor frecuencia en el grupo de bilis positiva. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS				
TIPO COMPLICACIÓN	CULTIVO + (80 p)	CULTIVO - (36 p)	p Valor	
ISQ Superficial	22 (27,50 %)	10 (27,78 %)	0.9753	
32 (27,59%)				
ISQ Profunda	18 (22,50 %)	6 (16,67 %)	0,4730	
24 (20,69%)			,	
Inf. Espacio	15 (18,75 %)	5 (13,89 %)	0,5214	
20 (17,24%)		, ,	·	
Orina	3 (3,75 %)	1 (2,78 %)	1	
4 (3,45%)		_ (=), = 70)	_	
Pulmón	3 (3,75 %)	2 (5,56 %)	0,645	
5 (4,31%)	3 (3,7 3 70)	2 (3,30 70)	0,043	
Sepsis	8 (10 %)	2 (5,56 %)	0,7219	
10 (8,62%)	0 (10 /0)	2 (3,30 70)	0,7217	

Tabla 17.- Complicaciones Infecciosas

Posteriormente se dividió la muestra en tres grupos:

- .- Infectados, todos ellos con tratamiento antibiótico.
- .- No infectados que habían recibido tratamiento antibiótico postoperatorio a criterio del cirujano, basándose en las características macroscópicas de las bilis, las condiciones del paciente y particularidades del acto quirúrgico.
  - .- No infectados sin tratamiento postoperatorio.

Estos tres grupos fueron nuevamente analizados en relación al desarrollo de complicaciones infecciosas y no infecciosas. No se demostraron diferencias entre ellos en cuanto a la aparición de complicaciones infecciosas, ni mayores. Ningún parámetro (desglosadas las complicaciones), reveló diferencias significativas entre los grupos.

Aunque sin diferencias significativas, las complicaciones postoperatorias relacionadas con la cirugía, como son la fístula pancreática, biliar y la peritonitis, se desarrollaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes infectados.

## 5.3. CORRELACIÓN CULTIVO BILIAR-MORTALIDAD, REINTER-VENCIONES, REINGRESOS

La tasa de mortalidad tampoco mostró diferencias significativas entre pacientes con cultivo positivo y negativo. La mortalidad entre los infectados fue del 2,50% y del 2,78% entre los no infectados (p =1).

Igualmente, no hubo diferencias en el número de reintervenciones y reingresos entre los pacientes con y sin infección biliar. Fueron reintervenidos 7 pacientes del grupo infectado (8,75%) y 4 de los no infectados (11,11%). Reingresaron 4 pacientes de los que presentaron cultivo positivo (5%), y 3 de los pacientes con cultivo negativo (8,33%). Ver Tabla 18

	CULTIVO+	CULTIVO -	P Valor
MORTALIDAD	2 (2,5%)	1 (2,78%)	
REINTERVENCIÓN	7 (8,75%)	4 (11,11%)	>0,05
REINGRESOS	4 (5%)	3 (8,33%)	

Tabla 18.- Correlación entre Cultivo de bilis y otras variables

# 5.4. CORRELACIÓN MICROORGANISMOS BILIS-COMPLICACIÓN INFECCIOSA.

Hubo un total de 54 pacientes con complicaciones infecciosas, que representan el 46,55% del total de la serie.

De éstos pacientes con complicaciones infecciosas, 15 pacientes (27,78%), presentaron cultivos de bilis o stent negativos.

Se evaluaron exclusivamente, los pacientes que con cultivo de bilis o stent positivo desarrollaron complicaciones infecciosas postoperatorias para analizar el porcentaje de microorganismos concordantes en ambos cultivos (Cultivo de bilis intraoperatoria y cultivo de la complicación infecciosa). Tabla 19.

CULTIVO INTRAOPERATORIO		COMPLICAC	IÓN INFECCIOSA
CULTIVO +	80	SI	39
COLITYO		NO	41
CULTIVO -	36	SI	15
	NO	21	

Tabla 19.- Correleción entre la bactibilia y las complicaciones infecciosas

Fueron analizados 39 pacientes que con cultivo positivo intraoperatorio presentaron complicaciones infecciosas. Se aislaron en ellos un total de 111 microorganismos en el cultivo intraoperatorio y 73 microorganismos en las complicaciones de tipo infeccioso.

De estos 73, solo 29 microorganismos coincidían con los aislados previamente en el cultivo intraoperatorio, lo que representa el 26,13% de concordancia.

44 microorganismos fueron de nueva aparición, representa una proporción del 60,27% de microorganismos de novo. Tabla 20.

]	PACIENTES CON CULTIVO POSITIVO Y COMPLICACIÓN INFECCIOSA nº=39				
nº micro	CULTIVO INTRAOPERATORIO	COMPLICACIÓN INFECCIOSA			
croorganis	111	73	NUEVOS	44 (60,27%)	
smos		, 0	COINCIDENTES	29 (26,13%)	

Tabla 20.- Correlación microorganismos en bilis y microorganismos en complicación infecciosa

#### 5.5. CORRELACIÓN STENT-BACTIBILIA.

Se estudió la posible relación del empleo de drenaje biliar preoperatorio con el desarrollo de infección biliar.

El análisis mostró como, la colocación de drenaje preoperatorio influye de manera muy significativa en el desarrollo de bactibilia, de forma que todos los pacientes en los que se coloca dicho drenaje, independientemente del tipo, presentaron cultivos de bilis positivos. Además, la gran mayoría (81,48%), tuvieron más de un microorganismo cultivado.

En los pacientes no drenados, solamente se aislaron microorganismos en un 26,53% de los cultivos de bilis. Este resultado mostró una significación estadística elevada con un valor p<0,0001. Tabla 21.

En estos pacientes el porcentaje de cultivos polimicrobianos fue del 46,15%, el cual también mostró diferencias significativas con el grupo de stent

	TOTAL	Stent	No stent	p Valor
CULTIVO +	80 (68,97%)	100%	13 (26,53%)	0.0004
CULTIVO -	36 (31,03%)	0	36 (73,47%)	< 0,0001

Tabla 21.- Bactibilia según la presencia o no de stent

En un segundo análisis, se quiso investigar si la simple instrumentación sobre la vía biliar mediante el empleo de CPRE también mostraba esta asociación con la contaminación biliar. Se obtuvieron resultados igualmente significativos con p<0,0001. El 98,63% de pacientes en los que se realizó CPRE desarrollaron posteriormente bactibilia, siendo el 84,72% polimicrobianos.

La tasa de infección en los pacientes no sometidos a manipulación instrumental fue de 18,60%. En este caso la mayoría resultaron monomicrobianos (62,5%). Ver Tabla 22.

	TOTAL	CPRE	No CPRE	P Valor
CULTIVO +	80 (68,97%)	72 (98,63%)	8 (18,60%)	< 0,0001
CULTIVO -	36 (31,03%)	1 (1,37%)	35 (81,40%)	-,- 00 <u>-</u>

Tabla 22.- Bactibilia según la realización o no de CPRE

## 5.6. CORRELACIÓN STENT-COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

Se compararon inicialmente el grupo de stent y no stent. No hubo diferencias entre ambos grupos en las variables clínicas: sexo, edad, pérdida de peso preoperatoria, comorbilidades, Índice de Charlson y ASA. El grupo portador de stent, mostró un IMC significativamente mayor que el grupo de no stent. (p=0,04).

Cuando se analizaron las variables intraoperatorias, el grupo de stent recibió transfusión sanguínea en más ocasiones (p=0,0042) y mayor número de unidades de sangre (p=0,046), que el grupo no drenado, con diferencias estadísticamente significativas. Ver Tabla 23. El resto de variables no mostraron diferencias entre ambos grupos.

VARIABL	ES	STENT	NO STENT	pValor
IMC	<25	18 (27,27%)	22 (45,83%)	0.0402
IMC	≥25	48 (72,63%)	26 (54,17%)	0,0403
TRANSFUSIÓN	SI	24 (35,82%)	6 (12,24%)	0,0042
NªUNIDADES	<2	53 (79,10%)	47 (95,92%)	0.0005
SANGRE	≥2	14 (20,90%)	2 (4,08%)	0,0095

Tabla 23.- Diferencias entre grupos de pacientes con y sin stent

Se analizó la posible relación del stent con el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio. Un total de 67 pacientes recibieron drenaje biliar preoperatorio mediante colocación de prótesis biliar. 73 pacientes fueron sometidos mediante CPRE a abordaje endoscópico, colocándose finalmente en 58 pacientes drenaje biliar. La vía percutánea fue el procedimiento en los 9 casos restantes.

La permanencia media del stent fue de 32,44 días (rango 5-347 días). Se categorizó en dos, la variable tiempo de drenaje: aquellos pacientes con duración de 4 semanas o menos y aquellos en los que el drenaje se mantuvo por encima de 28 días.

Se analizaron las variables: CPRE, stent, tipo de stent, duración del mismo y pacientes con complicaciones relacionadas con el stent. Estas variables se relacionaron con las variables resultado: complicación infecciosa, complicación mayor, mortalidad, reintervención y reingreso.

El porcentaje de complicaciones infecciosas y complicaciones mayores consideradas de forma global, resultó muy similar entre los pacientes con y sin drenaje biliar. Tabla 24

	Complicación Infecciosa		Complicación Mayor		p Valor
	SI	No	SI	No	
STENT	31 (46,27%)	36 (53,73%)	26 (38,81%)	41 (61,19%)	>0,05
NO STENT	23 (46,94%)	26 (53,06%)	18 (36,73%)	31 (63,27%)	

Tabla 24.-Complicaciones según la presencia o no de stent

Tampoco cuando se analizaron pormenorizadamente cada una de las complicaciones infecciosas y mayores, se demostró asociación significativa con alguna de ellas. Los resultados se muestran en la Tabla 25

COMPLICACIONES INFECCIOSAS		
	<b>STENT</b> (67)	NO STENT (49)
ISQ SUPERFICIAL	19 (28,36%)	13 (26,53%)
ISQ PROFUNDA	15 (22,39%)	9 (18,37%)
I. ESPACIO	12 (17,91%)	8 (16,33%)
ORINA	2 (2,99%)	2 (4,08%)
PULMÓN	2 (2,99%)	3 (6,12%)
SEPSIS	5 (7,46%)	5 (10,20%)

p Valor >0,05.

Tabla 25.- Complicaciones infecciosas según presencia o no de stent.

La complicación mayor más frecuentemente registrada en el grupo con stent fue la fístula pancreática, en 20,9% de los pacientes con stent. En los pacientes en los cuales el drenaje se efectuó por CPRE un 24,14% desarrollaron fístula pancreática. Ningún caso de los que se colocaron vía transparietohepática presentaron esta complicación, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas, tal vez debido al escaso número de pacientes en el grupo de transparietohepático, 9 casos.

Los dos casos de fístula biliar también sucedieron en los pacientes con stent endoscópico.

Los resultados se detallan en Tabla 26.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS		
	<b>STENT</b> (67)	NO STENT (49)
F. PANCREÁTICA (B,C)	14 (20,9%)	9 (18,37%)
RVG	7 (10,45%)	3 (6,12%)
ABSCESO	4 (5,97%)	4 (8,16%)
HDA	3 (4,48%)	2 (4,08%)
HEMOPERITONEO	3 (4,48%)	1 (2,04%)
I. RESPIRATORIA	2 (2,99%)	2 (4,08%)
PERITONITIS	3 (4,48%)	-
O. INTESTINAL	1 (1,49%)	2 (4,08%)
F. BILIAR	2 (2,99%)	-
F. DIGESTIVA	-	2 (4,08%)
DERRAME PLEURAL	-	1 (2,04%)

p Valor >0,05

Tabla 26.- Complicaciones mayores según presencia o no de stent.

La realización de CPRE, el tipo de stent y la duración (>  $6 \le de 4$  semanas), del mismo, tampoco reveló influencia en el desarrollo de complicaciones, ni infecciosas, ni mayores.

Los pacientes que desarrollaron complicaciones debidas al stent tampoco mostraron mayor tasa de complicaciones postoperatorias. Tabla 27

		Complicación Infecciosa	Complicación Mayor
CPRE	Si (73)	34 (46,58%)	28 (38,36%)
GI KE	No(43)	20 (46,51%)	16 (37,21%)
Tipo	Endosc (58)	26 (44,83%)	25 (43,10%)
Tipo	ТРН (9)	5 (55,56%)	1 (11,11%)
Duración	≤ 4s	22 (46,81%)	21 (44,68%)
semanas	> 4s	8 (42,11%)	5 (26,32%)
Stent	Si (8)	5 (62,5%)	2 (25%)
complicado	No (65)	29 (44,62%)	26 (40%)

p Valor > 0.05

Tabla 27.- Correlación complicaciones postoperatorias y otras variables

La estancia media fue similar en ambos grupos. La mortalidad, las reintervenciones y los reingresos, tampoco mostraron diferencias estadísticas entre los pacientes con y sin stent. Tabla 28.

Aquellos pacientes en los que se realizó drenaje por CPRE tuvieron un 8,62% de reintervenciones y 6,9% de reingresos, mientras que no hubo ninguna de estas complicaciones entre los 9 pacientes con drenaje transperietohepático.

	Mortalidad	Reintervención	Reingreso	p Valor
STENT (67)	1(1,49%)	5 (7,46%)	4 (5,97%)	>0,05
NO STENT (49)	2 (4,08%)	6 (12,24%)	3 (6,12%)	

Tabla 28.- Correlación stent y no stent con otras variables

De igual manera, tampoco hubo diferencias significativas en la modalidad de tratamiento de las complicaciones (médico, radiológico o quirúrgico), en función de la existencia o no de drenaje biliar. No obstante, los pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias y portaban stent con duración mayor de 4 semanas, requirieron significativamente más tratamiento de tipo quirúrgico o radiológico intervencionista, p= 0,0167.

#### 5.7. FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD.

Para poder identificar posibles factores de riesgo de morbimortalidad en los pacientes con tumores periampulares intervenidos se estudiaron diferentes variables:

- 1.- Clínicas: Sexo, edad, comorbilidades, Índ. de Charlson, IMC, pérdida peso y ASA.
- 2.- <u>Analíticas:</u> BR, GPT, Fosfatasa alcalina, I. protrombina, albúmina, leucocitos y creatinina. Analizando valores en rango normal y no normal.
- 3.- *Intraoperatorias:* Duración intervención, procedimiento quirúrgico realizado, transfusión y unidades de sangre, pérdida hemática estimada.

#### 4.- Índice NNIS

#### 5.- *Estancias:* Preoperatoria y en UCI.

No se demostró asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas. Por lo que no se identificaron factores de riesgo de complicaciones en esta cohorte de pacientes.

Se analizó el Índice NNIS<sup>240</sup>, en los pacientes que presentaron ISQ. Los valores NNIS obtenidos en la serie no se correlacionaron con los establecidos por los CDC, mostrando valores más elevados en las categorías 1 y 2. Los valores para las puntuaciones 0 y 3 son inferiores. Tabla 29.

NNIS	Nº pacientes	%
0 puntos	1	0,86%
1 puntos	8	6,9%
2 puntos	14	12.07%
3 puntos	9	7.76%

Tabla 29.- Índice NNIS

### 5.8. MICROBIOLOGÍA QUIRÚRGICA

Se caracterizaron los resultados microbiológicos obtenidos en los cultivos de bilis y stent intraoperatorios.

De los 116 pacientes estudiados, 36 pacientes no mostraron bactibilia, y los 80 restantes presentaron cultivos de bilis positivos, lo que indica una alta tasa global, 68,97%, de colonización biliar. En estos 80 pacientes se aislaron un total de 219 microorganismos. En 16 de los cultivos se obtuvo un solo microorganismo (20%), y los 64 cultivos de bilis restantes fueron polimicrobianos (80%).

La distribución por orden de frecuencias correspondió a: *Enterococo* spp. 47,5%, *Klebsiella* spp. 46,25%, *E.coli* 33,75%, hongos 28,75% y anaerobios 18,75% de los pacientes (ver detalles en Tabla 30). En la misma, se detalla por un lado el número de microorganismos en valores absolutos y entre paréntesis el porcentaje de enfermos a los que corresponden.

De los pacientes portadores de stent, 67 pacientes, se remitieron para cultivo 54 prótesis. El 100% de las mismas resultaron positivas. Se aislaron un total de 141 microorganismos. La gran mayoría mostró cultivos polimicrobianos (81,48%).

Por orden de frecuencia en los pacientes con stent se aislaron: *Enterococo* spp. 57,40%, *Klebsiella* spp. 50%, hongos 35,19%, *Enterobacter cloacae* 31,48% y *E.coli* 27,78% de los pacientes.

Todas las cepas microbianas obtenidos en bilis aparecieron también en los cultivos de las prótesis biliares. En cambio, en los cultivos biliares se obtuvieron microorganismos que no fueron aislados en el stent. Estos aislamientos correspondieron a: Stafilococcus hominis, Gemella morbilloum, Streptococus agalactie, Enterococcus gallinarum, Peptoestreptococcus anaerobius, E. bovis, Veillonella, y Clostridium fallax.

Destaca el escaso aislamiento de anaerobios en los cultivos de las prótesis, solo tres pacientes con cultivos positivos a *Clostridium perfringens*. Esta eventualidad

posiblemente sea debida al transporte y procesamiento del stent en condiciones no adecuados para el cultivo de anaerobios.

MICROORGANISMOS	BILIS	STENT
Nº Total	219	141
Cocos + Aerobios	57	38
Enterococcus spp. E.faecalis E. faecium Otros Streptococcus spp. Otros	40 (47,5%) 24 (30%) 14 (17,5%) 2 14 (17,5%) 3	32 (57,4%) 20 (37%) 11 (20,37%) 1 5 (2,26%)
Bacilos - Aerobios	123	83
Klebsiella spp. K. pneumoniae K. oxytoca K. ozenae E.coli E. cloacae Citrobacter Otros	38 (46,25%) 19 (23,75%) 1 BLEE 18 (22,5%) 1 27 (33,75%) 2 BLEE 26 (32,5%) 12 (15%) 21	28 (50%) 13 (24,07%) 15 (27,78%) 15 (27,78%) 2 BLEE 17 (31,48%) 6 (11,1%) 14
Anaerobios	15 (18,75%)	3 (5,5%)
Clostridium spp. Otros	8 (10%) 7	3 (5,5%)
Hongos: Candida	24 (28,75%)	20 (35,19%)
C. albicans C. glabrata C. parapsilosis	22 (27,5%) 1 (1,25%) 1 (1,25%)	18 (33,33%) 2 (3,7%) -

Tabla 30.- Aislamientos microbiológicos en bilis y en stent

En los pacientes 49 pacientes que no fueron sometidos a drenaje, se aislaron cultivos mayoritariamente negativos, 73,47%. Trece pacientes presentaron microorganismos en bilis, lo que supone un 26,53%, distribuyéndose casi por igual los monomicrobianos, 53,84% y los polimicrobianos, 46,15%. Solo se aislaron 24 microorganismos, correspondiendo por orden de frecuencia a: *E.coli, Klebsiella* spp., y *Enterococcus* spp.

En el caso de los 43 pacientes sin manipulación biliar, solo 8 pacientes, 18,6%, presentaron cultivos positivos. En este caso los cultivos que predominaron fueron los monomicrobianos en el 62,5%. Tan solo se aislaron 13 microorganismos. *E.coli, Enterococcus* spp. *y Clostridium* fueron las cepas detectadas por orden de frecuencia.

### 5.9. COHORTE DE PACIENTES SERIE PREVIA. AÑOS 2005-07

#### **5.9.1. DESCRIPTIVA GENERAL**

Se registraron de forma retrospectiva los resultados en 31 pacientes intervenidos en el período comprendido de enero 2005 a mayo 2007 (29 meses). En la tabla 31 se muestra el análisis descriptivo de este conjunto de pacientes.

SERIE 2005-2007		
	TOTAL 31 pacientes	
Edad	71 (44-83) DS 9,56	
<b>Sexo</b> Mujer Hombre	16 (51,61%) 15 (48,39%)	
Tiempo evolución (días)	92 (DS 99,91)	
Pérdida Peso	1,83 (0-12) DS 4,12	
I. Charlson ≤2 3-4 ≥ 5	19 (61,3%) 7 (22,58%) 5 (16,13%)	
IMC	26,45 (DS 3,53)	
<b>CPRE</b> Si No	23 (74,19%) 8 ( 25,81%)	
<b>Stent</b> Si No	21 (67,74%) 10 (32,26%)	
<b>ASA</b> I II III	2 (6,45%) 10 (32,26%) 19 (61,3%)	

Tabla 31.- Descripción de la serie retrospectiva

La distribución de diagnósticos se muestra en la Tabla 32.

DIAGNÓSTICOS		
Adc. ductal páncreas	11 (35,49%)	
Adc. Ampolla	9 (29,03%)	
Colangiocarcinoma	5 (16,13%)	
Otros	6 (19,35%)	

Tabla 32.- Diagnósticos clínicos serie retrospectiva

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron en todos los casos duodenopancreatectomía cefálica. La reconstrucción fue tipo Child en 18 casos y preservación pilórica el los 13 restantes.

La duración media de la cirugía fue de 286 min. (DS 45,62). La pérdida de sangre fue de 670 ml (DS 314,30). Los pacientes permanecieron en UCI 3,5 días por término medio (DS 3,52).

#### 5.9.2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

#### *5.9.2.1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS*

En más de la mitad de pacientes se registraron complicaciones infecciosas. La distribución detallada se muestra en la Tabla 33.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS		
	TOTAL 31pacientes	
Nº complicaciones infecciosas	17 (54,84%)	
ISQ sup	7 (22,58%)	
ISQ profunda	6 (19,35%)	
I. espacio	7 (22,58%)	
Catéter	10 (32,26%)	
Orina	3 (9,68%)	
Sepsis	3 (9,68%)	
Pulmonar	2 (6,45%)	

Tabla 33.- Complicaciones infecciosas

#### 5.9.2.2. COMPLICACIONES MAYORES

La tasa de complicaciones mayores fue del 53,33%. El mayor porcentaje correspondió al de la fístula pancreática. En la Tabla 34.

De los 16 pacientes con complicaciones mayores, se reintervinieron 4, que representa un 25%. Todas los casos reintervenidos fueron debidos a fístula pancreática. En 3 casos se efectuó laparotomía y drenajes y en uno laparotomía y sutura de la dehiscencia anastomótica. Los 12 pacientes restantes recibieron tratamiento médico.

COMPLICACIONES MAYORES			
	<b>TOTAL</b> 31pacientes		
Nº complicaciones mayores	16 (53,33%)		
Fístula Pancreática	8 (25,81%)		
RVG	5 (16,13%)		
Insuf. renal	3 (9,68%)		
HDA	2 (6,45%)		
Absceso	1 (3,23%)		
Hemoperitoneo	1 (3,23%)		
Fístula Biliar	1 (3,23%)		
Insuf. resp.	1 (3,23%)		
Insuf. cardiaca	1 (3,23%)		

Tabla 34.- Complicaciones mayores

#### **5.9.3. ESTANCIAS Y REINTERVENCIONES**

La estancia media postoperatoria fue de 23 días (DS 11,66). Todos los pacientes, salvo dos, ingresaron días antes de la intervención quirúrgica. La estancia preoperatoria media de estos pacientes fue de 4,5 días (DS 7,66).

La estancia media global se situó en 27 días (DS 18,06). En la Tabla 35.

ESTANCIAS		
Días Preoperatorio	4,48 DE 7,66 (1-34)	
Días Postoperatorio	23 DE 16,66 (11-100)	
Estancia global	26,96 DE 18,06 (12-101)	
REINTERVENCIÓN	4 (12,90%)	
MORTALIDAD	2 (6,45%)	
REINGRESOS	1 (3,23%)	

Tabla 35.- Estancias, reintervenciones, mortalidad y reingresos

#### 5.9.4. REINGRESOS

Solo un paciente reingresó debido a un cuadro de peritonitis por dehiscencia anastomótica, que requirió intervención quirúrgica. En la Tabla 35.

#### 5.9.5. MORTALIDAD

Dos pacientes (6,45%), fallecieron. Un caso por insuficiencia cardíaca congestiva y otro por fístula pancreática. En la Tabla 35.

## 5.10. CORRELACIÓN COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS-OTROS FACTORES.

Las complicaciones postoperatorias se analizaron para ver su influencia en la mortalidad, reintervención y estancias hospitalarias.

Considerando de forma conjunta, las complicaciones infecciosas y mayores, no se demostró una asociación estadísticamente significativa en relación a la mortalidad. No obstante, cuando se analizó las complicaciones mayores en relación a la mortalidad se obtuvo un valor p=0,052, cercana a la significación estadística. Los tres pacientes fallecidos tuvieron complicaciones mayores: dos de ellos, fístulas pancreáticas que obligaron a reintervención y el tercero insuficiencia respiratoria. Ver Tabla 36.

MORTALIDAD		p valor		
COMPLICACIONES	Si	3 (4,84%)	>0.05	
GLOBALES	No	-	>0,05	
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	Si	3 (5,56%)	>0,05	
	No	-	20,03	
COMPLICACIONES	Si	3 (6,82%)	0,052	
MAYORES	No	-	0,032	

Tabla 36.- Correlación entre complicaciones y mortalidad

La reintervención sí mostró estar asociada de forma significativa, a la presencia de complicaciones postoperatorias con un valor de p=0,0011. Analizando por separado las complicaciones infecciosas y mayores, también se demostró asociación significativa. Ver la Tabla 37.

REINTERVENCIÓN			p valor
COMPLICACIÓNES	Si	11(17,74%)	0,0001
GLOBALES	No	-	0,0001
COMPLICACIONES	Si	9 (16,67%)	0,0137
INFECCIOSAS	No	2 (3,23%)	0,0137
COMPLICACIONES	Si	10 (22,73%)	0,0001
MAYORES	No	1 (1,39%)	0,0001

Tabla 37.- Correlación entre complicaciones y reintervención

Cuando se correlacionaron las complicaciones mayores e infecciosas entre sí, se demostró una relación significativa entre ambas, de forma que el presentar una complicación mayor estaba asociada significativamente, al desarrollo de complicación infecciosa (p< 0,001).

Por último, la estancia postoperatoria también se prolongó de forma significativa en los pacientes con complicaciones. La estancia media entre los pacientes con complicaciones fue de 26 días (DS 12,71). Mientras que en los no complicados fue de 12,19 días (DS 2,88). p< 0,0001.

Analizadas de forma separada, tanto las complicaciones infecciosas como las mayores alargaron de forma significativa la estancia de los pacientes.

Los resultados se detallan en la Tabla 38.

ESTANCIA POSTO	PERATORIA	MEDIA(días)	(DE)	p Valor
COMPLICACIONES	Si	26	12,71	
GLOBALES	No	12	2,88	
COMPLICACIONES	Si	27	13,11	0,0001
INFECCIOSAS	No	13	4,47	ŕ
COMPLICACIONES	Si	29	13,48	
MAYORES	No	14	5,14	

Tabla 38.- Correlación entre complicaciones y estancias

## **DISCUSIÓN**

#### 6. DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de los procesos tumorales de la región periampular constituye un verdadero desafío quirúrgico, debido a la dificultad técnica que este área anatómica comporta.

El abordaje y manejo multidisciplinar de los pacientes ha evolucionado enormemente en los últimos años, lo que ha permitido conseguir una reducción notable de las tasas de mortalidad, incluso por debajo del 5% en las mejores series. No ha sucedido lo mismo en cuanto a los índices de morbilidad que, a día de hoy se mantienen en cifras elevadas, alrededor del 40-50%, o incluso mayores<sup>2,16-20</sup>.

Las consecuencias derivadas de las complicaciones tras resecciones pancreáticas, presentan enorme relevancia y suponen una carga sociosanitaria que afecta a los pacientes, las familias, los profesionales y las instituciones, con repercusiones clínicas y económicas muy significativas. Esto queda reflejado en estancias hospitalarias prolongadas, necesidad de servicios de apoyo (rehabilitación, atención domiciliaria,...), readmisiones frecuentes, retraso en el inicio de terapias adyuvantes, reanudación tardía de las actividades habituales y laborales, o consecuencias mucho más transcendentales como es, un relativo incremento de la mortalidad postoperatoria.

La enorme complejidad que lleva asociada este tipo de patología exige esfuerzos desde numerosas áreas asistenciales con el fin de identificar los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones perioperatorias, y de esta manera tratar de aminorar sus severas consecuencias.

Nuestro estudio trata de analizar, a través de una cohorte de pacientes afectos de este tipo de patología, los factores de riesgo de morbimortalidad. Para ello, se han examinado diferentes aspectos, algunos de índole general y otros específicos de este tipo de paciente así como sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Por una parte los pacientes intervenidos muestran a menudo características comunes como avanzada edad y graves comorbilidades (desnutrición, obesidad,

ictericia, diabetes, alcohol, tabaquismo, etc.), las cuales por sí solas, pueden contribuir al desarrollo de complicaciones.

En segundo lugar, los procedimientos quirúrgicos en sí mismos, suponen una de las modalidades más complejas técnicamente dentro de la cirugía abdominal. No solo se trata de intervenciones muy laboriosas, sino que además, asocian disecciones amplias, vertido de fluidos en el campo operatorio, exposición a microorganismos por apertura del tracto biliar y gastrointestinal, posibles pérdidas hemáticas, además de incluir anastomosis con alto riesgo de dehiscencia, etc., que originan en el paciente una alta tasa de morbilidad.

En tercer lugar, la instrumentación biliar a la que con frecuencia se ven sometidos los pacientes por la asociación de ictericia grave, representa también una peculiaridad en los mismos, y conlleva implícito un incremento en las complicaciones postoperatorias.

En este sentido, cada una de estas variables, son circunstancias que contribuyen, probablemente de forma significativa, al desarrollo e incremento de las infecciones perioperatorias severas que ensombrecen el futuro de los enfermos intervenidos.

Son numerosos los estudios, muchas veces contradictorios, que se detallan en la revisión bibliográfica que hemos realizado, con respecto al empleo de drenajes biliares. Siendo de reseñar que, si bien la mayor parte de los mismos se inclinan hacia la recomendación de evitar el empleo de estos drenajes, paradójicamente a día de hoy, su empleo no ha disminuido.

En la actualidad se admite que pacientes con hiperbilirrubinemia sintomática, con síntomas de colangitis, los que se presentan con ictericia obstructiva e insuficiencia renal, coagulopatía grave, o profunda desnutrición deberían someterse antes de la intervención a drenaje biliar debido a las consecuencias fatales que estas alteraciones pueden acarrear en el curso postquirúrgico.

De igual manera, el prurito intratable, podría ser una indicación relativa para el drenaje biliar. También cuando la estadificación y la intervención quirúrgica no se

puedan efectuar en unos plazos adecuados y exista una previsible demora en el tratamiento, la realización de drenaje biliar estaría igualmente justificada.

Finalmente, los pacientes con obstrucción biliar en los que se deba emplear terapia neoadyuvante, deberían también ser considerados para drenaje biliar previo a la cirugía, en primer lugar para aliviar los síntomas asociados a la ictericia durante el período preoperatorio y en segundo lugar para evitar los efectos adversos sobre el metabolismo de los quimioterápicos, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones durante la terapia es significativo<sup>148</sup>.

Sin embargo, actualmente son muchos los pacientes que sin presentar ninguna de estar particularidades, se someten a drenaje preoperatorio en ausencia de cualquiera de las anteriores indicaciones.

Además de todas estas consideraciones, otra variable de interés en este conjunto de pacientes complejos, lo constituye la bactibilia. La bactibilia es una condición clínica que a pesar de ser conocida y discutida<sup>110,118,184,185</sup>, se considera que actualmente aun no ha despertado en el clínico suficiente interés en los estudios sobre cirugía pancreatobiliar.

La obtención de cultivos biliares intraoperatorios durante una DPC u otros procedimientos de cirugía pancreatobiliar no resulta una práctica rutinaria a pesar de existir un alto riesgo de bactibilia, especialmente en pacientes con instrumentación o drenaje biliar previo a la intervención.

El determinar los factores que directamente pudiesen estar relacionados con la presencia de bactibilia, así como las características y peculiaridades de la misma, son sin duda eventos de indiscutible trascendencia en la reducción de la morbilidad. Por otro lado analizar además, si la presencia de microorganismos en la bilis del paciente intervenido pudiera llevar asociado ó no un incremento en las infecciones postoperatorias, permitiría implementar medidas preventivas y estrategias terapeúticas para evitar, reducir y controlar de manera más efectiva la aparición de esa tasa muy elevada de complicaciones postquirúrgicas.

Los aspectos principales de nuestro estudio han sido orientados esencialmente a tratar de establecer la eventual relación entre la presencia de microorganismos en estos pacientes y sus consecuencias nosológicas tras la cirugía.

A lo largo de esta discusión realizaremos el análisis crítico de nuestros resultados, cotejándolos con otros grupos de estudio.

Así, en primer lugar confrontaremos las variables resultado: complicaciones postoperatorias, reintervenciones, reingresos y mortalidad, con las publicadas en la bibliografía revisada.

En segundo lugar, discutiremos los resultados obtenidos en respuesta a los objetivos principal y secundarios.

## 6.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RESULTADO: COMPLICACIONES MAYORES, COMPLICACIONES INFECCIOSAS, REINTERVENCIÓN, REINGRESO Y MORTALIDAD

Como previamente se ha comentado, el tratamiento de los tumores periampulares ha experimentado en las últimas décadas notables progresos que se han traducido en un descenso significativo en la tasa de mortalidad.

Las cifras consideradas dentro de los estándares de calidad son inferiores al 10% para la DPC o incluso menores, en algunos centros de referencia<sup>9-11</sup>. Todo ello es fruto de una indudable dedicación y una formación especializada de los cirujanos, unido a un enfoque multidisciplinar desde la creación de unidades funcionales o Comités de Tumores.

La cirugía, sin duda alguna sigue siendo el pilar fundamental en el tratamiento y la resección es la única opción que permite alcanzar supervivencias a largo plazo en los pacientes. Las prácticas quirúrgicas llevadas a cabo para el tratamiento de los tumores periampulares constituyen unas de las más exigentes desde el punto de vista técnico y están asociadas a una elevada morbilidad, que no se ha conseguido reducir y que condiciona a menudo estancias prolongadas, un incremento del gasto sanitario y lo que sin duda resulta más grave, puede obligar a reintervenciones que comprometan el pronóstico vital de los pacientes.

Actualmente la DPC considerada como la cirugía más idónea en el tratamiento de esta patología, sigue presentando en nuestros días cifras de morbilidad por encima del 50%  $^{9,109,159,258,266}$ .

Ante el número elevado de variables, que directa o indirectamente tienen relación con el porvenir del paciente sujeto a este tipo de cirugía, entendemos que el manejo clínico preoperatorio resulta crucial para disminuir las complicaciones tras la cirugía. En este sentido la correcta selección de pacientes, la valoración de la situación nutricional, la mejoría de su función renal y cardiovascular, deterioradas en ocasiones en presencia

de ictericia, redundará en mejorar los resultados.

En otros casos, la morbimortalidad está directamente relacionada con la técnica quirúrgica. Los esfuerzos en esta dirección, están íntimamente ligados a una formación especializada de los cirujanos además de la incorporación de aspectos novedosos y mejora de la técnica quirúrgica así como al manejo perioperatorio adecuado. Publicaciones recientes han subrayado la importancia de lo que denominan como factor volumen cirujano/hospital, en este tipo de cirugía. El número de pacientes anuales de cada cirujano u hospital es un parámetro importante de la experiencia y especialización, de modo que se registran mejores resultados a corto y largo plazo en los casos de alto volumen de los mismos<sup>9,11,12,267</sup>. Aunque resulta difícil establecer una cifra de pacientes/año para cumplir esta relación algunos establecen el volumen mínimo en 11 procedimientos de resecciones pancreáticas por año para el hospital<sup>15</sup>, otros lo aumentan hasta 20 cirugías/año<sup>268,269</sup>.

Nuestra Unidad de Cirugía HBP cumple con esos requerimientos ya que efectúa una media de 15-20 resecciones pancreáticas mayores/año. El manejo de los pacientes y sus complicaciones se lleva a cabo desde unidades multidisciplinares donde participan de una manera integrada y coordinada cirujanos, radiólogos, endoscopistas y anestesistas.

En nuestra experiencia, los resultados en referencia a la mortalidad perioperatoria de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, permanecen dentro de los estándares comunicados en la literatura. La tasa de mortalidad de la serie fue del 2,6%. Dos pacientes fallecieron debido a causas directamente relacionadas con la cirugía, dehiscencia anastomótica pancreatoyeyunal. Hay que detallar que una de las muertes tuvo lugar por un problema neurológico no relacionado con la intervención quirúrgica, que acaeció en una mujer de 80 años y que le ocasionó un cuadro de insuficiencia respiratoria.

Las cifras de mortalidad publicadas en las amplias series de autores nacionales oscilan entre el 4-13%  $^{2,9,21,22,95,270}$ .

Un extenso estudio observacional publicado por McPhee, analizó más de 39000 resecciones por tumores pancreáticos y demostró que la mortalidad hospitalaria se correlacionaba de forma inversa con el volumen quirúrgico; en este sentido, los centros con un alto volumen de enfermos (>18 resecciones/año), tuvieron una mortalidad del 2,4% frente al 9,2% para el grupo de bajo volumen (<5 resecciones/año). Tras el análisis multivariable, el volumen quirúrgico anual, se mantuvo fuertemente asociado con la mortalidad hospitalaria, los centros de bajo volumen tenían un odds ratio de muerte de 3,3 en comparación con los centros de alto volumen<sup>11</sup>.

En este mismo sentido, Targarona en nuestro país, también presenta diferencias muy significativas entre centros de alto y bajo volumen<sup>9</sup>.

Por lo que respecta a la morbilidad postquirúgica, en nuestro trabajo hemos recogido y diferenciado de manera específica los diversos tipos de complicaciones posoperatorias que frecuentemente aparecen en los pacientes intervenidos por este tipo de patología y hemos registrado tanto las de tipo infeccioso como las complicaciones relacionadas con la cirugía.

Son numerosas las publicaciones que centran sus estudios, exclusivamente, en el análisis de la morbilidad quirúrgica, circunstancia que consideramos distorsiona significativamente los resultados. Otros estudios engloban en el término "complicaciones generales" tanto las de índole médico como quirúrgico, sin específicar con detalle cada una de ellas<sup>270</sup>.

En nuestra opinión, entendemos que debe tenerse en cuenta, que las complicaciones de índole infecciosa constituyen unas de las más frecuentes dentro de la cirugía pancreatobiliar mayor. En la serie sometida a estudio, de hecho, son las más frecuentes por encima de las quirúrgicas, representando el 46,6%.

En este sentido, el estudio de Cortes y cols., que analiza tumores periampulares en un diseño de casos-controles, evidencia cifras globales de complicaciones infecciosas igualmente elevadas, 49%<sup>150</sup>.

La complicación infecciosa más frecuente en nuestra serie, fue la infección del sitio quirúrgico que engloba la de la herida quirúrgica propiamente dicha, tanto superficial como profunda, y la órgano-cavitaria. Se registraron cifras del 27,6%, 20,7% y 17,2% respectivamente. Nuestros resultados son similares a los referidos por otros grupos de investigación a nivel nacional que recogen tasas de infección muy variables, entre 7 y 35%<sup>2,9,21,271</sup>. En la bibliografía internacional, sin embargo, se citan tasas menores de infección. En cualquier caso, debemos subrayar que los registros de estas complicaciones se efectuaron hasta los 30 días postoperatorios y dado que fundamentalmente el estudio hace hincapié en el aspecto microbiológico de la serie, fuimos muy minuciosos en su investigación. Por otra parte se ha desglosado cada una de las ISQ, de tal forma que no se han analizado globalmente, en cuyo caso la tasa de infección hubiera sido inferior dado que existen pacientes que presentaban más de una modalidad de ISQ. No debemos olvidar que el registro de las complicaciones postoperatorias se ha efectuado en numerosas ocasiones a través de series de casos retrospectivos. Estos métodos están sujetos al sesgo de selección y se ha demostrado que generalmente, dan lugar a una estimación a la baja<sup>272</sup>.

Trabajos realizados en nuestro país mencionan la importancia de seguimiento a largo plazo, subrayando tasas nada despreciables de infecciones detectadas ya en el domicilio del paciente que no siempre se contabilizan en los estudios sobre infección nosocomial<sup>273</sup>.

Por otro lado, muchas publicaciones, no definen rigurosamente la ISQ por lo que su incidencia igualmente, puede estar infravalorada. El establecer conceptualmete lo que se entiende por una determinada complicación antes del estudio, es esencial en orden a la posterior interpretación de los resultados.

Otros estudios recogidos en la bibliografía manejada, emplean definiciones particulares no aceptadas en consensos, estableciendo unos resultados bajos en dicha complicación, pero no acordes con la realidad. Es el caso de Su y cols., que analizan 101 pacientes sometidos a DPC, las complicaciones infecciosas alcanzan en su estudio cifras del 55%. Cuando presentan los resultados pormenorizadamente enuncian la infección de herida, infección intraabdominal e infección de drenaje abdominal, con cifras del 8,

18 y 26%<sup>274</sup>. Estos términos quedan englobados dentro del concepto actual de ISQ. Por tanto la falta de uniformidad de criterios y terminología consensuada puede llevar a confusión. Sin embargo, trabajos recientes y amplios sobre resecciones hepatobiliares detallan tasas elevadas superiores al 25% para la ISQ<sup>185</sup>.

El resto de complicaciones infecciosas en nuestro estudio correspondieron a: sepsis (8,6%), infección pulmonar (4,3%), e infección de orina (3,4%). Tomando en consideración la variabilidad de las cifras aportadas en la literatura sobre estos aspectos, los resultados de nuestra serie se encuentran dentro de los estándares aceptados<sup>23,150,185</sup>.

En segundo lugar se analizaron las complicaciones mayores postoperatorias que alcanzaron el 38,8%. La más frecuente fue la fístula pancreática clínicamente significativa, es decir tipos B y C de la clasificación del ISGPF<sup>256</sup>. La tasa de fístula pancreática en nuestra experiencia, fue de 19,8%. Esta cifra resulta algo más elevada al compararse con las publicaciones más extensas de nuestro entorno, las cuales notifican cifras en torno al 10%<sup>21,22,271</sup>. En cualquier caso, es preciso señalar que estas tasas corresponden posiblemente a los grupos de investigación con mayor experiencia y nivel llevados a cabo en nuestro país.

Trabajos muy rigurosos, como es el caso de Targarona, que analiza los resultados en una serie de pacientes intervenidos por una variedad de cirujanos, obtiene tasas de fístula pancreática que alcanzan valores hasta el 41%9. Igualmente, publicaciones internacionales presentan cifras similares a las nuestras en torno al 18-20% <sup>275-277</sup>, o superiores, hasta del 48%<sup>274,278-281</sup>. Por todas estas razones, consideramos que el empleo de definiciones de consenso facilitarían la comparación científica de las series. Una reciente revisión sistemática sobre cirugía pancreática mostró que las tasas medias de FPPO no fueron sustancialmente diferentes entre los estudios prospectivos y retrospectivos, llegando al 28,6% y 21,9% respectivamente<sup>282</sup>.

A lo largo de numerosos trabajos de investigación y publicaciones se han valorado diferentes factores que pueden favorecer el desarrollo de FPPO. Así, el fracaso en la anastomosis pancreatoyeyunal puede deberse a condiciones clínicas y generales del

paciente (edad avanzada, ictericia, diabetes, obesidad, etc.), a circunstancias quirúrgicas (intervenciones prolongadas con importante pérdida hemática), a características del remanente pancreático (diámetro inferior a 3 mm y textura blanda) <sup>255,258,278,283-286</sup>, y por último también, a la experiencia del cirujano y la técnica de reconstrucción empleada<sup>287</sup>.

Todas ellas son variables de gran importancia en la aparición de esta complicación. Sobre algunas de ellas el cirujano no puede actuar, sin embargo por lo que respecta a la técnica y modalidad de reconstrucción si bién, no existe una técnica de reconstrucción pancreática que haya sido aceptada universalmente, nosotros empleamos tal como recomiendan otros autores<sup>257</sup>, la pancreaticoyeyunostomía en pacientes con parénquima pancreático duro y la pancreaticogastrostomía en pacientes con páncreas blando y con un conducto pancreático de un diámetro inferior a 3 mm, los cuales presentan un riesgo elevado de fracaso de la anastomosis pancreaticoentérica. Sin embargo, estas particularidades de manejo quirúrgico tampoco han influido en el desarrollo de dicha eventualidad complicativa<sup>288,289</sup>.

Debemos subrayar la importancia de este tipo de complicación, que en nuestra serie fue el principal motivo de reintervención quirúrgica, 26% de los pacientes que presentaron fístula pancreática precisaron una nueva intervención y que, por otro lado, constituyó la causa de mortalidad en dos de los tres pacientes fallecidos.

Como se apunta en revisiones clásicas, la fístula pancreática es, en muchos casos, directamente responsable de las muertes postoperatorias de los pacientes<sup>137</sup>. Y en algunas circunstancias no solo incrementa la mortalidad, sino que también eleva las tasas de reintervención y por consiguiente la estancia hospitalaria<sup>285</sup>.

A la fístula pancreática, le sigue en frecuencia el RVG, con una incidencia del 8,6% en nuestra serie, similar a otros hospitales de nuestro país<sup>22,95</sup>. Las cifras registradas en la literatura respecto a esta complicación son muy variables, entre el 5-75%<sup>257</sup>. Tal circunstancia posiblemente obedezca a que durante tiempo no ha existido uniformidad de criterio en relación al concepto y definición de RVG. En su génesis, se han implicado numerosos factores como la ausencia de motilina por extirpación duodenal, el tipo de

resección (Whipple clásico o preservación pilórica), el tipo de reconstrucción (Billroth I vs. II, ante o retrocólica)<sup>64</sup>, o lo que resulta de mayor trascendencia e interés clínico que, muchas veces, puede ser causado por complicaciones intraabdominales, siendo la fístula pancreática la más frecuente<sup>290,291</sup>.

Últimamente se han publicado trabajos que muestran una reducida incidencia empleando los programas de rehabilitación multimodal o "fast-track". Un estudio reciente del grupo de DiCarlo detecta RVG en el 14% de los pacientes incluidos en un protocolo de "fast-track" frente al 24% de su serie histórica<sup>292</sup>. En el estudio conjunto del Hospital Universitario Carlos Haya y la Clínica Universitaria de Navarra también se comunican tasas bajas, del 2,4% aplicando programas de "fast-track". A diferencia de nuestro trabajo, estos autores efectúan la reconstrucción digestiva mediante doble asa, con un asa defuncionalizada para las anastomosis pancreática y biliar. En su protocolo además, administraban de forma sistemática fármacos procinéticos y análogos de la somatostatina<sup>271</sup>. En nuestro caso, solo empleamos dichos fármacos como medida terapeútica cuando evidenciamos la existencia de esta complicación (RVG) y por otro lado, la reconstrucción la efectuamos mediante una única asa intestinal.

La reconstrucción antecólica es la empleada rutinariamente por nosotros, en dos estudios randomizados se demostró que este tipo de reconstrucción era un factor que disminuyó la incidencia de RVG y que por lo tanto puede haber contribuído a nuestros buenos resultados<sup>293,294</sup>. No obstante existen otras publicaciones que no encuentran diferencias significativas según la vía de reconstrucción empleada<sup>295,296</sup>.

En nuestro estudio más de la mitad de casos de RVG (seis pacientes), se asociaron a fístula postoperatorias. Hay autores que apuntan a la FPPO como factor de riesgo significativo en su origen<sup>282</sup>.

Por último, reseñar que esta complicación, aunque no compromete el pronóstico vital de los pacientes, sí puede alargar la estancia hospitalaria y originar reingresos. En nuestra experiencia, de los siete pacientes que reingresaron, dos fueron debidos a esta complicación.

En la bibliografía revisada, la HPP presenta una frecuencia de entre el 5 y el 16%<sup>65</sup>, y su importancia, esencialmente reside en que asocia una mortalidad elevada<sup>259,260</sup>, por lo que representa una de las más graves dentro del grupo de las complicaciones. Según el documento del ISGPS se clasifica en base a su localización (intraluminal o intraabdominal), su presentación (precoz o tardía) y el impacto clínico de la misma<sup>261</sup>. La tardía tiene peor pronóstico y esta relacionada en un alto porcentaje de los casos con la presencia de una fístula pancreática o un proceso séptico local. Aunque pueden existir otras circunstancias que predisponen a la misma<sup>259</sup>.

Las cifras de esta complicación en nuestro medio oscilan entre el 4-8,5%<sup>2,21,22,270</sup>. En una revisión sistemática reciente la media fue en torno al 6%<sup>282</sup>. En nuestra serie nueve pacientes, presentaron HPP, cinco en forma de HDA, y cuatro casos como hemoperitoneo, tres de estos últimos estuvieron asociados a FPPO y precisaron medidas intervencionistas para su control. Dos pacientes fueron operados y otro fue tratado mediante embolización por parte del servicio de radiología intervencionista. Un paciente finalmente falleció. Esto evidencia la trascendencia de esta complicación.

El absceso intraabdominal se produjo en ocho pacientes (6,9%). Cuatro casos estuvieron relacionados con el establecimiento de una FPPO. Otros autores presentan cifras algo superiores (12,2-15,3%)<sup>22,270</sup>, en este tipo de complicación. En tres pacientes el tratamiento antibiótico permitió la resolución del mismo y en cinco fue necesario el drenaje mediante radiología intervencionista.

Registramos como complicación independiente tres cuadros de peritonitis, que si bien, los tres estuvieron asociados a fístulas pancreáticas y biliares, consideramos que la presencia de un proceso infeccioso abdominal generalizado es una circunstancia más comprometida para el pronóstico de los pacientes. Los tres casos requirieron intervención quirúrgica urgente lo que refleja la gravedad y repercusión de esta complicación.

La fístula biliar y la entérica (gastro ó píloroduoenal), fueron poco frecuentes, ambas en dos pacientes, lo que representa el 1,7% del total de la serie. Se resolvieron con tratamiento conservador, salvo un caso de dehiscencia duodenoyeyunal en la que se

efectuó antrectomía y gastroyeyunostomía. Estas complicaciones son poco frecuentes tras cirugía pancreatobiliar, aunque hay publicaciones con cifras mayores a las nuestras, en torno al 4 y hasta el  $7\%^{2,21,22,266,270}$ .

La reoperación tras cirugía pancreática varía considerablemente con un rango entre 0.4 y 20 %<sup>285,297</sup>. Esta amplia gama puede ser causada por diferentes estrategias en el abordaje y manejo de las complicaciones perioperatorias. Asociada al indudable desarrollo y progreso de la radiología intervencionista, en los últimos tiempos se objetiva una tasa significativamente menor de reintervenciones<sup>298</sup>. El porcentaje de reintervenciones es, en nuestra serie, de once pacientes (9,5%). Esta tasa es similar a la de otros autores de nuestro entorno<sup>270</sup>. Uno de los pacientes presentó una hernia inguinal incarcerada durante el postoperatorio inmediato, circunstancia fortuita, no relacionada directamente con la cirugía, pero que ha sido considerada como complicación lo que ha condicionado un incremento en nuestras cifras de reintervención. Otro paciente, presentó rotura del drenaje abdominal durante la maniobra de extracción del mismo, accidente que igualmente exigió de reintervención para su resolución. Si se excluyen estas dos circunstancias, la tasa de reintervención se situó en 7,7%.

El reciente trabajo de Dominguez-Comesaña, con una muestra similar a la nuestra de 117 pacientes con patología pancreática o periampular y diferentes tipos de cirugía muestra cifras globales de reintervención del 14,53%, que ascienden al 23% en el caso de DPC<sup>22</sup>. En nuestro trabajo en todos los pacientes reintervenidos se había efectuado DPC, y no fue reintervenido ningún paciente con otro tipo de resección.

En trabajos internacionales se publican cifras entre el 6,3%, para diferentes tipos de resecciones pancreáticas<sup>297</sup>, y hasta del 18,5% cuando se concreta en reoperaciones tras DPC<sup>298</sup>.

El reingreso hospitalario es una variable que actualmente, en muchos países desarrollados va asociada al calificativo de calidad asistencial dentro del sistema sanitario. En países como Estados Unidos, este concepto se aplica en numerosos hospitales de forma que las agencias sanitarias requieren la notificación de las tasas de

reingreso hospitalario a 30 días para determinadas condiciones médicas. Esta política de notificación, no se ha aplicado a la readmisión después de procedimientos quirúrgicos gastrointestinales, pero su conocimiento está adquiriendo cada vez mayor importancia en esta era de análisis de calidad quirúrgica y de mejora asistencial. No obstante, se debe tener cautela al emplear las tasas de reingreso como indicadores de calidad y más bien deben ser consideradas en el contexto de la complejidad de la enfermedad y la cirugía de páncreas, y no necesariamente como un mal indicativo asistencial.

En nuestro medio, a pesar de que estos eventos repercuten incrementando el gasto sanitario, pocos trabajos analizan su alcance. En el conjunto de nuestros pacientes se produjo reingreso en siete casos, lo que supone un 6%, cifra muy por debajo de la publicada en nuestro país, 14,6% <sup>270</sup>. No hemos encontrado otras publicaciones que analicen este aspecto en cirugía de tumores periampulares.

Las causas de reingreso más frecuentes fueron RVG (dos pacientes) y hemorragia digestiva alta (dos pacientes). El tratamiento en todos los casos fue de tipo médico. En la serie de Montiel solo un paciente reingreso por RVG, el resto lo hizo por complicaciones infecciosas que precisaron en más de la mitad de casos colocación de drenajes percutáneos junto con tratamiento antibiótico<sup>271</sup>. Solo un paciente de nuestra serie presentó complicación infecciosa que se solucionó con empleo de una pauta antibiótica. La estancia media de los pacientes que reingresaron fue de 12 días.

Dos amplios trabajos de revisión llevados a cabo en Estados Unidos concluyen que las readmisiones de los pacientes tras resecciones pancreáticas son frecuentes, cifras que oscilan entre el 16-19% para los reingresos precoces (hasta 30 días). En el trabajo de Reddy, los reingresos estaban claramente relacionados con complicaciones quirúrgicas en el 80 % de los casos<sup>299</sup>. Kent y cols., identificaron como factores de riesgo de reingreso la presencia de complicaciones mayores y la fístula pancreática latente o clínicamente relevante. En su revisión, clasificaron en cinco categorías los motivos de reingreso, así: casi la mitad (47%) debido a complicaciones específicas relacionados con el procedimiento, 18% por complicaciones postoperatorias generales, 12% retraso en la recuperación postoperatoria (deshidratación, negativa a comer, debilidad generalizada, etc.), problemas de tipo médico en un 9% y por último 14% de los pacientes precisó

ingreso para la evaluación de síntomas, sin que posteriormente se pudiera identificar un problema específico o una nueva complicación. La estancia en el hospital y los costos estuvieron en gran medida relacionados con la presencia del reingreso o de la readmisión<sup>300</sup>. Los mismos autores en un estudio posterior en el que analizaron específicamente las complicaciones de tipo infeccioso tras resecciones pancreáticas, concluyeron que las readmisiones se incrementan significativamente tras las mismas<sup>23</sup>.

Estos datos subrayan el impacto de las complicaciones postoperatorias en la posibilidad de reingreso después de la cirugía<sup>301</sup>. Los esfuerzos para disminuir la incidencia de estas complicaciones y para definir mejor qué factores predicen la probabilidad de readmisión, constituyen principios fundamentales para mejorar los resultados.

Por último, consideramos de interés señalar como en algunos casos, la implementación de las vías clínicas también ha sido directamente asociada con una disminución de las tasas de reingreso<sup>302,303</sup>.

### 6.2. OBJETIVO PRINCIPAL: CORRELACIÓN CULTIVO BILIAR-COMPLICACIONES

La cirugía pancreatobiliar y más concretamente, la DPC, como tratamiento de los tumores del área periampular, tiene actualmente una tasa de mortalidad muy baja en centros altamente especializados, inferior al 5%<sup>14</sup>. Sin embargo, la mayoría de grandes series todavía publican tasas de morbilidad postoperatoria elevadas, incluso por encima del 50%.

Llama la atención los numerosos los factores de riesgo asociados a estas elevadas tasas de morbilidad. Las complicaciones de etiología infecciosa son la causa de una gran parte de las mismas y la contaminación microbiana de la bilis se ha relacionado con el desarrollo de éstas en el postoperatorio inmediato. Por lo cual, una posible forma de

reducir la morbilidad global después de la cirugía, estaría directamente relacionada con la disminución de los eventos infecciosos.

Por otro lado, estas complicaciones infecciosas, pueden ser responsables del incremento de otras de tipo general. Por lo tanto, sería importante identificar el tipo de microorganismo causante de la infección y el posible control de la misma mediante una terapia antimicrobiana específica, tan pronto como sea posible, ya que ello condicionará en el paciente efectos beneficiosos, además de mejorar su calidad de vida, disminuyendo el costo de la asistencia sanitaria y la estancia hospitalaria.

El impacto de la bactibilia ha sido estudiado en numerosos trabajos, sin embargo a día de hoy, la toma de cultivo de bilis no resulta una práctica rutinaria en las intervenciones programadas del área pancreatobiliar.

Han sido muchos los grupos de estudio que han profundizado en la relación entre la contaminación de la bilis y patologías de índole infecto-inflamatorio (colecistitis, colangitis, etc.). Así, en publicaciones clásicas, se detalla como la bactibilia constituye una circunstancia que condiciona un claro incremento de la morbilidad post-operatoria<sup>189,195,304-307</sup>. De igual manera, otras complicaciones tales como una mayor incidencia de fugas biliares y la prolongación de la estancia hospitalaria también se han relacionado con la presencia de bactibilia<sup>196</sup>. Autores como Kajiwara y cols., demuestran que la infección de la bilis constituye un factor de riesgo en el desarrollo de FPPO<sup>280</sup>.

Por dicho motivo, ha sido objetivo fundamental del estudio, demostrar la posible asociación, entre la presencia de una bilis contaminada y sus eventuales complicaciones en este grupo de pacientes con una patología "específica" como son los tumores del área periampular. Esto nos permitirá determinar el beneficio de la realización de cultivos de bilis intraoperatoria con el fin de ayudar a disminuir la morbilidad después de la cirugía.

Clásicamente uno de los primeros estudios que analizó los cultivos de bilis en relación a la morbilidad postoperatoria en pacientes con tumores de cabeza de páncreas fue el de Karsten. Este autor no encontró relación entre la bilis infectada y la morbimortalidad postoperatoria. Sin embargo, una crítica que puede hacerse a este

trabajo es que el mismo, adolecía de un elevado número de enfermos en los que exclusivamente se practicaron procedimientos paliativos, circunstancia que podría conducir a un sesgo en dichos resultados<sup>140</sup>.

No obstante, otros grupos de investigación han reflejado la directa relación entre la presencia de bactibilia y las complicaciones postoperatorias. Así, en los resultados de una serie de 76 DPCs publicada por Sivaraj y cols., los pacientes del grupo positivo desarrollaron un incremento significativo de las complicaciones postoperatorias, entre las que se incluyeron absceso intrabdominal, infección de la herida, bacteriemia, e insuficiencia renal<sup>206</sup>. Además, la estancia hospitalaria también se prolongó de modo significativo en este grupo. Sin embargo, las tasas de complicaciones no infecciosas (fístula pancreática, retraso del vaciamiento gástrico y la hemorragia posoperatoria) no se incrementaron en dicho grupo después de la DPC.

Jagannath en un análisis observacional de una cohorte de 144 pacientes sometidos a DPC, mostró que el cultivo de bilis intraoperatorio positivo fue el único factor asociado significativamente con la morbilidad operatoria (infecciosa, fístula pancreática, biliar y hemorragia) y la mortalidad postquirúrgica<sup>149</sup>. Limongelli de igual manera, en 220 pacientes sometidos a cirugía, por enfermedad periampular benigna o maligna demostró que los pacientes con cultivo positivo tuvieron un importante aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas. No obstante, este trabajo tiene limitaciones al tratarse de un estudio no aleatorizado con un posible sesgo de selección en relación con la elección de la descompresión biliar preoperatoria. Por otro lado, los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos tanto a procedimientos quirúrgicos resectivos, como a procedimientos derivativos y por lo tanto, cada uno con diferentes tasas de morbilidad y mortalidad<sup>118</sup>.

En el estudio de casos-control publicado por Cortes<sup>150</sup>, la morbilidad global fue mayor en grupo de bilis positiva. Las complicaciones infecciosas postoperatorias, todas ellas demostradas bacteriológicamente, fueron más frecuentes en el grupo de bilis positiva. Cuando se analizaron de forma desglosada estas complicaciones la diferencia estaba relacionada principalmente con una mayor prevalencia de abscesos intraabdominales y de infección de herida operatoria. La tasa de complicaciones

mayores y la de la estancia en UCI, fue igualmente más elevada en el grupo con cultivo positivo, si bien, la duración de la estancia hospitalaria fue equivalente en ambos grupos.

Tal como señala Povosky <sup>179</sup>, el 89% de los pacientes con absceso intrabdominal y 87% con infección de la herida, tenían cultivos de bilis intraoperatorios positivos. Los microorganismos en la bilis, además, tuvieron similares perfiles a los aislados en el absceso intraabdominal (100%) y la infección de la herida quirúrgica (69%). Estos autores en el análisis multivariante demostraron que el DBP aumentaba el riesgo de cultivos de bilis intraoperatorios positivos, la morbilidad infecciosa postoperatoria y la mortalidad. Analizando en conjunto estos resultados, sugieren que el DBP sería un evento iniciador que conduce a la proliferación bacteriana en las vías biliares y el posterior desarrollo de morbilidad infecciosa y mortalidad después de la DPC.

En la extensa revisión de más de 580 pacientes llevada a cabo por Sugawara que incluyó diferentes etiologías en las que efectuó resección combinada hepatobiliar con colangioyeyunostomía, mostró como el cultivo biliar estuvo asociado con el desarrollo de fallo hepático y fue uno de los factores predictivos independientes relacionado con las complicaciones infecciosas en el análisis multivariante. También afirmó que la estancia hospitalaria se prolongó en ese grupo de pacientes<sup>185</sup>.

Las revisiones de la literatura constatan por tanto la evidente relación entre la bactibilia y las complicaciones postoperatorias.

En nuestra experiencia, y tras análisis de los resultados en un conjunto previo de pacientes sometidos a DPC por patología tumoral, objetivamos tasas de infección del 55%, ante tal circunstancia, consideramos necesario modificar el protocolo de profilaxis antibiótica, además de la práctica sistemática de cultivo de bilis intraoperatorio, elementos de manejo esenciales en el presente trabajo de investigación. La aplicación de tratamiento antimicrobiano se realizaba en función de dicho cultivo y tras obtener los resultados de sensibilidad antibiótica, se modificaba o no la pauta antibiótica.

Nuestros resultados revelan que, a pesar de que el grupo de pacientes con bilis infectada, mostraba globalmente más número de complicaciones postoperatorias tanto

infecciosas, como mayores, las diferencias cuando se comparaban con los pacientes con bilis estéril no mostraban diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, tampoco se registraron diferencias entre los grupos con bilis infectada y no infectada en lo referente a las cifras de mortalidad, reintervenciones o reingresos de los pacientes.

En la misma línea que nuestro estudio, Isla investigó el efecto de la colonización biliar en las complicaciones tras DPC por tumores periampulares. En sus resultados más destacables reseñó como los factores de riesgo, identificados mediante el análisis de regresión múltiple, para el desarrollo de bactibilia fueron la edad avanzada, la presencia de drenaje biliar preoperatorio, los niveles elevados de bilirrubina sérica preoperatoria y los niveles bajos de albúmina sérica preoperatoria, pero el cultivo positivo no hizo predisponer a los pacientes a un aumento de la morbilidad postoperatoria, la mortalidad o la tasa de reoperación. Por otro lado, se destacaba como, la incidencia de fugas postoperatorias fue mayor en el grupo de pacientes con cultivo biliar positivo. Si bien dicho resultado no fue estadísticamente significativo. De igual manera, en nuestra experiencia, la tasa de fístula pancreática también fue más elevada en el grupo infectado, pero sin diferencias significativas<sup>190</sup>.

Coates y cols es un análisis retrospectivo detectaron una alta incidencia de cultivos positivos intraoperatorios sin que ello se tradujese en un incremento de las complicaciones. Para ellos este resultado es reflejo de una política más agresiva de antibióticos terapéuticos en el período perioperatorio dirigidos contra los patógenos aislados en el cultivo intraquirúrgico<sup>308</sup>.

En 228 pacientes sometidos a DPC, Augenstein analizó las complicaciones postoperatorias en pacientes con cultivo biliar positivo y negativo, llegando a conclusiones similares a las nuestras, demostrando que la presencia de infección no influía significativamente en la aparición de complicaciones<sup>214</sup>. En su trabajo las complicaciones en el grupo infectado fueron del 54% y del 53% en los casos de bilis estéril. En cualquier caso, entendemos que estos resultados pueden adolecer de un sesgo importante como es el alto porcentaje de casos no cultivados, más del 50%, así como el empleo de antibióticos, sin detallar la pauta de aplicación, en los casos de bactibilia. Estos dos aspectos pueden haber actuado como sesgos de selección en los

resultados obtenidos. No obstante, aunque no se demuestra que la bactibilia sea factor de riesgo de complicaciones, lo que si revela este estudio es que los microorganismos detectados en la bilis reaparecen en las complicaciones infecciosas en el 89% de los casos, pudiendo afirmar que son los agentes etiológicos de las mismas. Por ello este autor recomienda la práctica rutinaria del cultivo intraoperatorio. Los cultivos biliares intraoperatorios facilitan el uso temprano y apropiado de antibióticos, lo que posiblemente permite obtener en su caso, una incidencia en la morbilidad infecciosa similar en ambos grupos de pacientes.

En nuestra experiencia, la toma de cultivo intraoperatorio sistemático y la utilización de tratamiento antimicrobiano postoperatorio específico, en lugar de profilaxis en los casos de pacientes con cultivos biliares positivos, posiblemente haya condicionado una reducción del número de complicaciones infecciosas, equiparando las cifras de dichos cuadros complicativos en ambos grupos (bilis infectada y estéril). Posiblemente la tasa esperable de complicaciones sin el empleo de esta política antimicrobiana hubiera sido más elevado en el grupo de bilis infectada.

En este sentido, el trabajo de Sudo<sup>205</sup>, también apunta en la misma dirección, destacando la importancia de los cultivos de bilis para adecuar la terapia antimicrobiana. En su estudio obtuvo una baja tasa de morbilidad infecciosa en pacientes que se sometieron a DBP y en los cuales la profilaxis antibiótica recibida fue específicamente dirigida en función de los cultivos de bilis recogidos de forma preoperatoria. Sus resultados demuestran que la profilaxis basada en los cultivos de bilis preoperatorios reduce la incidencia de complicaciones infecciosas asociadas a la DPC.

Siguiendo la misma metodología que en nuestro estudio, Herzog y cols. 110, analizaron de forma prospectiva los cultivos biliares en una serie de pacientes sometidos a cirugía por patología benigna y maligna del área periampular. Efectuaron rutinariamente profilaxis antibiótica y cultivo de bilis inmediatamente después de la sección del conducto biliar. El tratamiento antibiótico se ajustó posteriormente, de acuerdo a los resultados de los cultivos (protocolo similar al nuestro). Demostró un elevado índice de infección en la bilis cultivada, si bien, esa circunstancia no se tradujo

en un aumento de la morbilidad o la mortalidad postoperatoria en dicho subgrupo.

De la misma manera, nosotros efectuamos tratamiento antimicrobiano postoperatorio en los casos de cultivos positivos. Posteriormente y en función del antibiograma se modificaba el tratamiento de acuerdo al patrón de sensibilidad antimicrobiana. La reducción de la cifra de complicaciones y la ausencia de diferencias entre los grupos de pacientes infectados y no infectados deba ser atribuido al protocolo empleado en nuestro estudio.

En la reciente publicación del grupo francés de Clichy<sup>309</sup>, analizaron dos conjuntos de pacientes de alto y bajo riesgo de contaminación biliar en función de haber sido sometido o no a manipulación biliar. Demostraron que tras un curso corto de tratamiento antimicrobiano en el grupo de alto riesgo se obtenía una reducción significativa de la tasa de complicaciones infecciosas (46% vs. 29%), aunque las tasas de infección de herida y de infección intrabdominal fueron similares en los dos grupos. Basándose en estudios previos, se esperaría que fuese mayor en el grupo de alto riesgo, lo que confirma la eficacia de esta estrategia preventiva.

De igual manera que nuestro grupo, estos autores atribuyen esta reducción en la cifra de complicaciones al empleo de la terapia antimicrobiana en el conjunto de pacientes de alto riesgo de contaminación biliar.

Por último, un reciente estudio que analiza la bactibilia en pacientes sometidos a DPC realizado por Sudo y cols.<sup>310</sup>, empleando los mismos principios, y usando antibióticos de amplio espectro en los casos de pacientes de alto riesgo de bactibilia, obtiene cifras de complicaciones postoperatorias que no muestran diferencias entre los grupos con y sin drenaje. Los resultados demostraron que los cultivos de bilis intraoperatorios positivos no influyeron en la incidencia de complicaciones infecciosas. La susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos (resistencia) fue el único factor de riesgo significativo encontrado en su análisis multivariante.

De todo ello podemos afirmar que si bién, la bactibilia constituye un factor de riesgo postoperatorio como así lo han demostrado trabajos previos, la actual tendencia de empleo de antimicrobianos en casos de bactibilia, contrarresta posiblemente el efecto negativo que esta variable pudiera ocasionar sobre el desarrollo de complicaciones postquirúgicas.

#### **6.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

# 6.3.1. CORRELACIÓN MICROORGANISMOS BILIS-COMPLICACIÓN INFECCIOSA

Como objetivo secundario analizamos si existía relación entre los microorganismos obtenidos en el cultivo intraoperatorio de bilis y los obtenidos en las complicaciones infecciosas, de tal modo que se pudiera afirmar que dichos microorganismos eran los agentes responsables de dichas complicaciones.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo evidenciaban una correlación del 26%, entre los microorganismos aislados en los cultivos intraoperatorios y los obtenidos en las complicaciones infecciosas.

Otros estudios por el contrario, demostraron que los microorganismos biliares preexistentes estaban estrechamente relacionados con los aislados en la infección del sitio quirúrgico, publicando cifras que oscilaban entre el 50-100% de concordancia<sup>109,117,118,140,150,179,185,214</sup>. Es decir, los microorganismos presentes en la bilis serían los responsables de las complicaciones infecciosas. Hay que reseñar que en la mayoría de estos estudios, a diferencia del nuestro, no se realizaba modificación del antimicrobiano en función del cultivo intraoperatorio, de ahí el alto porcentaje de coincidencia entre ambas muestras.

Tal como se ha señalado anteriormente, en nuestro estudio, una vez obtenido el cultivo intraoperatorio y la sensibilidad antimicrobiana, se modificaba el tratamiento antimicrobiano empírico para hacerlo específico. La realización de cultivos biliares intraoperatorios nos permitía tener conocimiento respecto a los microorganismos causales y efectuar un tratamiento específico de las eventuales complicaciones

postoperatorias. Cuando un paciente desarrolla infección de la herida, absceso intraabdominal, neumonía o bacteriemia, la elección de los agentes antimicrobianos se puede simplificar si los resultados del cultivo biliar intraoperatorio están disponibles. Además, la orientación temprana del agente causal más probable de la infección puede reducir el coste de tratamiento y disminuir el índice de resistencia a los antimicrobianos.

En este mismo sentido, otros grupos de investigación informan tasas de correlación más acordes con las obtenidas en nuestro estudio. Así, el grupo japonés de Sugiura y cols., en su experiencia revelan que sólo el 30% de las bacterias aisladas a partir de la bilis son idénticas a las de la infección del sitio quirúrgico<sup>209</sup>. En este caso, los antibióticos profilácticos se administraron a todos pacientes y se seleccionaron de acuerdo con la susceptibilidad bacteriana en aquellos con cultivo biliar positivo. En otras publicaciones igualmente, se notifican cifras inferiores al 50% de concordancia<sup>107</sup>.

De igual manera, se considera necesario señalar que nuestra política antibiótica está en función de la existencia o no de DBP y del cultivo intraoperatorio obtenido. Estas medidas presumiblemente puedan influir en la escasa concordancia microbiológica obtenida en nuestro estudio. El trabajo de Sourrouille y cols.<sup>309</sup>, que, al igual que el nuestro, establecen tratamiento antibiótico en el caso de pacientes de alto riesgo de bactibilia, señaló que los microorganismos identificados en los cultivos de bilis y los identificados en cultivos obtenidos a partir de la herida postoperatoria e infecciones intrabdominales mostraban microorganismos idénticos en cerca de la mitad de los casos, lo que sugiere que al menos un tercio de las complicaciones infecciosas generales son causadas por la bilis contaminada preoperatoriamente.

Sudo y cols.<sup>310</sup>, muestran también resultados que contrastan con publicaciones previas, y son similares a los nuestros. Encontraron que los microorganismos aislados de fuentes de infección abdominal eran idénticos a los aislados en el cultivo de bilis intraoperatoria en tan sólo una cuarta parte de los pacientes con complicaciones infecciosas. Este hallazgo puede apoyar la conclusión de que el uso de un antibiótico perioperatorio apropiado que cubra los microorganismos susceptibles biliares puede prevenir o atenuar la incidencia de complicaciones infecciosas después de efectuar la DPC.

Estos resultados están en concordancia con nuestro protocolo de trabajo que igualmente evidencia una baja correlación de los microorganismos aislados como resultado, previsiblemente, del empleo de antimicrobianos con carácter terapéutico. En aquellos pacientes que no se registran idénticos gérmenes, (bilis/complicación infecciosa), la infección puede haber ocurrido de-novo por modificaciones de la flora microbiana.

No obstante, y a pesar de todas estas maniobras nuestra tasa de complicaciones infecciosas es elevada, como señalan igualmente otros trabajos centrados en patología quirúrgica pancreática. El empleo de terapias antimicrobianas perioperatorias específicas que se basen en cultivos de bilis preoperatorias pueden ayudar a prevenir las infecciones intraabdominales postoperatorias, pero sin duda alguna, entendemos que otras medidas complementarias deben ir encaminadas a la reducción de las mismas.

El trabajo de Kondo<sup>213</sup>, no solo analiza las especies aisladas en el cultivo de bilis intraoperatorio, sino que además, obtiene los cultivos y sensibilidades antibióticas de los microorganismos aislados en la infección del sitio quirúrgico de una serie previa de pacientes sometidos a DPC. Basándose en los resultados de los cultivos de la serie precedente, adecúa el tratamiento antimicrobiano en un segundo grupo de pacientes. La selección de los antibióticos profilácticos sobre la base de los microorganismos aislados en la infección del sitio quirúrgico en el primer grupo contribuyó a la reducción significativa, de la incidencia de infección, de 47% en el primer grupo, a 24% en el segundo grupo.

Por lo tanto, resulta de gran relevancia la obtención de cultivos biliares intraoperatorios en función de cuyo resultado adecuar la terapia antimicrobiana.

En base a todos estos hallazgos, consideramos que el conocimiento de la ecología microbiológica detectada en las complicaciones infecciosas es un punto de partida para nuevas investigaciones encaminadas a la reducción de las tasas de infección.

#### 6.3.2. CORRELACIÓN STENT-BACTIBILIA

Como objetivo secundario, estudiamos la influencia de la realización de DBP en el desarrollo de infección biliar.

Nuestros resultados muestran una estrecha correlación entre la instrumentación biliar y/o la colocación de prótesis biliar con el desarrollo de bactibilia. Todos los pacientes con stent desarrollaron bactibilia, siendo la cifra cercana también, al 100% en el caso de haber sido sometidos a CPRE (98,6%).

En individuos sanos, el flujo de bilis y el reflujo duodenopancreático están bajo el control del esfínter de Oddi, que impide el ascenso de microorganismos y, por lo tanto, mantiene la esterilidad de la bilis. Cuando se inserta un stent biliar a través del esfínter de Oddi, la pérdida de la barrera antimicrobiana, representada por el esfínter en sí, y la baja presión en el conducto biliar común permite el reflujo del contenido intestinal promoviendo una colonización microbiana ascendente<sup>311</sup>. Uno de los primeros estudios publicados que demostró la asociación entre el drenaje biliar y la bactibilia, fue el trabajo de Karsten. En él, afirmaban obtener cifras del 94% de bilis infectada en el caso de pacientes portadores de stent. Sin embargo, este autor, a diferencia de nosotros, detalla cifras significativamente menores en el caso de pacientes sometidos exclusivamente a papilotomía endoscópica (59%) o drenaje transparietohepático (62%)<sup>140</sup>.

De la misma manera, Hockwald, presentó diferencias significativas entre los sujetos sometidos a drenaje endoscópico, con cifras de bactibilia del 100%, como en nuestra serie, y los realizados de forma percutánea con porcentajes del 65%<sup>143</sup>. Así mismo, Morris-Stiff demostraron una asociación entre stent y cultivos biliares positivos con cifras del 83% frente al 55% en pacientes sin stent. El drenaje tras CPRE obtuvo tasas de 83% de cultivos positivos frente al 56% del efectuado vía transparietohepática, diferencias muy significativas<sup>109</sup>. Estas cifras más elevadas pueden ser explicadas por la pérdida de control del esfínter después de la realización del drenaje endoscópico, creándose una comunicación entre la vía biliar y el duodeno que conduce a la colonización bacteriana.

En nuestra experiencia, todos los pacientes en los que se realizó drenaje transparietohepático habían sido sometidos a CPRE previamente, es decir, en ningún caso la vía percutánea se empleó como primera opción de drenaje. Tal vez esta circunstancia, unido al escaso número de casos (9 pacientes con drenaje transarietohepático), explique la ausencia de diferencias significativas cuando se emplea el acceso endoscópico o percutáneo.

Povoski también destacó la asociación entre la instrumentación biliar y el empleo de drenajes preoperatorios y el posterior desarrollo de infección biliar. Sin embargo, en su análisis multivariante solo el drenaje biliar y, no la simple instrumen-tación, se mostraba como factor de riesgo de bactibilia<sup>179</sup>.

En la revisión de la bibliografía también se registran grupos de estudio que afirman no evidenciar diferencias en la tasa de infección en relación a la manipulación o no de la vía biliar. Así, Jagannath demuestra como, aunque los pacientes con drenaje biliar tienen más frecuentemente bactibilia, la diferencia no era significativa respecto a los no drenados. Destaca como solo los pacientes con stent y que presentaron complicaciones debidas al mismo, exhibieron significativamente más frecuencia de bactibilia. La bactibilia fue, en su trabajo, el único factor asociado a complicaciones y mortalidad postoperatoria<sup>149</sup>. También el trabajo de Howard demuestra que pacientes con stent fueron significativamente más propensos a tener cultivos positivos en bilis (80%), que pacientes sin stent (42%). Esta alta incidencia de bactibilia, sin embargo, no significa que ocasione necesariamente un mayor número de complicaciones infecciosas postoperatorias. Para este autor en estos procedimientos quirúrgicos y técnicamente exigentes, probablemente otros muchos factores contribuyen a su desarrollo<sup>107</sup>.

Cortes publicó cifras globales de 80% de bactibilia en los pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos. Desglosó 3 grupos de pacientes con cifras de bactibilia diferentes significativamente: pacientes con prótesis (57%), pacientes sometidos a CPRE (20%) y pacientes con CPRE, pero sin esfinterotomía (3%)<sup>150</sup>. Nuestro trabajo no muestra apenas diferencias entre los grupos de CPRE y endoprótesis, con cifras del 100% y 98% respectivamente, quizá porque a la gran mayoría de pacientes les fue

practicada esfinterotomía, procedimiento que igualmente perturba el funcionamiento del esfínter de Oddi permitiendo el reflujo entérico dentro de la vía biliar.

Herzog también detalla cifras globales de bactibilia del 60% en pacientes con tumores periampulares sometidos a cirugía, con un 98% de cultivos positivos en pacientes con stent. Las cifras descienden al 21% en caso de pacientes sin stent y 15% en pacientes sin CPRE, diferencias altamente significativas<sup>110</sup>. De igual manera, en nuestra experiencia, pacientes sin ningún tipo de manipulación presentaron cultivos positivos en el 18%. La causa de bactibilia en estos pacientes no está aclarada.

La reciente publicación de Sauvanet y cols., obtiene una cifra del 12% de cultivos positivos en el grupo de pacientes sin instrumentación biliar y tampoco identifican factores predictivos de riesgo en este grupo de pacientes<sup>309</sup>.

En nuestra experiencia, estos pacientes con cultivos positivos y sin instrumentación no tenían niveles más altos de bilirrubina antes de la cirugía que pacientes con cultivos estériles de las vías biliares. Es decir, el grado de obstrucción en ambos casos no difería. Y tampoco habían recibido antibióticos de forma preoperatoria por sospecha de colangitis, circunstancia que podría condicionar la presencia o no de microorganismos. Por tanto, no podemos imputar ningún factor como causante de la bactibilia en este grupo de enfermos. Estas mismas observaciones las publica Singhirunnusorn<sup>159</sup>, en un estudio que analiza 100 pacientes consecutivos intervenidos por tumores periampulares. El grupo francés de Sauvanet y cols., llegaron a similares resultados, obteniendo tasas de bactibilia del 81% en los pacientes sometidos a drenaje biliar con diferencias altamente significativas respecto al grupo no drenado<sup>309</sup>.

La más reciente publicación que analiza este aspecto es la realizada por Sudo y cols., que comunican cifras de bactibilia entre el 85-90% en función de ser portador de drenaje interno u externo. Mientras que las tasas en el grupo no drenado fueron del 26%<sup>310</sup>.

Está demostrado que la introducción de material de xenoinjerto en el conducto biliar principal facilita el sobrecrecimiento bacteriano y el desarrollo de mecanismos de adherencia al stent<sup>110</sup>. Son otros muchos los grupos de estudio que también demostraron cómo la bactibilia es más probable en pacientes con un drenaje biliar preoperatorio<sup>117,118,153,159,163,185,205,206,211,308</sup>. Un metaanalisis publicado por Garcea y cols., también apunta que el drenaje biliar incrementa significativamente las tasas de cultivos biliares positivos y tal circunstancia, a su vez, impacta negativamente en la mortalidad y la morbilidad después de la cirugía. Sin embargo no encontraron evidencia de que el DBP en sí mismo, aumente directamente la mortalidad y la morbilidad de los pacientes<sup>153</sup>. Otros grupos suponen que la infección biliar, causada por el drenaje biliar, puede aumentar a su vez, la incidencia de infecciones intraabdominales y también la incidencia de FPPO<sup>280</sup>.

Por lo que respecta al carácter de los cultivos, en nuestro trabajo el 80% de los mismos eran polimicrobianos, siendo el 81.48% en los portadores de stent, 46,15% en pacientes sin stent y tan solo del 37,5% en los casos no sometidos a CPRE. Estas cifras concuerdan con otros estudios que igualmente, publican diferencias significativas entre dichos grupos<sup>190,205</sup>.

La naturaleza mayoritariamente polimicrobiana de los cultivos, destaca el valor de los análisis de bilis y la sensibilidad antibiótica durante los procedimientos de drenaje biliar preoperatorio y durante la cirugía. La finalidad de esta práctica será evitar y controlar el desarrollo de microorganismos resistentes.

#### 6.3.3. CORRELACIÓN STENT-COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La polémica y debate sobre el empleo de drenajes biliares permanece a día de hoy y constituye un aspecto de indudable interés dentro del manejo de los pacientes con tumores de la encrucijada pancreatobiliar.

La ictericia es un factor determinante en el desarrollo de complicaciones postoperatorias y por lo tanto su resolución previa a la cirugía, permite reducir el riesgo asociado a la misma.

Las ventajas potenciales del DBP incluyen la mejora nutricional, metabólica, y de la función inmune, así como una posible reducción de las tasas de morbimortalidad postoperatorias. Sin embargo, numerosos estudios clínicos no han proporcionado pruebas claras de que el DBP mejore el curso postoperatorio de los pacientes con obstrucción biliar.

En el análisis de las complicaciones tras cirugía de los tumores periampulares, también nos planteamos como objetivo investigar los efectos del DBP en el grupo de estudio. Como estudio preliminar comparamos los grupos de pacientes portadores y no portadores de stent desglosando los aspectos clínicos e intraoperatorios. Ambos grupos fueron homogéneos y no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a dichas variables.

La única diferencia destacable obtenida en el estudio fue que el grupo de stent recibió transfusión sanguínea en más ocasiones que el grupo no drenado. Además también recibió significativamente más número de unidades de sangre que los no portadores de stent.

Nuestros resultados corroboran aquellos señalados por otros grupos de estudio como Karsten y cols., quienes demostraron que las endoprótesis biliares son capaces de inducir cambios inflamatorios graves con considerable fibrosis, lesiones ulcerosas y engrosamiento de las paredes del conducto biliar. Esta respuesta inflamatoria originaría como resultado un aumento de la vascularización de los tejidos y formación de adherencias, haciendo difícil la disección en el área del ligamento hepatoduodenal, lo que ocasionaría una mayor pérdida de sangre<sup>140,141</sup>. Hodul llegó a las mismas conclusiones, destacando mayores pérdidas sanguíneas y mayor tiempo operatorio en el grupo de stent, lo que traducía una considerable dificultad técnica incrementada por el procedimiento de drenaje<sup>178</sup>. El estudio de Coates también muestra una diferencia estadísticamente significativa en las unidades transfundidas a favor del grupo no drenado, indicando que los stents biliares preoperatorios pueden complicar el manejo intraoperatorio de estos pacientes<sup>308</sup>. Los trabajos de Li y Sudo<sup>108,205</sup>, de igual manera evidenciaron una mayor pérdida hemática y necesidad de transfusión en el grupo drenado. A diferencia de nuestro grupo, en la serie de Sudo, el tiempo operatorio fue

mayor, lo que ratifica las conclusiones de Karsten, en cuanto a la creación de fibrosis y cambios inflamatorios debidos al stent<sup>205</sup>. Más recientemente Mezhir y cols., en un estudio de casos-control apareados, señalaron mayor pérdida de sangre en el grupo de stent. Sin embargo, no obtuvieron diferencias en cuanto a unidades transfundidas y tiempo operatorio<sup>163</sup>.

Como hemos comentado previamente, el resto de los parámetros analizados en el estudio fueron similares en los dos grupos, a diferencia de otros autores que muestran parámetros más desfavorables en la población sometida a drenaje biliar. Así Sohn, reseña como los pacientes a los que se colocaron prótesis eran de edad más avanzada y presentaron con más frecuencia ictericia que los no drenados, lo que puede influir de manera adversa en los resultados obtenidos<sup>146</sup>. También Pister y cols., en su serie de 300 pacientes consecutivos sometidos a DPC señalaron que los portadores de drenaje preoperatorio fueron de mayor edad y mostraron niveles de albúmina preoperatoria significativamente más bajos que los sometidos a cirugía<sup>116</sup>. Los pacientes con condiciones comórbidas y estado general deteriorado secundario a la obstrucción biliar, es más probable que se sometan a descompresión biliar preoperatoria, mientras que los pacientes de bajo riesgo, con buen estado general, son generalmente remitidos directamente a cirugía por lo que la comparación de resultados en los estudios retrospectivos está sesgado a favor del grupo sin drenaje. Este sesgo es probablemente importante, pero es imposible cuantificarlo con precisión de manera retrospectiva.

No obstante, y en lo que respecta a nuestro estudio, se considera oportuno señalar que nuestras series de pacientes con y sin stent, fueron comparables entre sí, ya que no existía diferencia significativa entre ambas.

En segundo lugar se analizó si existía correlación entre la realización de drenaje preoperatorio y el desarrollo complicaciones postoperatorias. En este sentido, los resultados no demostraron asociación significativa ni con las complicaciones de índole infecciosas, ni con las complicaciones mayores.

Las complicaciones infecciosas tuvieron lugar en 46% de pacientes portadores de stent y en el 47% de los no portadores. Igualmente, los porcentajes fueron muy similares en el caso de las complicaciones mayores: 39% y 37% respectivamente.

El interés sobre el empleo de drenajes biliares preoperatorios se refleja en las numerosas publicaciones sobre el tema recogidas en la literatura científica a lo largo de las últimas décadas. Whipple destacó, en su clásica descripción de la DPC, la trascendencia de la resolución de la ictericia con la que se presentaban los pacientes, llevando a cabo la operación en dos etapas. En la primera etapa realizaba una derivación biliar para aliviar la ictericia obstructiva y restaurar la función hepática, y la segunda etapa se efectuaba semanas o meses después llevando a cabo la resección del tumor.

A pesar del teórico beneficio del drenaje biliar, los estudios hasta la fecha muestran una disparidad de resultados. Esta diversidad puede ser debida en parte a la heterogeneidad de las entidades analizadas, y también a las condiciones del paciente, que a su vez pueden afectar el resultado de los procedimientos quirúrgicos realizados.

Dentro del término tumor periampular se incluyen diversas condiciones malignas desarrolladas en la cabeza del páncreas, colédoco distal, ampolla de Vater y duodeno y benignas tales como la pancreatitis crónica o entidades como los cistoadenomas. Mientras que algunas tienen características comunes, el comportamiento biológico es, en muchos casos, diferente lo que puede afectar, en buena lógica, los resultados quirúrgicos. También, el procedimiento quirúrgico es diferente en cuanto a la extensión de la disección que dependerá tanto del cirujano como de la entidad de la enfermedad. Y por último, los métodos de reconstrucción serán también variables.

Al estudiar el efecto del DBP, todos estos factores se entremezclan, haciendo difícil evaluar la influencia en sí del drenaje preoperatorio.

Uno de los primeros trabajos publicados sobre los drenajes biliares y que favorecieron su utilización fue el ensayo aleatorizado de Lygidakis y cols., quienes demostraron que la morbilidad postoperatoria fue significativamente menor en el grupo de drenaje (16% frente a 74%). Según estos autores, la normalización de la presión

intrabiliar obtenida mediante el empleo de drenaje preoperatorio se asociaba a una mejora de la función hepática, menor pérdida hemática y menores complicaciones postoperatorias<sup>136</sup>. Marcus y cols., también observaron una reducción en la morbimortalidad de los pacientes drenados, pero la diferencia no alcanzó niveles significativos. Además, se debe subrayar el carácter retrospectivo del estudio y la falta de control en cuanto a los criterios de selección para efectuar el drenaje<sup>142</sup>.

Sin embargo los resultados de estudios posteriores apuntan hacia los efectos negativos del drenaje preoperatorio.

Uno de los clásicos y destacados estudios fue el publicado por Povosky y cols. 144, en el que, analizando de forma pormenorizada los pacientes sometidos a drenaje biliar, demostraron que éste, estaba asociado de forma significativa, al desarrollo de complicaciones infecciosas, abscesos abdominales y mortalidad postoperatoria. La política institucional adoptada por ellos por tanto, apoyaría la cirugía inmediata en aquellos pacientes con lesiones peripancreáticos potencialmente resecables, y el drenaje biliar preoperatorio no estaría indicado a menos que el paciente tuviera evidencia de colangitis aguda o ictericia sintomática intratable, o si estuviera previsto el empleo de terapia neoadyuvante. De la misma manera, Sohn y cols. 146, analizaron de forma retrospectiva más de 500 pacientes en los que emplearon drenajes endoscópicos y percutáneos, obtuvieron una mayor incidencia de infección de herida y fístula pancreática postoperatoria. El stent fue en su análisis multivariante el factor asociado a dichas complicaciones. Para ellos la elevada tasa de infección de herida se explica probablemente por la alta incidencia de contaminación biliar, tras la instrumentación del árbol biliar. En el caso de la fístula pancreática postularon que la colocación del stent puede conducir a la obstrucción parcial del conducto pancreático condicionando una inflamación del parénquima pancreático, con una mayor susceptibilidad de fuga anastomótica.

Algunos artículos y metaanálisis, si bien, indican un incremento en complicaciones infecciosas como la de la herida quirúrgica no muestran, al igual que nuestra experiencia, diferencias en las complicaciones mayores y en la mortalidad operatoria<sup>107,116,119,153</sup>. El trabajo de caso-control prospectivo llevado a cabo por Lermite

y cols., que estudiaron una muestra homogénea de pacientes en cuanto a diagnóstico, procedimiento de drenaje e intervención quirúrgica, publicaron mayor incidencia de complicaciones infecciosas con diferencia significativa, en los pacientes drenados. El resto de complicaciones, incluyendo la mortalidad, no difirió entre el grupo con stent y el grupo control, por lo que recomendaron no utilizar el drenaje preoperatorio de forma rutinaria en los pacientes con tumores potencialmente resecables<sup>117</sup>.

Un estudio de similares características, caso-control apareado, se desarrolló por el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Las complicaciones infecciosas se incrementaron significativamente en los pacientes con stent. Los propios autores indican limitaciones en cuanto a heterogeneidad de la población y el empleo de diferentes modalidades de drenaje, así como el registro retrospectivo de la serie. No obstante, lejos de demostrar un efecto positivo del drenaje preoperatorio, señalaron una tasa de complicaciones relacionadas con el mismo de aproximadamente 20%, lo que apoya la conducta de emplear los drenajes solo en casos seleccionados<sup>163</sup>.

Los resultados del trabajo de Li y cols., demostraron que la incidencia de infecciones postoperatorias y complicaciones generales aumentaba en pacientes con DBP en comparación con aquellos en los que se practicó cirugía inmediata, aunque las diferencias no fueron significativas, posiblemente como consecuencia del pequeño número de pacientes analizados<sup>151</sup>. Igualmente, Ngu y cols., mostraron una mayor tasa global de complicaciones en los pacientes sometidos a DBP por lo que afirmaron que el valor del drenaje en pacientes con obstrucción biliar distal no debería ser otra que la de poder diferir la cirugía en casos necesarios<sup>312</sup>. El registro prospectivo de Morris-Stiff y cols.también apuntó a un incremento de las complicaciones postoperatorias como la fístula pancreática y hemorragia intraabdominal asociadas al empleo de drenaje biliar<sup>109</sup>. Uno de los trabajos metodológicamente más sólido fue el ensayo multicéntrico aleatorizado realizado por van der Gaag y cols. Este grupo demostró que las complicaciones postoperatorias fueron significativamente mayores en el grupo que presentaba DBP, debidas en muchos casos al procedimiento de drenaje en sí<sup>20</sup>.

Otros muchos trabajos, si bien no evidencian efectos negativos del drenaje, si ponen en duda la eficacia del mismo, no demostrando ventajas en su realización. Entre estos destaca el estudio prospectivo aleatorizado de Lai y cols., cuya serie no evidenció diferencias en la morbilidad y tasas de mortalidad entre el grupo con y sin drenaje, a pesar de que los parámetros estudiados indicaban una mejora de la función hepática en el grupo drenado<sup>139</sup>. Al igual que nuestros resultados, otros grupos de investigación<sup>119,120,140,148,214,308,314</sup>, tampoco encontraron diferencias en las complicaciones postoperatorias entre aquellos pacientes que fueron sometidos a DBP y aquellos que no lo fueron.

En la última revisión Cochrane de 2012 realizada por Fang y cols., señalan que actualmente no hay pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso del drenaje biliar preoperatorio de rutina para los pacientes con ictericia obstructiva. Apuntan además, que la seguridad del drenaje biliar preoperatorio no se ha establecido y que puede aumentar la tasa de complicaciones graves<sup>158</sup>. La conclusión es que el drenaje preoperatorio no debe utilizarse en pacientes candidatos a cirugía fuera de ensayos clínicos aleatorizados.

Uno de los exámenes más recientes sobre los efectos del drenaje biliar publicado por Singhirunnusorn y cols., analizó 100 pacientes con lesiones periampullares benignas o malignas, y evidenciaron como el DBP no asoció ninguna ventaja en aquellos pacientes con tumores resecables. Aunque si iba asociado a una mayor tasa de infecciones biliares. Los autores concluían destacando que el DBP se debe de considerar en pacientes seleccionados cuando la cirugía tiene que ser retrasada<sup>159</sup>.

Consideramos oportuno destacar también como los metaanálisis publicados por Sewnath, Saleh, Velanovich y Qui concluyen que no existe clara evidencia de que la colocación de stent biliares tenga un efecto positivo o negativo en los pacientes con ictericia obstructiva<sup>114,147,152,154</sup>.

Un aspecto que consideramos de interés y no contemplado en muchos estudios es el que se refiere a las complicaciones derivadas del propio procedimiento de drenaje. En nuestro trabajo cerca del 11% de pacientes presentaron complicaciones resultado del procedimiento de drenaje biliar. Cuando comparamos los pacientes con y sin complicaciones debidas al stent la incidencia de complicaciones postoperatorias

tampoco resultó diferente entre ambos grupos. Es decir, los pacientes con complicaciones debidas al procedimiento de drenaje no experimentaron una mayor incidencia de complicaciones en el postoperatorio.

Sin embargo algunas series comunican cifras de complicaciones consecuencia de la técnica de drenaje hasta en el 30-45% de los pacientes<sup>20,108,159</sup>. El metaanálisis de Saleh<sup>147</sup> que incluye 8 estudios retrospectivos y tan solo dos estudios prospectivos aleatorizados realiza una apreciación crítica de los resultados. Para este autor dichos resultados en el caso de estudios retrospectivos podrían estar sesgados a favor de una menor morbilidad en el grupo de stent debido a que las complicaciones directamente causadas por la inserción del stent no fueron evaluadas.

El trabajo de Sewnath<sup>114</sup> apunta en la misma dirección señalando, que la tasa global de complicaciones se ve afectada negativamente por las complicaciones inherentes al propio procedimiento de drenaje. Si se excluyen los pacientes que presentaron complicaciones debidas a la colocación del stent, los resultados resultan favorables en cuanto a una menor incidencia de complicaciones con carácter significativo en dicho grupo.

Por todas estas razones, y a pesar de que la realización de DBP pueda tener teóricos beneficios en el curso evolutivo de los pacientes, las complicaciones relativas al mismo constituyen eventos nocivos que ensombrecen, en muchos casos de forma notable, el pronóstico. Complicaciones como pancreatitis, perforación, hemorragia y colangitis, algunas lo suficientemente graves como para impedir la posterior cirugía y con ello la probabilidad de éxito de la resección. Las desventajas asociadas al procedimiento de drenaje en determinados casos, no compensarán su potencial beneficio o incluso probablemente aumentarán la incidencia de complicaciones postoperatorias, si bien en nuestrta serie de enfermos, no hemos podido objetivar diferencias entre los pacientes complicados y no complicados, tras la realización del drenaje biliar. En buena lógica, la disminución de las complicaciones relacionadas con el procedimiento de drenaje, podría ser una manera de mejorar los efectos beneficiosos que el mismo pueda aportar, sobre la base de los datos experimentales.

Otro aspecto que entendemos podría ser de interés es la duración del drenaje biliar. Ciertos estudios experimentales señalan que, mientras algunas pruebas de función hepática y el metabolismo del glucógeno se recuperan en 2 a 5 días, otras vías celulares tales como las funciones mitocondriales y la funcionalidad de las células de Kuppfer necesitan de 2 a 6 semanas para normalizarse<sup>77,106,160</sup>. Por consiguiente, una duración demasiado breve del drenaje puede no ser suficiente para normalizar y restaurar las alteraciones asociadas a la ictericia obstructiva. Por otro lado, un período largo aumentaría el riesgo de complicaciones debidas al stent como la colonización y la oclusión que darían lugar a un retraso de la cirugía lo que sería inexcusable para tumores potencialmente resecables.

En nuestro estudio analizamos en este sentido, las complicaciones en los pacientes portadores de stent diferenciando aquellos con duración inferior y superior a 4 semanas. No obtuvimos diferencias significativas en las complicaciones infecciosas, mayores, ni en la mortalidad postoperatoria.

Otros estudios en cambio, si apuntan a un incremento, sobre todo de las complicaciones infecciosas, en los casos de larga permanencia del stent posiblemente por el riesgo de colonización biliar<sup>119</sup>.

Todas estas revisiones subrayan la necesidad de poner en marcha ensayos controlados aleatorizados para responder a la pregunta de manera concluyente. Tales ensayos deberán identificar a los pacientes que puedan beneficiarse del DBP específicamente, así como informar de los eventos adversos y la mortalidad tanto a corto como largo plazo, y reflejar también cualquier retraso que éste pueda causar en el tratamiento quirúrgico.

Por lo tanto, en base a nuestros resultados y a la revisión de la literatura, entendemos que el uso rutinario del drenaje biliar preoperatorio en pacientes con tumores periampulares no está justificado y que la cirugía inmediata debe ser el objetivo a alcanzar en aquellos casos potencialmente resecables.

En la mayoría de las publicaciones, el aumento de las tasas de morbilidad no se ha traducido en un aumento de la mortalidad operatoria por lo que podemos afirmar que el DBP es todavía, una opción segura reservada para los pacientes en los que la cirugía tenga que ser pospuesta debido a colangitis, desnutrición significativa, ó condiciones comórbidas que deban ser corregidas de forma preoperatoria, o pacientes cuyo retraso en el tratamiento quirúrgico esté relacionado con el empleo de terapia neoadyuvante o por la necesidad de derivarles a hospitales de tercer nivel.

#### 6.3.4. FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD

La mortalidad y morbilidad después de la cirugía de los tumores periampulares siguen siendo problemas importantes a día de hoy. Si bién, la mortalidad se ha reducido drásticamente, la morbilidad postoperatoria, como se ha mencionado, se ha mantenido en cifras elevadas.

Como objetivos principales de este estudio se han analizado de modo específico la influencia que la bactibilia y el empleo de drenajes biliares tienen sobre este conjunto de pacientes. Pero tal y como señalan otros trabajos, además de estas dos particularidades, existen condiciones generales que vienen definidas por las características clínicas de los enfermos y otras específicas como son la complejidad de la técnica quirúrgica que implica el tratamiento de estos pacientes, además de otras circunstancias como la presencia de ictericia obstructiva, las cuales pueden contribuir al incremento de la morbilidad postoperatoria.

No obstante, es escasa la información disponible en la literatura sobre la evaluación y contribución exacta de factores pre e intraoperatorios y el desarrollo de complicaciones postoperatorias. Por dicho motivo, hemos analizado estos aspectos con el objeto de identificar factores de riesgo de complicaciones postquirúrgicas en nuestra serie de pacientes.

Dentro de las variables clínicas se analizaron el sexo, la edad, clasificación ASA, presencia de comorbilidades, Índice de Charlson, IMC y pérdida de peso. Ninguna de las cuales mostraron relación estadística con el desarrollo de complicaciones.

El sexo femenino ha sido considerado como factor protector en algunos estudios<sup>11,163,267,285,314</sup>, pero en nuestra serie no mostró significación estadística.

La edad, como refleja Cheng y cols., al igual que en nuestros resultados, no fue una variable predictiva de complicaciones 267. Sin embargo, en otros trabajos, ésta se muestra como factor de riesgo de mortalidad y de complicaciones postoperatorias 11,21,163. Para algunos autores, la mayor prevalencia de comorbilidades preoperatorias observadas generalmente entre la población anciana, introduciría potencialmente un sesgo de selección al comparar los resultados con cohortes más jóvenes sin historias clínicas similares 146,314,315. Pero también es cierto, que sólo una minoría de pacientes de edad avanzada en razón de su estado funcional preoperatorio, pueden optar por someterse al procedimiento quirúrgico, lo que podría dar lugar igualmente, a un sesgo de selección. Cuando este tipo de cirugía abdominal mayor se considera en los ancianos, una evaluación preoperatoria integral debe sopesar el riesgo-beneficio en el paciente de forma individual.

Analizamos, además, las comorbilidades de los pacientes bien mediante la puntuación obtenida con el índice de Charlson, como por el número de comorbilidades, considerando las más relevantes tal como se ha especificado en el apartado material y método. En nuestra experiencia no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la morbimortalidad. En contraposición, otros estudios demostraron como la presencia de complicaciones médicas graves fue un factor de riesgo de mortalidad postoperatoria<sup>10,11,21,267</sup>.

La clasificación ASA de nivel III ó mayor que ha demostrado en algunos trabajos, estar relacionada con una mayor morbilidad tras cirugía<sup>316,317</sup>, tampoco resultó significativa en nuestra serie. En este mismo sentido se manifiestan Muscari y cols. en su revisión<sup>318</sup>.

La obesidad considerada uno de los principales problemas de salud pública en muchos países, y relacionada con varias enfermedades crónicas, incluyendo diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, hipertensión y ciertos tipos de cáncer, también se asocia en algunos trabajos con las complicaciones perioperatorias y ha sido considerada factor de riesgo en pacientes sometidos a cirugía abdominal<sup>319-321</sup>. El IMC en nuestro trabajo no resultó factor de riesgo significativo. En cambio otras publicaciones que comparan pacientes obesos con pacientes de peso normal muestran tasas más altas de complicaciones postquirúgicas tales como FPPO, RVG y también complicaciones de tipo infeccioso como la infección de la herida y la colección intraabdominal en el grupo de pacientes obesos<sup>274,279,322</sup>. La textura blanda del parénquima pancreático, que se observa con mayor frecuencia en pacientes obesos, podría explicar por qué el IMC se presenta como un factor de riesgo de fístula pancreática después de cirugía pancreática.

Determinados aspectos clínicos y semiológicos propios de estos enfermos tales como: ictericia, alteración de la función renal, coagulopatía o existencia de desnutrición, se estudiaron a través de las siguientes variables analíticas: Creatinina, Albúmina, Bilirrubina, GPT, Fosfatasa alcalina, Índice protrombina, Leucocitos, Neutrófilos. Según nuestros resultados, tampoco se demostró asociación significativa con ninguna de ellas. No obstante, y a diferencia de nuestros resultados, estudios clásicos como el de Pitt y cols., destacaron como factores pronósticos negativos la presencia de hipoalbuminemia, leucocitosis, elevación de fosfatasa alcalina y función renal deteriorada<sup>323</sup>. En esta misma línea, Blamey y cols., identificaron que los valores elevados de creatinina, bilirrubina y la hipoalbuminemia previa a la cirugía, se asociaban a un mal curso postoperatorio<sup>324</sup>. Billingsley y cols, también reseñaron que la hipoaluminemia preoperatoria y la bilirrubina preoperatoria >20mg/dl, fueron predictores significativos de mortalidad<sup>325</sup>. Winter y cols., también encontraron como variables predictoras significativas de complicaciones postoperatorias el valor de BUN preoperatorio elevado, superior a 18mg/dl y la albúmina preoperatoria inferior a 3.5g/dl. Estos autores sugerían por tanto, que las pruebas de laboratorio de rutina permitirían al cirujano identificar los pacientes que están en mayor riesgo de morbilidad tras la realización de la DPC<sup>326</sup>. Estudios más recientes como el de Lin y cols., también demostraron asociación entre las cifras elevadas de bilirrubina y la morbilidad postoperatoria<sup>313</sup>. En nuestra experiencia, tales circunstancias no han podido ser ratificadas.

Las variables intraoperatorias analizadas, no mostraron relación con el establecimiento de complicaciones. La técnica quirúrgica empleada, no evidenció en nuestro estudio relación con el curso postoperatorio de los pacientes. Otros trabajos de investigación que analizaban, no solo el procedimiento de resección, sino también el tipo de reconstrucción, tampoco informaron de diferencias significativas<sup>277,288,289,318</sup>. Aunque grupos como el de Berger y cols., apuntan a una menor tasa de fístula pancreática cuando efectúan anastomosis invaginante comparada con la ductomucosa, sus resultados no han podido ser reproducidos<sup>287</sup>.

Por lo que respecta a la pérdida hemática, el análisis de Cheng y Braga, reflejan que una mayor pérdida hemática durante la cirugía se asocia a un mayor índice de complicaciones<sup>267,317</sup>. También Lavu y cols., identifican como factor predictivo de infección de herida quirúrgica la mayor pérdida hemática<sup>328</sup>. Nuestros resultados no muestran diferencias significativas en cuanto a esta variable.

Gouma y cols., en uno de sus estudios subrayan que la necesidad de transfusión, y no la pérdida hemática, esta asociada a las complicaciones postquirugicas<sup>12</sup>. También el estudio publicado por Fabregat encuentra como variable intraoperatoria significativa la transfusión hemática. Para este autor la duración de la intervención, así como la técnica de resección y reconstrucción tampoco resultaron, al igual que en nuestro estudio, variables significativas<sup>329</sup>. Billingsley y cols., encontraron que un tiempo de operación más corto, al igual que una menor pérdida hemática, se asoció con un mejor resultado postoperatorio. Estos autores interpretan ese hallazgo en relación con la mayor o menor experiencia del cirujano<sup>326</sup>.

En nuestro análisis no se consideraron parámetros como la textura del parénquima y el diámetro del ducto pancreático, los cuales en algunas publicaciones han constituido factores de riesgo de morbilidad, sobre todo en relación al desarrollo de fístula pancreática<sup>258,277,285,287,318,330</sup>.

Por último, la duración de la estancia preoperatoria y estancia en UCI tampoco influyeron en el incremento de complicaciones perioperatorias. En este sentido, no disponemos de datos al respecto en la bibliografía revisada.

En los últimos años, la estratificación del riesgo quirúrgico se ha convertido en uno de los aspectos más debatidos, debido al creciente número de pacientes con edad avanzada y múltiples comorbilidades que son sometidos a cirugía mayor. Este entusiasmo por el desarrollo de modelos de predicción de riesgo en cirugía de alta complejidad engloba la cirugía efectuada sobre la encrucijada biliopancreática que, habitualmente, es realizada en el contexto de condiciones fisiológicas y patológicas adversas.

Idealmente, la formulación de un sistema de puntuación que estratifique el riesgo debería basarse en parámetros preoperatorios e intraoperatorios de fácil acceso que permitieran al cirujano adoptar estrategias preventivas de forma individual. En este sentido, son varios los modelos desarrollados, evaluados y validados con el objetivo de seleccionar buenos candidatos o conseguir optimizar su preparación para la cirugía.

Herramientas como la escala POSSUM, basada en consideraciones fisiológicas y operatorias del paciente<sup>331-333</sup>, la puntuación SOAR, que valora las condiciones preoperatorias del enfermo utilizando la escala de comorbilidad de Charlson<sup>334</sup>, y otras, derivadas de la Base de datos del ACS-NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), que mezcla elementos de ambas<sup>335,336</sup>, son sistemas de predicción útiles en el análisis global de los resultados, pero la capacidad real para predecir prospectivamente el curso individual de cualquier paciente es desconocida. Otras escalas de puntuación utilizadas rutinariamente, tales como APACHE, ASA, y también el POSSUM, no han demostrado en los estudios realizados con dicha finalidad, predecir con fiabilidad la morbilidad después de cirugía pancreática<sup>331</sup>. En cualquier caso, es evidente que no hay un solo sistema que se muestre superior a los otros.

En nuestra experiencia, ninguno de los parámetros analizados se ha mostrado como factor de riesgo de morbimortalidad en este grupo de pacientes. Queda por

determinar si el empleo de estas escalas de predicción podrían alertar de los pacientes en riesgo de complicaciones, de tal manera que los enfermos con una puntuación más alta pudieran ser vigilados cuidadosamente en el período postoperatorio temprano. La aparición de signos de potenciales complicaciones conllevará un diagnóstico y tratamiento rápidos y adecuados que eviten consecuencias desfavorables para los mismos.

También, como queda reflejado en otras publicaciones, el registro de variables intraoperatorias como la consistencia del parénquima y el diámetro del conducto pancreático, entendemos que deberían ser consideradas para futuros estudios.

En ocasiones y aun en ausencia de factores de riesgo, aparecen complicaciones y efectos adversos que pueden llevar incluso al fallecimiento del paciente. En estas circunstancias *el análisis de la causa-raiz*, como subraya el estudio multicéntrico del Pancreatic Surgery Mortality Study Group<sup>337</sup>, permite un examen más objetivo de la secuencia de eventos que conducen a ese suceso determinado. Se trata de un método retrospectivo a menudo empleado en procesos de calidad, y del que existe poco publicado en relación con su valor en el ámbito quirúrgico. Este estudio revela que el 40% de la mortalidad de la serie fue atribuida a los efectos de la intervención quirúrgica, siendo la fístula pancreática la más frecuente, lo que pone de relieve la importancia de un procedimiento operatorio adecuado y preciso. Por tanto, y a pesar de que en nuestra experiencia no se han identificado variables de riesgo, el registro más exhaustivo de otros parámetros, así como el empleo de escalas de predicción, contribuirán en futuros estudios a identificar los sujetos en riesgo de complicaciones.

Otro aspecto que analizamos en nuestro trabajo fue el Índice NNIS. Dado que las ISQ, y dentro de ellas las infecciones de la herida quirúrgica, constituyen el segundo grupo más numerosos de las infecciones nosocomiales tras las del tracto urinario, consideramos que su prevención constituye un objetivo prioritario en la mejora asistencial. Estas eventualidades, no sólo influyen de forma negativa sobre la morbimortalidad quirúrgica, sino que también lo hacen sobre la estancia postoperatoria, estimando que puede prolongarla una media de siete días, originando además un incremento del gasto sanitario y una sobrecarga de trabajo al personal sanitario que

atiende a estos pacientes<sup>273</sup>.

La utilización de profilaxis en los procedimientos pancreatobiliares es indiscutible. El principal objetivo de la quimioprofilaxis antibiótica es disminuir la incidencia de las infecciones postoperatorias, especialmente las de la herida quirúrgica, en los pacientes de riesgo. Para ello es importante conocer el tipo de intervenciones que más se beneficiarán de la aplicación de esta quimioprofilaxis. Actualmente se están aplicando índices que calculan el riesgo de ISQ. Los más empleados, que además permiten comparar las tasas de infección de distintos hospitales y durante periodos de tiempo determinados, son el índice NNIS<sup>240</sup>, desarrollado por los *Centers for Disease Control and Prevention* americanos (CDC) y el índice SENIC (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*)<sup>338</sup>.

El Índice NNIS, que como se ha mencionado previamente, es el más empleado para el cálculo de la tasa previsible de ISQ, fue también analizado en nuestra serie. En nuestro estudio se consideró a los pacientes con cultivo biliar positivo dentro de la categoría de cirugía contaminada, asignándoles un punto, y aquellos con bilis estéril considerados cirugía limpia se les puntuó con cero puntos. Los valores NNIS obtenidos en el estudio, como quedan reflejados en la tabla 7, no se correlacionaron con los establecidos por los CDC, mostrando valores más elevados en las categorías 1 y 2. Los valores para las puntuaciones de 0 y 3 puntos en cambio, fueron menores.

Posiblemente la distribución de los pacientes efectuada por nosotros en cirugía contaminada o limpia según la presencia o no de infección biliar, sea insuficiente y deban ser incluidos otros factores intraoperatorios que permitan la clasificación de los mismos en una determinada categoría. Cabe señalar paradójicamente, que los pacientes con la máxima puntuación NNIS, presentan tasas de infección menores que los pacientes con índice de 2 puntos. Es posible, por tanto, que enfermos con importantes comorbilidades y en los que se prolonga la intervención quirúrgica, el hecho de presentar cultivos biliares positivos, no les sitúe en la categoría de contaminados y viceversa, pacientes con bilis esteril en los que incurran otras circunstancias, deban ser considerados dentro del grupo de cirugía contaminada y puntuados con la máxima calificación NNIS.

Entendemos que este índice no resulta adecuado como previsor de ISQ en esta serie de pacientes y en cualquiera de los casos, otros aspectos habrán de ser tenidos en cuenta a la hora de clasificar a este tipo de cirugía como limpia-contaminada o contaminada.

### 6.3.5. MICROBIOLOGÍA QUIRÚRGICA

La cirugía efectuada en los pacientes con tumores periampulares constituye una de las más complejas. La dificultad viene derivada no solo de los aspectos técnicos, sino de las características de los pacientes en los que se lleva a cabo. Analizando los resultados de los cultivos de bilis efectuados en nuestro grupo de estudio, queda demostrado de forma manifiesta, que se trata de intervenciones que pueden ser consideradas contaminadas debido a la alta tasa de bactibilia, 70% del total. Además añade complejidad, la elevada proporción de cultivos de tipo polimicrobianos en la serie, con cifras del 80%.

Las especies registradas corresponden a flora de tipo "entérico nosocomial": Enterococcus spp., Klebsiella spp., E.coli y Enterobacter cloacae, por orden de frecuencias.

En la misma línea se manifiestan otros grupos de trabajo que muestran similares aislamientos 107,150,159,185,204,205,209,213,309,310. Aunque *E.coli y K.pneumoniae* son patógenos comunes en la bilis de pacientes con colangitis y colostasis, el empleo de drenaje biliar o de antibióticos contra la obstrucción biliar, o bien el desarrollo de colangitis previa a la cirugía, pueden modificar la flora bacteriana en el tracto biliar, de tal manera que microorganismos como *E. faecalis y E. cloacae* pueden proliferar 213,222.

En nuestro estudio la especie *Enterococcus* es la más prevalente. Estos microorganismos son parte de la flora endógena humana y tienen poco potencial patogénico en el huésped normal. Sin embargo, en el paciente inmunocomprometido, se transforman en patógenos oportunistas, de tal modo que la infección ocurre cuando descienden las defensas del huésped y también con el uso de dispositivos invasivos, como son los drenajes biliares. Determinados enterococos, muy habituales en nuestra experiencia, se han convertido en importantes patógenos nosocomiales, debido a que son bacterias intrínsecamente resistentes a la mayoría de antibióticos, las cuales actualmente están creando problemas en numerosos países. Esta indudable importancia queda demostrada en nuestro estudio en el que, Enterococcus spp., fue el microorganismo más comúnmente aislado a partir de la bilis. Para explicarnos el por qué de la alta prevalencia de estos microorganismos como colonizadores principales, se podrían considerar varias circunstancias como las frecuentes manipulaciones endoscópicas o percutáneas, así como la colocación de stents y catéteres a los que con frecuencia se someten los pacientes con tumores de la encrucijada pancreatobiliar. En nuestro estudio, casi un 63% se sometieron a instrumentación biliar. Es posible que por tales motivos los resultados muestren elevada proporción de estos micoorganismos. Pero además, tanto la colostasis, como el estado de inmunodepresión que se asocia en caso de neoplasias también puede contribuir a este elevado porcentaje. Las características de los pacientes objeto de nuestra investigación, los convierten en un grupo de riesgo para la infección por Enterococcus spp. Independientemente de la controversia que aún rodea la cobertura antimicrobiana frente a enterococo, estimamos que debido a la creciente presencia de los mismos, en particular *E.faecium y E.faecalis* resistentes a Vancomicina, la importancia de este tipo específico de infección nosocomial debe investigarse y reconocerse. Por este motivo, si la tinción Gram revela cocos Gram positivos, se recomienda efectuar tratamiento frente al mismo<sup>209</sup>.

Por otro lado, en nuestra serie destaca el relativo escaso aislamiento de *P.aeruginosa*, con cifras del 3,75%, microorganismo que otros estudios informan de tasas cercanas al 17%<sup>210,213,222,339</sup>, incluso Jagannath<sup>149</sup>, detalla una incidencia del 25%. Este patógeno virulento, puede sin duda contribuir a un aumento en el postoperatorio de las tasas de morbilidad y mortalidad publicadas por ellos.

Con relación al análisis microbiológico en los pacientes con stent, se ha subrayado la incidencia del 100% de positividad en todas las muestras remitidas, siendo de igual manera polimicrobianas la inmensa mayoría, 81%. En nuestra experiencia los aislamientos en el cultivo del stent mostraron las siguientes frecuencias: *Enterococcus* spp., 57,4%, *Klebsiella* spp., 50%, *Candida* spp., 35,19% y *E.cloacae* 31,48%.

Los no sometidos a drenaje registraron 27% de cultivos positivos, una diferencia muy significativa. Coincidimos en este sentido con otros autores como Herzog<sup>110</sup> que señala cifras del 21%. Contrariamente, otras series como la de Sugawara, publica tasas del 58% de cultivos positivos en pacientes sin drenaje preoperatorio. Según este autor, una vez seccionado el conducto biliar y posteriormente anastomosado al yeyuno, es probable que ocurra bactibilia, independientemente de la ausencia o presencia de un drenaje biliar preoperatorio. Sin embargo, los mismos autores añaden otra interpretación de ese resultado, y plantean que el empleo rutinario, en su caso, de stents biliares transanastomóticos después de la operación, aunque especulativo, puede ser la causa de la contaminación biliar en ese subgrupo de pacientes<sup>185</sup>.

Nuestra alta tasa de bactibilia podría explicarse por la elevada proporción de pacientes con instrumentación biliar (63%). También trabajos como el de Kaya y cols., que analizaron los cultivos biliares durante la realización de CPRE, y previos a la colocación de stent, evidenciaron cifras igualmente elevadas de hasta el 50%, destacando por frecuencias *E.coli* (28.2%), *P.aeruginosa* (17.3%) y *S.maltophilia* (15.2%). Sin embargo, hay que remarcar que el crecimiento monomicrobiano en esta serie fue más frecuente (96%), en comparación con los cultivos polimicrobianas tan solo del 4%<sup>210</sup>. La colocación y permanencia del stent facilitaría la colonización del mismo por diferentes tipos de microorganismos, de ahí la alta frecuencia de cultivo de varias especies, como lo demuestran nuestros resultados.

Los aislamientos de hongos en bilis fueron en nuestra serie del 29%, siendo aún más frecuentes en los pacientes con stent, alcanzando el 35%. La especie más prevalente correspondió a *C.albicans*. Mientras que algunos estudios, en la línea del nuestro, indican que su aislamiento es un hallazgo común con cifras del 23% <sup>107,109</sup>, y hasta 38% <sup>211</sup>, otros trabajos como el de Isla y cols. <sup>190</sup>, identifican *Candida* spp. en sólo el 1% de los cultivos.

Las infecciones por hongos tienen una frecuencia e importancia creciente en el paciente hospitalizado, especialmente en aquellos con sistema inmunológico deteriorado. Muchos factores han contribuido a este aumento, como son el uso intensivo de quimioterapia y agentes inmunosupresores, terapia con corticoides, alimentación parenteral y empleo de antibióticos de amplio espectro<sup>340</sup>. La relevancia de *Candida* es

variable en la literatura, y su aislamiento clínico no está claro si puede representar una colonización o tratarse de una infección. Especies de *Candida* son organismos comensales y se consideran flora transitoria en la cavidad orofaríngea y el tracto gastrointestinal de los seres humanos (con exclusión del sistema pancreatobiliar).

Según las directrices del consenso internacional de infecciones fúngicas de 2002, una infección puede ser considerada "probada", cuando se obtiene un resultado de cultivo positivo para muestras que normalmente son estériles<sup>341</sup>. Por lo tanto, se puede afirmar que el diagnóstico de candidiasis biliar es posible mediante la detección de especies de *Candida* en muestras de bilis. En conclusión, los cultivos positivos de hongos en muestras biliares no son sólo artefactos por contaminación, por lo que deben ser tenidos en cuenta en el caso de desarrollarse colangitis recurrente o sepsis, con la consiguiente necesidad de instaurar un tratamiento antiinfeccioso.

Por dicho motivo, la investigación y estudio de levaduras en aspirados biliares se considera imprescindible especialmente, en pacientes que están inmunocomprometidos, portadores de stents<sup>211</sup>, o en aquellos sometidos a terapia con antibióticos de forma prolongada<sup>246</sup>. También se detecta mayor incidencia en pacientes afectos de estenosis por patología maligna<sup>188</sup>.

Los microorganismos anaerobios se aislaron en bilis en 19% de los pacientes. En nuestros resultados destaca el escaso reclutamiento de anaerobios en las prótesis biliares, tan solo 3 aislamientos (2,1% del total de aislamientos), a diferencia de otros autores que señalan mayores tasas en el grupo con stent, hasta 17%<sup>107</sup>. La explicación de este resultado posiblemente sea debida al método de transporte de las prótesis biliares, que no se efectúa en un medio especial para tal cultivo. Las prótesis se depositan en un frasco estéril sin aditivos. Tal vez si el manejo de las mismas se hubiera realizado en una bolsa específica de anaerobios las cifras de aislamiento hubieran sido otras. En numerosos trabajos que analizan la microbiología en bilis no se menciona la detección de anaerobios<sup>118,150,159,190,205,213</sup>, y en otros, éstos se aíslan en escaso porcentaje, inferior al 10%<sup>107,147,179,186,188,342</sup>. Sin embargo, tradicionalmente los anaerobios han ocupado un lugar destacado dentro de la patología biliar, asociándose su aislamiento a los cuadros clínicos más graves<sup>249,343</sup>.

Por lo tanto, al manejar enfermos con patología de la encrucijada biliopancreática resulta imprescindible realizar una correcta recogida, transporte y procesamiento de las muestras clínicas. Las tomas deben ser obtenidas usando procedimientos que garanticen el mantenimiento de una atmósfera carente de oxígeno y que eviten contaminación con flora endógena. En general y tal como se ha realizado en nuestro estudio, el procedimiento recomendado exige la aspiración con aguja. Además las muestras deben ser procesadas en el laboratorio lo más rápido posible, manteniendo en todo momento su estado libre de oxígeno, incluyendo un medio de transporte apropiado para anaerobios y su cultivo en el laboratorio antes de los 30 minutos siguientes a ser obtenidas.

En nuestro protocolo se cumplen todos estos requisitos y esto tal vez sea el fundamento de las altas cifras registradas. Consideramos que las prótesis biliares deberían someterse al mismo procesamiento.

Es importante tomar en consideración que recientes series, que analizan la microbiología en diversos tipos de patologías pancreatobiliares y efectuados mediante diferentes procedimientos, reflejan un amplio espectro microbiológico<sup>188,212,222,339</sup>. Por ello, estimamos que la realización de la tinción Gram intraoperatoria resulta de gran ayuda en la identificación de la flora microbiológica contaminante y en la orientación de la pauta antimicrobiana. La sensibilidad de ésta en las muestras biliares es según algunos autores, cercana al 80%<sup>186,191,249</sup>.

En nuestro estudio tratamos de valorar la correlación del Gram con el cultivo de bilis mediante el coeficiente Kappa. De tal manera que el valor de acuerdo entre ambos métodos (Gram y cultivo), fue de 0,6885 (IC 95%: 0,5494-0,8276), lo que indica un grado de acuerdo bueno entre ambos procedimientos. Registramos 12 pacientes con Gram intraoperatorio negativo, cuyo cultivo resultó positivo y a la inversa, 4 pacientes con Gram positivo, cuyo cultivo resultó negativo. Estudios clásicos como el trabajo de Keighley, evidenciaron I2% de incidencia de resultados falsos positivos y 7% de incidencia de resultados falsos negativos<sup>191</sup>. Trabajos más recientes como el de Khan, también comunica resultados similares a los nuestros cuando analiza el valor de la tinción Gram. En su trabajo identifican en 72,5% de casos la presencia y tipo de

microorganismos mediante el Gram. Tan solo en un 5% de muestras no fue posible identificar correctamente el microorganismo<sup>186</sup>. Estos mismos autores destacaron la importancia del Gram y subrayaron, qué si un número significativo de bacterias están presentes en la bilis, deben ser fácilmente identificadas en la muestra centrifugada en la que también se pueden distinguir fácilmente de restos epiteliales. Por lo tanto, recomiendan su utilización intraoperatoria de forma sistemática y similar al empleo de las secciones anatomopatológicas congeladas en los casos de enfermedad maligna.

Nuestros resultados confirman que la tinción Gram de la bilis es bastante precisa como medio de detección de pacientes con infección biliar y su realización debe convertirse en práctica de rutina durante la cirugía que comprometa el árbol biliar ya que podría facilitar y orientar la adecuación de una antibioticoterapia más idónea en este tipo de pacientes.

Por otro lado, además de la identificación de los microorganismos en bilis, se considera esencial determinar el perfil de sensibilidad antibiótica. Así, cuando en algunas series se analizan las sensibilidades de los microorganismos a diferentes tipos de antimicrobianos, se puede observar un espectro de cobertura limitada y alta resistencia a la cefuroxima (69%), ampicilina/sulbactam (51%), y la ampicilina/ácido clavulánico (47%), fármacos que hasta hace poco resultaban de elección en este tipo de patologías<sup>188</sup>. Pero además, es preciso señalar que existe un grupo concreto de microorganismos, por otro lado de alta prevalencia en este tipo de patología, que muestran un perfil con alta resistencia como son *P.aeruginosa*, *E.faecium*, y *E.cloacae*<sup>188</sup>. En este sentido, también Shivaprakasha y cols., en aislamientos bacterianos biliares de 128 muestras, registraron una alta resistencia de bacilos Gramnegativos a la ampicilina (92%), cefalexina (82%), ciprofloxacino (68%) y piperacilina (64%)<sup>344</sup>.

En un extenso estudio de muestras biliares efectuado entre 2004 y 2008 y dividido en dos fases, se demostró un cambio a lo largo del tiempo en la susceptibilidad a los antibióticos. El brazo prospectivo mostró que los bacilos gramnegativos tenían una alta resistencia a ampicilina, ciprofloxacino y cefalosporinas de 3ª generación. Enterococo, resultó el grampositivo aislado predominante, el cual tenía alta resistencia al ciprofloxacino, pero era sensible a vancomicina y teicoplanina<sup>339</sup>.

El estudio de Yu y cols., centra su análisis en patología maligna y muestras obtenidas mediante punción transparietohepática. Observa un 22% de cepas bacterianas productoras de β-lactamasas y 62% de cepas de *E.coli* productoras de BLEE<sup>212</sup>. En nuestro trabajo los aislamientos de *E.coli* BLEE fueron del 7,4% del total de *E.coli*. Si bien la tasa de aislamiento de este tipo de microorganismo, no es muy elevada proporcionalmente, dadas sus particularidades patogénicas y su creciente irrupción en la clínica, nos debe de poner en alerta a los cirujanos que nos enfrentamos con este tipo de patología.

Sudo<sup>205</sup> y Cortes<sup>150</sup>, en pacientes con drenaje biliar preoperatorio y sometidos a DPC, encontraron en el cultivo de bilis, un número considerable de bacilos gramnegativos nosocomiales con resistencia intrínseca a antimicrobianos de uso habitual, tales como aminopenicilinas y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación. Estos hallazgos pueden explicarse por el impacto de los antibióticos utilizados previamente durante procedimientos endoscópicos o por hospitalización previa a la cirugía, lo que puede alterar la flora bacteriana en el tracto biliar<sup>345</sup>. A la vista de estos resultados, podría ser difícil eliminar dichos patógenos debido a la probabilidad de resistencia a los antibióticos.

Un reciente estudio francés, basándose en los patógenos aislados en cultivo biliar en pacientes de alto riesgo, demostró que las actuales directrices nacionales para la profilaxis quirúrgica en el caso de DPC que recomiendan el uso sólo de cefalosporinas de segunda generación, serían inapropiadas en el 57% de los pacientes. En vista de la ecología microbiana detectada por estos autores, la combinación de carboxi o ureidopenicilinas y gentamicina se considera adecuado para la mayoría de los patógenos aislados (es decir, *Enterococcus* sensibles a ampicilina y bacterias Gram-negativas)<sup>309</sup>. En el mismo sentido, informa el grupo japonés de Sudo y cols.<sup>310</sup>, según resultados de la susceptibilidad antimicrobiana de cultivos de bilis intraoperatoria, la profilaxis antibiótica con cefalosporinas de 1ª ó 2ª generación recomendada comúnmente en su medio para la DPC, sería inadecuada en alrededor del 40% y más del 50% de los pacientes con drenaje endoscópico y percutáneo respectivamente. Sin embargo, las cefalosporinas de 1ª generación, serían profilaxis apropiada para más de 90% de

pacientes sin drenaje biliar. Al igual que el grupo francés, sugieren que un tratamiento de corta duración perioperatoria con antibióticos de amplio espectro, puede ser una opción apropiada para prevenir complicaciones infecciosas en pacientes con drenaje biliar, los cuales son más propensos a tener colonización bacteriana y más proporción de microorganismos resistentes a antibióticos.

Nuestro trabajo se ha desarrollado formulando la misma premisa y aplicando por tanto un tratamiento antimicrobiano en los casos de contaminación biliar.

Los cambios y la transformación de la microbiología biliar debe tomarse en consideración en la práctica clínica. Por lo tanto, una selección apropiada de antibióticos durante los procedimientos de drenaje preoperatorio es importante para la prevención del desarrollo de microorganismos. De igual manera se justifica la toma rutinaria de muestras intraoperatorias de bilis para documentación bacteriológica en todos los pacientes con tumores periampulares sometidos a cirugía como realizamos en nuestro protocolo.

La alta resistencia de los microorganismos a los antibióticos empleados en el pasado puede ser debida al uso generalizado e indiscriminado de los mismos. Estas observaciones sugieren que una renovada política antibiótica empírica debe hacerse en función de este cambio en el patrón de sensibilidad a los antibióticos. Los resultados microbiológicos reflejan la situación local de nuestro hospital. Por lo tanto, y aunque estos resultados no puede sugerir recomendaciones universales, si proporcionan información esencial que puede influir en las decisiones clínicas.

No ha sido objetivo de este trabajo el análisis de sensibilidades antimicrobianas, pero tras los datos aportados en la revisión bibliográfica, consideramos de interés proseguir estudios en dicha línea de investigación ya que el patrón de sensibilidad cambiante de los microorganismos plantea un reto terapéutico notable en el tratamiento de estos pacientes.

#### 6.3.6. COHORTE DE PACIENTES SERIE PREVIA. AÑOS 2005-2007.

Durante la preparación, elaboración y diseño del presente estudio consideramos oportuno realizar un examen de nuestros resultados previos. Así registramos retrospectivamente los 31 pacientes intervenidos durante los 28 meses precedentes al inicio de nuestro trabajo.

Dicho grupo lo comparamos con la serie a estudio. Las características como son las edad media, distribución por sexos, pérdida de peso, IMC no mostraron diferencias entre ambos grupos.

En ambos, más del 90% de pacientes se clasificaron en ASA II–III y el diagnóstico en la serie histórica correspondió a patología tumoral maligna.

La serie prospectiva presentó un Indice de Charlson superior, el 56% de pacientes tuvieron un índice ≥ 3, mientras que en la serie precedente solo en un 38%.

Hubo un mayor porcentaje de pacientes drenados preoperatoriamente en la serie retrospectiva 67% frente a 57% en la prospectiva.

La duración de la intervención por término medio fue similar, pero la pérdida hemática media fue superior (100ml) en la serie histórica.

Si bien no es posible metodológicamente la comparación de ambos grupos, si estimamos de interés confrontar algunas de las variables resultado, objeto de la presente investigación.

Las complicaciones infecciosas se han reducido más de un 8%. En el grupo retrospectivo solo se empleó profilaxis antibiótica mientras que en el grupo de estudio se prolongó el tratamiento si existía contaminación biliar. Además la terapia antimicrobiana se modificó teniendo en cuenta el cultivo intraoperatorio de bilis. Consideramos que esta conducta posiblemente haya podido contribuir a ese descenso en el número de complicaciones registradas.

Sin embargo, el análisis pormenorizado de cada una de las complicaciones, muestra que la reducción ha tenido lugar en todas las complicaciones infecciosas salvo en la infección del sitio quirúrgico, en la que se registran tasas incluso superiores en el grupo prospectivo. Esto puede deberse al tipo de diseño, al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, el cual se encuentra sujeto a sesgos, inconvenientes que podrían afectar los resultados de la investigación.

Las complicaciones mayores también experimentaron de forma global una disminución de casi un 15%. La fístula pancreática clínicamente significativa (tipos B,C), se redujo del 26% al 20%.

También destaca el descenso en las reintervenciones de los pacientes con dehiscencia de la anastomosis pancreática del 50% al 26%. Esta circunstancia tal vez sea debida al mayor empleo y desarrollo de las técnicas de radiología intervencionista en los últimos años. Durante el período 2005-2007 no se realizó ningún drenaje mediante esa técnica, mientras que en el periodo 2007-2012, se empleó drenaje radioguiado en el 26% de los pacientes con fístula pancreática.

El resto de complicaciones postoperatorias también experimentaron un descenso.

Hay que señalar que se apreció un incremento, del 3,23% al 6,9%, en la incidencia de absceso intraabdominal. Esta circunstancia posiblemente sea debida al empleo más frecuente de técnicas de imagen, junto con el indudable progreso de las mismas que permiten su diagnóstico de manera más precisa.

Por último, hubo un caso de fístula digestiva en nuestro estudio, eventualidad que no sucedió en la serie previa.

# 6.3.7. CORRELACIÓN COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS-OTROS FACTORES

La cirugía de los tumores periampulares implica operaciones técnicamente complejas con incremento significativo en la morbi-mortalidad del enfermo. Esa

complejidad unida a que se efectúan, en muchas ocasiones, sobre población de edad avanzada con comorbilidades, contribuye al desarrollo de complicaciones. Las complicaciones perioperatorias, sin duda alguna, pueden repercutir aun más condicionando estancias prolongadas y, lo que sin duda resulta más grave, obligar a reintervenciones que comprometan el pronóstico vital de los pacientes.

Dentro de los objetivos secundarios de este estudio, estaba el analizar el efecto de las complicaciones postoperatorias sobre la probabilidad de mortalidad hospitalaria, de reintervención y de prolongación de la estancia hospitalaria.

Los resultados obtenidos nos muestran que las complicaciones postoperatorias en nuestros pacientes prolongan de forma significativa las estancias hospitalarias. La estancia media de los pacientes sin complicaciones fue de 12 días, mientras que en los que presentan algún tipo de complicación ésta se prolongó hasta 26 días de promedio. En nuestra experiencia, tanto la complicación infecciosa como las complicaciones mayores tienen este impacto sobre los días de estancia, incrementando significativamente los mismos. Dominguez-Comesaña también informaron de similares resultados. Para este autor, la estancia media se prolongaba no solo en relación al establecimiento de complicaciones, sino que ésta también fue significativamente mayor en pacientes con resección multivisceral, reintervención, y en relación a la gravedad de las complicaciones<sup>22</sup>. De Oliveira y cols., afirmaron en su trabajo que la severidad de las complicaciones, así como la aparición de fístula pancreática, RVG ó infección prolongaban la estancia hospitalaria de forma significativa<sup>258</sup>. Otros estudios también apuntan a las complicaciones postoperatorias como un importante factor de riesgo que incrementa hasta en siete veces, en algunos casos, la probabilidad de prolongar la estancia<sup>10,277,285</sup>.

Las complicaciones infecciosas también fueron motivo de estancias más prolongadas en el trabajo de Kent y cols.<sup>23</sup>. El trabajo de Montiel y cols., muestra resultados similares. La estancia se prolongaba de forma significativa en el caso de presentar complicaciones como: fístula pancreática o biliar, hemorragia postoperatoria, absceso intraabdominal, infección de la herida quirúrgica, complicaciones pulmonares, colocación de drenaje en el postoperatorio y reintervenciones. Además, la severidad de

la complicación también estuvo relacionada con la duración de la estancia hospitalaria total<sup>271</sup>.

Por lo que respecta a las reintervenciones, se reintervinieron 11 pacientes. Las reintervenciones fueron más frecuentes, significativamente, en los pacientes con complicaciones, independientemente que las mismas fueran de tipo infeccioso o mayores, mostrando un nivel de significación estadística muy marcado. Las causas iniciales que llevaron a la reintevención en 9 casos fueron problemas derivados de la propia intervención quirúrgica: 6 pacientes por fístula pancreática, 2 por obstrucción intestinal, uno por fístula píloroyeyunal.

La aparición de complicaciones postoperatorias tales como HPP y la fístula pancreatoentérica fueron factores predictivos independientes de la necesidad de reoperaciones como lo han establecido algunos trabajos<sup>297,298</sup>. El factor de riesgo más destacado en el estudio de Gangl y cols., fue la fístula pancreática asociada con HPP, dicha asociación incrementó de forma muy significativa la probabilidad tanto de reoperación como el riesgo de mortalidad<sup>297</sup>. Al igual que estos autores, 3 de los pacientes del estudio que fueron reintervenidos por fístula pancreática, presentaron asociada HPP. Uno de ellos además precisó una segunda intervención y un procedimiento de embolización angiográfica, falleciendo posteriormente.

Es importante señalar que ningún paciente se reintervino por complicación infecciosa como causa principal. La relación significativa (complicación infecciosa-reintervención), en este caso, se produce por la concomitancia de complicaciones quirúrgicas asociadas a infección del sitio quirúrgico, bien sea absceso intraabdominal o infección de herida propiamente dicha.

Por último, se analizó la asociación entre las complicaciones y la mortalidad postoperatoria. A diferencia de la estancia y reintervenciones, no se demostró asociación con la misma, aunque la relación complicación mayor/mortalidad mostró un nivel de p, cercano a la significación estadística (p=0,052) lo que tal vez sea debido al escaso número de pacientes fallecidos. Los tres fallecidos tuvieron complicaciones mayores: dos fístula pancreática y otro insuficiencia respiratoria. En este sentido, otros

autores<sup>21,22</sup>, señalan como la presencia de complicaciones postoperatorias, junto aspectos tales como la necesidad de reintervención y la edad del enfermo >70 años, se correlacionan significativamente con la mortalidad.

Este mismo grupo de estudio, presenta una tasa global de complicaciones del 45%, destacando como el hemoperitoneo postoperatorio, la dehiscencia gastroentérica, y la presencia de complicaciones médicas graves eran significativamente, factores de riesgo de mortalidad postquirúgica. La fístula pancreática que en otros trabajos entraña un riesgo evidente de mortalidad, para estos autores no lo fué<sup>21</sup>. En estas publicaciones las tasa de mortalidad y reintervención son mayores que las nuestras lo que quizás pueda haber influido en el resultado.

Por otra parte, todas esas referencias analizan exclusivamente los resultados tras DPC, en cambio nuestro trabajo incluye diversas modalidades de resección en las que el tipo y la gravedad de las mismas podrían diferir. En el trabajo multicéntrico llevado a cabo por Simons y cols., utilizando una base de datos a nivel nacional, se evaluó la tasa de complicaciones intrahospitalarias tras resección pancreática, así como los factores de riesgo asociados y el efecto de las complicaciones postoperatoria sobre la probabilidad de mortalidad y duración de la estancia. En el análisis multivariante, la presencia de complicaciones fue el más fuerte predictor de muerte hospitalaria, aumentando la probabilidad casi ocho veces<sup>10</sup>. Gangl y cols., como hemos mencionado, concluyeron que la fístula pancreática asociada con HPP, aumentaba el riesgo de mortalidad 22 veces<sup>297</sup>. De igual modo, la grave combinación fístula-hemorragia, también se ha descrito como causa de mortalidad por Veillette<sup>346</sup>. Parece demostrado que la mortalidad se encuentra relacionada con la presencia de determinadas complicaciones. En este sentido, nuestros resultados muestran niveles próximos a la significación estadística, quizá el registro de un número mayor de pacientes, permitiría ratificar de manera más evidente esta asociación.

COLICIDAD		SUGERENCIA	
1.1/1V.7/1/F.K	ALIUNC. T	.71	. 7

#### 7. CONSIDERACIONES Y SUGERENCIAS

Este trabajo de investigación se planteó en base a la enorme dificultad que para nosotros como clínicos, implica el manejo quirúrgico de los pacientes afectos de patología, de lo que podríamos denominar, encrucijada duodeno-bilio-pancreática.

A través de nuestras experiencias hemos podido demostrar, entre otros aspectos, que no existen diferencias significativas en la morbimortalidad postoperatoria entre grupos con bilis colonizada y estéril. Posiblemente este resultado deba atribuirse a la modificación realizada en la terapia antimicrobiana en función de los cultivos intraoperatorios de bilis.

Otra de las particularidades que consideramos pueden tener especial relevancia en el manejo de estos pacientes es el hecho de que la totalidad de los enfermos sometidos a manipulación preoperatoria biliar presentan alto riesgo de contaminación biliar.

En nuestra experiencia, el empleo de drenaje biliar preoperatorio no proporciona ningún beneficio para los pacientes intervenidos, e igualmente no se traduce tampoco en aspectos ligados a la morbimortalidad postoperatoria de los mismos. Sin embargo, si debemos remarcar que las necesidades transfusionales resultan significativamente incrementadas en este grupo, lo que sin duda alguna tiene una repercusión negativa asociada a los efectos secundarios de los hemoderivados, y por otra parte a las limitaciones en cuanto a su disponibilidad.

No obstante, si bien la manipulación preoperatoria de la papila incrementa la bactibilia, por lo que se debe insistir en la necesidad de su empleo limitado, su indicación en casos seleccionados, entendemos que no debería contraindicar el procedimiento.

De igual forma, no hemos podido identificar eventuales factores de riesgo directamente relacionados con la aparición de complicaciones. Consideramos que posiblemente su desarrollo sea multifactorial y la colonización biliar pudiera ser uno de los factores responsables. El estudio en profundidad de la bactibilia es un punto relevante que pensamos, deberá de ser objeto de futuras investigaciones.

Hemos evidenciado además, que las muestras de bilis en estos pacientes son, con mucha frecuencia, polimicrobianas y presentan una elevada proporción de microorganismos emergentes de difícil control. Tal eventualidad condiciona que la terapia antimicrobiana empírica se haya vuelto día a día más compleja, y que igualmente un estudio más profundo de la misma, permitiría abordar el manejo de estos pacientes con mayor garantía.

En este sentido, una prueba sencilla como es el empleo rutinario de la tinción Gram intraoperatoria, posibilita la identificación de la flora microbiológica contaminante y readecuar de manera más idónea, precoz y más precisa la misma, facilitando al clínico establecer pautas de menor espectro y duración más corta, y por lo tanto efectuar una terapia antibiótica más racional y con menos efectos secundarios.

Por otro lado, el conocimiento de los perfiles microbiológicos resulta también de interés para averiguar el patrón de resistencia y sensibilidad local, así como su posible modificación a lo largo del tiempo. Este es otro de los aspectos que igualmente consideramos, debería ser desarrollado en posteriores trabajos, pues permitiría igualmente contribuir a una manejo más adecuado de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes.

En cualquier caso, las diferentes publicaciones ponen de manifiesto la gran complejidad que rodea a este tipo de pacientes y al manejo de sus procesos patológicos. Entendemos que nuevos estudios randomizados de pacientes con y sin drenaje biliar, junto con la readecuación de la terapia antibiótica, basada en la ecología biliar obtenida en los mismos, abrirán nuevas vías de estudio. Su finalidad, en cualquier caso, debe perseguir la búsqueda de medidas válidas que mejoren los resultados, aumentando la calidad de vida y satisfacción del paciente y además faciliten la apropiada gestión de los recursos.

## **CONCLUSIONES**

#### 8. CONCLUSIONES

- 1.- La presencia de bactibilia sometida a antibioticoterapia, no se asocia a un incremento significativo de las complicaciones postoperatorias. De igual manera, la infección biliar no incrementa la mortalidad postoperatoria, las reintervenciones, ni los reingresos de los pacientes.
- 2.- Tanto la instrumentación biliar mediante el empleo de CPRE, como la colocación de drenaje biliar preoperatorio, se asocian de forma significativa al desarrollo de bactibilia.
- 3.- El empleo de drenaje biliar va asociado de forma significativa a un mayor porcentaje de transfusión intraoperatoria, así como a mayor número de unidades de sangre transfundidas.
- 4.- El empleo de drenaje biliar no incrementa las complicaciones, la tasa de reintervenciones, los reingresos, ni la mortalidad postoperatorias.
- 5.- El porcentaje de bactibilia en los pacientes con tumores del área periampular es elevada, siendo los cultivos mayoritariamente polimicrobianos.
- 6.- Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *E.coli*, hongos y anaerobios.
- 7.- Tan solo el 26% de los microorganismos presentes en el cultivo de bilis intraoperatoria reaparecen en los cultivos de las diferentes complicaciones infecciosas postquirúrgicas.
- 8.- La tinción Gram intraoperatoria se debe efectuar de forma sistemática para orientar la terapia antimicrobiana a la espera de los cultivos definitivos.

- 9.- No se han podido establecer factores de riesgo de morbimortalidad en esta cohorte de pacientes.
- 10.- Las complicaciones infecciosas, complicaciones mayores, mortalidad, reintervenciones y reingresos, han experimentado una notable reducción en el grupo de pacientes estudiados, con relación al grupo histórico. La mortalidad en el mismo ascendió al 6,45%, reduciéndose al 2,59% en la serie del estudio.
- 11.- Las complicaciones postoperatorias elevan las cifras de reintervenciones y prolongan la estancia postoperatoria de los pacientes de forma significativa.

# **BIBLIOGRAFÍA**

### 9. BIBLIOGRAFÍA

- **1.** Garcia Borobia F, Fabregat Prous J. Adenocarcinoma de páncreas y del área periampular. En: Parrilla Paricio P, Landa García JI, Directores. Cirugía AEC. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2010.p.765-77.
- **2.** Sabater L, Calvete J, Aparisi L, Cánovas R, Muñoz E, Añón R, et al. Neoplasias de páncreas y periampulares: morbimortalidad, resultados funcionales y supervivencia a largo plazo. Cir Esp. 2009;86(3):159–66.
- **3.** Abrams RA, Yeo CJ. Combined modality adjuvant therapy for resected periampullary pancreatic and nonpancreatic adenocarcinoma: a review of studies and experience at The Johns Hopkins Hospital, 1991-2003. Surg Oncol Clin N Am. 2004;13(4):621-38.
- **4.** Alwmark A, Andersson A, Lasson A. Primary carcinoma of the duodenum. Ann Surg. 1980;191(1):13-8.
- **5.** Schnelldorfer T, Sarr MG. Alessandro Codivilla and the First Pancreato-duodenectomy. Arch Surg. 2009;144(12):1179-84.
- **6.** Whipple AO. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg. 1935;102:763–79.
- 7. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1970;130(6):1049-53.
- **8.** Shapiro TM. Adenocarcinoma of the páncreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. Ann Surg. 1975;182(6):715-21.
- **9.** Targarona J, Pando E, Garatea R, Vavoulis A, Montoya E. Morbilidad y mortalidad postoperatorias de acuerdo al "factor cirujano" tras duodenopancreatectomía. Cir Esp. 2007;82(4):219-23.
- **10.** Simons JP, Shah SA, Ng SC, Whalen GF, Tseng JF. National complication rates after pancreatectomy: beyond mere mortality. J Gastrointest Surg. 2009;13(10):1798-805.
- **11.** McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, et al. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. Ann Surg. 2007;246(2):246-53.

- **12.** Gouma DJ, van Geenen RCI, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg. 2000;232:786–95.
- **13.** Bachmann MO, Alderson D, Peters TJ, Bedford C, Edwards D,Wotton S et al. Influence of specialization on the management and outcome of patients with pancreatic cancer. Br J Surg. 2003; 90: 171–7.
- **14.** Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg. 2006;244(1):10-5.
- **15.** The Leapfrog Group for Patient Safety. Factsheet: Evidence-Based Hospital Referral.LeapfrogGroup:Washington,DC,2008;http://www.leapfroggroup.org/med ia/file/Leapfrog-Evidence based Hospital\_ Referral\_Fact\_Sheet.pdf [accessed 29 December 2010].
- **16.** Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. J Gastrointest Surg. 2006;10(9):1199-210; discussion 210-11.
- **17.** Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. Arch Surg. 2004;139(7):718-25; discussion 25-7.
- **18.** Yeh JJ, Gonen M, Tomlinson JS, Idrees K, Brennan MF, Fong Y. Effect of blood transfusion on outcome after pancreaticoduodenectomy for exocrine tumour of the páncreas. Br J Surg. 2007;94(4):466-72.
- **19.** Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. Arch Surg. 2003;138(12):1310-4; discussion 5.
- **20.** 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 páncreas. N Engl J Med. 2010;362(2):129-37.
- **21.** Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C, et al. Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodeno-pancreatectomía cefálica, (parte1). Complicaciones postoperatorias en 204 casos en un centro de referencia. Cir Esp. 2010;88(5):299-307.
- **22.** Dominguez-Comesaña E, Gonzalez-Rodriguez FJ, Ulla-Rocha JL, Lede-Fernandez A,

- Portela-Serra JL, Piñon-Cimadevila M. Morbimortalidad de la resección pancreática. Cir Esp. 2013;91(10):651-8.
- **23.** Kent TS, Sachs TE, Callery MP, Vollmer CM. The burden of infection for elective pancreatic resections. Surgery. 2013;153(1):86-94.
- **24.** Fernandez del Castillo C, Jimenez RE. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cáncer.In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on February 26, 2014.).
- **25.** Saif MW. Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. JOP. 2007;8(5):545-52.
- **26.** Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. Ann Surg. 1990;211(4):447-58.
- **27.** Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the páncreas. 201 patients. Ann Surg. 1995;221(6):721-31; discussion 31-3.
- **28.** Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg. 2006;244(1):10-5.
- **29.** Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. J Am Coll Surg. 1999;189(1):1-7.
- **30.** Kang CM, Kim DH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. Detrimental effect of postoperative complications on oncologic efficacy of R0 pancreatectomy in ductal adenocarcinoma of the páncreas. J Gastrointest Surg. 2009;13(5):907-14.
- **31.** Parra-Herran CE, Garcia MT, Herrera L, Bejarano PA. Cystic lesions of the páncreas: clinical and pathologic review of cases in a five year period. JOP. 2010;11(4):358-64.
- **32.** Andrejevic-Blant S, Kosmahl M, Sipos B, Klöppel G. Pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms: a new and evolving entity. Virchows Arch. 2007;451(5):863-9.
- **33.** Ohashi K, Murakami Y, Murayama M, Taketoshi T, Ohta T, Ohashi I. Four cases of mucin-secreting cancer of the páncreas on specific findings of the papilla of Vater. Prog Dig Endosc. 1982;20:348-51.

- **34.** Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the páncreas. Pancreatology. 2012;12(3):183-97.
- **35.** Oberstein PE, Remotti H, Saif MW, Libutti SK. Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era. JOP. 2012;13(2):169-73.
- **36.** Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the páncreas. Oncologist. 2009;14(5):456-67.
- **37.** Stolte M, Pscherer C. Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater. Scand J Gastroenterol. 1996;31(4):376-82.
- **38.** Asbun H, Rossi R, Munson J: Local resection for ampullary tumors: Is there a place for it?. Arch Surg. 1993; 128:515-20.
- **39.** Sato T, Konishi K, Kimura H, Maeda K, Yabushita K, Tsuji M, et al. Adenoma and tiny carcinoma in adenoma of the papilla of Vater-p53 and PCNA. Hepatogastroenterology. 1999;46(27):1959-62.
- **40.** Sommerville CA, Limongelli P, Pai M, Ahmad R, Stamp G, Habib NA, et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. J Surg Oncol. 2009;100(8):651-6.
- **41.** Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, et al. Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2007;14(11):3195-201.
- **42.** Nagino M, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Kondo S, et al. Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008;15(1):25-30.
- **43.** De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg. 2007;245 (5):755–62.
- **44.** Ramia JM, Villar J, Palomeque A, Muffak K, Mansilla A, Garrote D, et al. Adenocarcinoma de duodeno. Cir Esp. 2005;77(4):208-12.
- **45.** Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg. 2000;135(6):635-41; discussion 41-2.
- **46.** Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection

- is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg. 2004;91(5):586-94.
- **47.** Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer. Ann N Y Acad Sci. 2008;1138:169-80.
- **48.** Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. Beitr klin Chir. 1912;78:439–86.
- **49.** Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg. 1935;102(4):763-79.
- **50.** Watson K. Carcinoma of the ampulla of Vater: successful radical resection. Br J Surg. 1944;31:368–73.
- **51.** Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreatico-duodenectomy. Surg Gynecol Obstet. 1978;146(6):959-62.
- **52.** Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H. Duodenum-preserving pancreatoduodenostomy. A new technique for complete excision of the head of the páncreas with preservation of biliary and alimentary integrity. Hepatogastroenterology. 1993;40(4):356-9.
- **53.** Iglesias-García J, Lariño Noia J, Domínguez Muñoz JE. Cáncer de páncreas. Medicine. 2012;11(8):473-80.
- **54.** Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. Dig Surg. 2002;19(2):138-46.
- **55.** Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Ann Surg. 2002;236(2):137-48.
- **56.** Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA, Stanley JC, Upchurch GR. Variation in postoperative complication rates after high-risk surgery in the United States. Surgery. 2003;134(4):534-40; discussion 40-1.
- **57.** Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. J Gastrointest Surg. 2007;11(11):1451-8; discussion 9.
- **58.** Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the

- International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2007;142(5):761-8.
- **59.** Berberat PO, Friess H, Kleeff J, Uhl W, Büchler MW. Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. Dig Surg. 1999;16(4):327-36.
- **60.** Buechler MW, Friess H, Wagner M, et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. Br J Surg. 2000;87:833–9.
- **61.** Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, Green DW, Jones KL, Ehlers JP, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. J Am Coll Surg. 2002;194(6):746-58; discussion 59-60.
- **62.** Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. Ann Surg. 2007;245(5):692-8.
- **63.** Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet. 1985;160(1):1-4.
- **64.** Ramia JM, de la Plaza R, Quiñones JE, Veguillas P, Adel F, García-Parreño J. Ruta de reconstrucción gastroentérica tras duodenopancreatectomía: antecólica versus retrocólica. Cir Esp. 2013;91(4):211-6.
- **65.** Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Ann Surg. 2004;240(5):738-45.
- **66.** Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. Dig Surg. 2006;23(4):224-48.
- **67.** Csendes A, Sepúlveda A, Burdiles P, Braghetto I, Bastias J, Schütte H, et al. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. Arch Surg. 1988;123(6):697-9.
- **68.** Oude Elferink RP, Kremer AE, Beuers U. Mediators of pruritus during cholestasis. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27:289–93.
- **69.** Fricker G, Landmann L, Meier PJ. Extrahepatic obstructive cholestasis reverses the bile salt secretory polarity of rat hepatocytes. J Clin Invest. 1989;84:876-85.

- **70.** Sakrak O, Akpinar M, Bedirli A, Akyurek N, Aritas Y. Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage. Hepatogastroenterology. 2003;50(53):1542–6.
- **71.** Koeppel TA, Trauner M, Baas JC, Thies JC, Schlosser SF, Post S, et al. Extrahepatic biliary obstruction impairs microvascular perfusion and increases leukocyte adhesion in rat liver. Hepatology. 1997;26(5):1085-91.
- **72.** Patel T, Bronk SF, Gores GJ. Increases of intracellular magnesium promote glycodeoxycholate-induced apoptosis in rat hepatocytes. J Clin Invest. 1994;94(6):2183-92.
- **73.** Lee E, Ross BD, Haines JR. The effect of experimental bile-duct obstruction on critical biosynthetic functions of the liver. Br J Surg. 1972;59(7):564-8.
- **74.** Krähenbühl L, Hagenbuch B, Berardi S, Schäfer M, Krähenbühl S. Rapid normalization of hepatic glycogen metabolism in rats with long-term bile duct ligation after biliodigestive anastomosis. J Hepatol. 1999;31(4):656-63.
- **75.** Younes RN, Vydelingum NA, Derooij P, Scognamiglio F, Andrade L, Posner MC, et al. Metabolic alterations in obstructive jaundice: effect of duration of jaundice and bile-duct decompression. HPB Surg. 1991;5(1):35-48.
- **76.** Nehez L, Anderson R: Compromise of immune function in obstructive jaundice. Eur J Surg. 2002; 168:315-28.
- 77. Clements WD, McCaigue M, Erwin P, Halliday I, Rowlands BJ. Biliary decompression promotes Kupffer cell recovery in obstructive jaundice. Gut. 1996;38(6):925-31.
- **78.** Tomioka M, Iinuma H, Okinaga K. Impaired Kupffer cell function and effect of immunotherapy in obstructive jaundice. J Surg Res. 2000;92(2):276-82.
- **79.** Hong JY, F Sato E, Hiramoto K, Nishikawa M, Inoue M. Mechanism of Liver Injury during Obstructive Jaundice: Role of Nitric Oxide, Splenic Cytokines, and Intestinal Flora. J Clin Biochem Nutr. 2007;40(3):184-93
- **80.** Kimmings AN, van Deventer SJH, Obertop H, Rauws EAJ, Huibregtse K, Gouma DJ. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. Gut. 2000;46:725-31.
- 81. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on  $\beta$ -adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol.

- 1999;30(3):485-91.
- **82.** Padillo J, Puente J, Gómez M, Dios F, Naranjo A, Vallejo JA, et al. Improved cardiac function in patients with obstructive jaundice after internal biliary drainage: hemodynamic and hormonal assessment. Ann Surg. 2001;234(5):652-6.
- **83.** Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. Br J Surg. 1995;82(7):877-84.
- **84.** Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. Am J Surg. 1982;144(3):325-9.
- **85.** Bailey ME. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. Br J Surg. 1976;63(10):774-8.
- **86.** Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16(2):177-86.
- **87.** Cainzos M, Alcalde JA, Potel J, Puente JL. Hyperbilirubinemia, jaundice and anergy. Hepatogastroenterology. 1992;39(4):330-2.
- **88.** Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, Mylonas PG, Georgiou C, Nikolopoulou V, et al. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice. Ann Surg. 2005;241(1):159-67.
- **89.** Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Nikolopoulou VN. Intestinal barrier dysfunction in obstructive jaundice: current concepts in pathophysiology and potential therapies. Annals of Gastroenterology. 2007;20(2):116-23.
- **90.** Assimakopoulos SF, Scopa CD, Charonis A, Spiliopoulou I, Georgiou C, Nikolopoulou V, et al. Experimental obstructive jaundice disrupts intestinal mucosal barrier by altering occludin expression: beneficial effect of bombesin and neurotensin. J Am Coll Surg. 2004;198(5):748-57.
- **91.** Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Charonis AS, Alexandris IH, Spiliopoulou I, Thomopoulos KC, et al. Experimental obstructive jaundice alters claudin-4 expression in intestinal mucosa: effect of bombesin and neurotensin. World J Gastroenterol. 2006;12(21):3410-5.
- **92.** Kordzaya DJ, Goderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals Eur J Surg. 2000;166:367–74.
- 93. Gouma DJ, Coelho JC, Schlegel JF, Li YF, Moody FG. The effect of preoperative

- internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats. Arch Surg. 1987;122(6):731-4.
- **94.** Greve JW, Maessen JG, Tiebosch T, Buurman WA, Gouma DJ. Prevention of postoperative complications in jaundiced rats. Internal biliary drainage versus oral lactulose. Ann Surg. 1990;212(2):221-7.
- **95.** García-Plata E, Seco JL, de la Plaza M, Vidal O, Alvarez MA, Botín IL, et al. Influencia del drenaje biliar prequirúrgico en el postoperatorio de la duodeno-pancreatectomía cefálica. Cir Esp. 2005;77(4):203-7.
- **96.** Van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. Clin Infect Dis. 1994; 19(2):279-86.
- **97.** Dancygier H, editor. Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases, vol 2. Nueva York: Springer;2010.
- **98.** Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) cholangitis. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(3):521-46.
- **99.** Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Visa J, Pera C. Obstructive jaundice and wound healing. Br J Surg. 1990;77(4):440-2.
- **100.** Arnaud JP, Humbert W, Eloy MR, Adloff M. Effect of obstructive jaundice on wound healing. An experimental study in rats. Am J Surg. 1981;141(5):593-6.
- **101.** Takahashi S. The influence of obstructive jaundice on wound healing of pancreatico-jejunostomy with reference to the function of the páncreas as assessed by glucose tolerance and pancreozymin-secretin test. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984;85(10):1332-43.
- **102.** Koivukangas V, Oikarinen A, Risteli J, Haukipuro K. Effect of jaundice and its resolution on wound re-epithelization, skin collagen synthesis, and serum collagen propeptide levels in patients with neoplastic pancreaticobiliary obstruction. J Surg Res. 2005;124(2):237-43.
- **103.** Weiss L, Ward PM, Holmes JC. Liver-to-lung traffic of cancer cells. Int J Cancer. 1983;32(1):79-83.
- **104.** Iga Y. An experimental and clinical study of influence of obstructive jaundice on human natural killer activity. Jpn J Gastroenterol Surg 1992;25:1012-9.
- **105.** Hirazawa K. Depressed cytotoxic activity of hepatic nonparenchymal cells in rats

- with obstructive jaundice. Surgery 1999:126:900-7.
- **106.** Koyama K, Takagi Y, Ito K, Sato T. Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. Am J Surg. 1981;142(2):293-9.
- **107.** Howard TJ, Yu J, Greene RB, George V, Wairiuko GM, Moore SA, et al. Influence of bactibilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. J Gastrointest Surg. 2006;10(4):523-31.
- **108.** Li Z, Zhang Z, Hu W, Zeng Y, Liu X, Mai G, et al. Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice: drainage or not. Páncreas. 2009; 38(4):379-86.
- **109.** Morris-Stiff G, Tamijmarane A, Tan YM, Shapey I, Bhati C, Mayer AD, et al. Preoperative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreatoduodenectomy. Int J Surg. 2011;9(2):145-9.
- **110.** Herzog T, Belyaev O, Muller CA, Mittelkotter U, Seelig MH, Weyhe D, et al. Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: a prospective study. J Clin Gastroenterol. 2009;43(5):457-62.
- **111.** Gouma DJ, Roughneen PT, Kumar S, Moody FG, Rowlands BJ. Changes in nutritional status associated with obstructive jaundice and biliary drainage in rats. Am J Clin Nutr. 1986;44(3):362-9.
- **112.** Gouma DJ, Coelho JC, Fisher JD, Schlegel JF, Li YF, Moody FG. Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats. Am J Surg. 1986;151(4):476-9.
- **113.** Rougneen PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, Fanslow WF, Rowlands BJ. Impaired specific cell immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. J Surg Res. 1986;41:113-25.
- **114.** Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A metaanalysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg. 2002;236(1):17-27.
- **115.** Tomazic A, Pleskovic A. Surgical outcome after pancreatoduodenectomy: effect of preoperative biliary drainage. Hepatogastroenterology. 2006;53(72):944-6.
- **116.** Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, Lee JE, Vauthey JN, Lahoti S, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. Ann Surg. 2001;234(1):47-55.
- 117. Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, Etienne S, Brehant O, Arnaud JP. Effect of

- preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. Am J Surg. 2008;195(4):442-6.
- **118.** Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagram A, Tait P, Jackson J, et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. Surgery. 2007;142(3):313-8.
- **119.** Martignoni ME, Wagner M, Krähenbühl L, Redaelli CA, Friess H, Büchler MW. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreato-duodenectomy. Am J Surg. 2001;181(1):52-9; discussion 87.
- **120.** Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2001;192(6):726-34.
- **121.** Barone JE. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2000;4(2):224.
- **122.** Groen AK, Out T, Huibregtse K, Delzenne B, Hoek FJ, Tytgat GNJ. Characterization of the content of occluded biliary endoprostheses. Endoscopy 1987;19:57-9.
- **123.** Maki T, Sato T, Kakizaki G, Sendai. Pancreatoduodenectomy for periampullary carcinomas. Appraisal of two-stage procedure. Arch Surg. 1966;92(6):825-33.
- **124.** Vilardell F. Digestive Endoscopy in the Second Millennium: From the Lichtleiter to Echoendoscopy. 1st ed. Portland, OR: Thieme Medical Publishers; 2006.
- **125.** Walker JG, Young WB, George P, Sherlock S. Percutaneous cholangiography in the management of biliary stricture. Gut. 1966;7(2):164-74.
- **126.** Takada T, Hanyu F, Kobayashi S, Uchida Y. Percutaneous transhepatic cholangial drainage: direct approach under fluoroscopic control. J Surg Oncol. 1976;8(1):83-97.
- **127.** Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: technique and results in 104 cases. Gastroenterology. 1978;74(3):554-9.
- **128.** Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S, Cosentino L, Ripetti, V, Magistrelli P, Picciocchi A. Periampullary tumors. Analysis of 319 consecutive cases submitted to preoperative endoscopic biliary drainage. Surg Endosc. 2001; 15(10)1135-9.
- **129.** McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. Ann Surg. 1968;167(5):752-6.

- **130.** Briggs CD, Irving GR, Cresswell A, Peck R, Lee F, Peterson M, et al. Percutaneous transhepatic insertion of self-expanding short metal stents for biliary obstruction before resection of pancreatic or duodenal malignancy proves to be safe and effective. Surg Endosc. 2010;24(3):567-71.
- **131.** Park SY, Park CH, Cho SB, Lee WS, Kim JC, Cho CK, et al. What is appropriate procedure for preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice awaiting pancreaticoduodenectomy? Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011;21(5):344-8.
- **132.** Hong SK, Jang JY, Kang MJ, Han IW, Kim SW. Comparison of clinical outcome and cost-effectiveness after various preoperative biliary drainage methods in periampullary cancer with obstructive jaundice. J Korean Med Sci. 2012;27(4):356-62.
- **133.** Greve JW, Gouma DJ, Buurman WA. Complications in obstructive jaundice: role of endotoxins. Scand J Gastroenterol Suppl. 1992;194:8-12.
- **134.** Padillo FJ, Muntane J, Montero JL, Briceño J, Miño G, Solorzano G, et al. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. World J Surg. 2002;26(11):1328-32.
- **135.** Hwang DW, Kim SW, Yoon YS, Kim JH, Jang JY, Park YH. Preoperative biliary drainage for periampullary cancer: a comparison between endoscopic drainage and percutaneous transhepatic drainage. J Korean Surg Soc. 2003;65(5):413-9.
- **136.** Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. Acta Chir Scand. 1987;153(11-12):665-8.
- **137.** Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. Ann Surg. 1988;207(1):39-47.
- **138.** Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, Mann LL, Deutsch LS, Longmire WP. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg. 1985;201(5):545-53.
- **139.** Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. Br J Surg. 1994;81(8):1195-8.
- **140.** Karsten TM, Allema JH, Reinders M, van Gulik TM, de Wit LT, Verbeek PC, et al. Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications

- in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients. Eur J Surg. 1996;162(11):881-8.
- **141.** Karsten TM, Coene PP, van Gulik TM, Bosma A, van Marle J, James J, et al. Morphologic changes of extrahepatic bile ducts during obstruction and subsequent decompression by endoprosthesis. Surgery. 1992;111(5):562-8.
- **142.** Marcus SG, Dobryansky M, Shamamian P, Cohen H, Gouge TH, Pachter HL, et al. Endoscopic biliary drainage before pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. J Clin Gastroenterol. 1998;26(2):125-9.
- **143.** Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. Arch Surg. 1999;134(3):261-6.
- **144.** Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. Ann Surg. 1999;230(2):131-42.
- **145.** Lillemoe KD. Preoperative biliary drainage and surgical outcome. Ann Surg. 1999;230(2):143-4.
- **146.** Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? J Gastrointest Surg. 2000;4(3):258-67; discussion 67-8.
- **147.** Saleh MM, Nørregaard P, Jørgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. Gastrointest Endosc. 2002;56(4):529-34.
- **148.** Gerke H, White R, Byrne MF, Stiffler H, Mitchell RM, Hurwitz HI, et al. Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage. Digestive and Liver Disease, 2004;36(6): 412-8.
- **149.** Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreatico-duodenectomy. Br J Surg. 2005;92(3):356-61.
- **150.** Cortes A, Sauvanet A, Bert F, Janny S, Sockeel P, Kianmanesh R, et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. J Am Coll Surg. 2006;202(1):93-9.

- **151.** Li Z, Zhang Z, Hu W, Zeng Y, Liu X, Mai G, et al. Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice: drainage or not. Páncreas. 2009;38(4):379-86.
- **152.** Velanovich V, Kheibek T, Khan M. Relationship of Postoperative Complications from Preoperative Biliary Stents after Pancreaticoduodenectomy. A New Cohort Analysis and Meta-Analysis of Modern Studies. JOP. 2009;10(1):24-9.
- **153.** Garcea G, Chee W, Ong SL, Maddern GJ. Preoperative biliary drainage for distal obstruction: the case against revisited. Páncreas. 2010;39(2):119-26.
- **154.** Qiu YD, Bai JL, Xu FG, Ding YT. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2011;17(3):391-6.
- **155.** Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2004;199(2):186-91.
- **156.** Sano K, Kubota K, Bandai Y, Makuuchi M. Rate of bilirubin decrease as a risk predictor in hepato-biliary-pancreatic surgery. Hepatogastroenterology. 1999; 46(28):2171-7.
- **157.** Kloek JJ, Heger M, van der Gaag NA, Beuers U, van Gulik TM, Gouma DJ, et al. Effect of preoperative biliary drainage on coagulation and fibrinolysis in severe obstructive cholestasis. J Clin Gastroenterol. 2010;44(9):646-52.
- **158.** Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD005444.
- **159.** Singhirunnusorn J, Roger L, Chopin-Laly X, Lepilliez V, Ponchon T, Adham M. Value of preoperative biliary drainage in a consecutive series of resectable periampullary lesions. From randomized studies to real medical practice. Langenbecks Arch Surg. 2013;398(2):295–302.
- **160.** Aronson DC, Chamuleau RA, Frederiks WM, Gooszen HG, Heijmans HS, James J. Reversibility of cholestatic changes following experimental common bile duct obstruction: fact or fantasy? J Hepatol. 1993;18(1):85-95.
- **161.** Nakayama T, Tamae T, Kinoshita H, Okuda K, Y. Imayama, Saitoh N, et al, Evaluation of surgical risk in preoperative biliary drainage patients by bloodchemistry laboratory data with special reference to rate of reduction of serum bilirubin levels. Hepato-Gastroenterology. 1995;42(4)338–42.

- **162.** Jinkins LJ, Parmar AD, Han Y, Duncan CB, Sheffield KM, Brown KM, et al. Current trends in preoperative biliary stenting in patients with pancreatic cancer. Surgery. 2013;154(2):179-89.
- **163.** Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, D'Angelica MI, Fong Y, DeMatteo RP, et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. J Gastrointest Surg. 2009;13(12):2163-9.
- **164.** American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun;20(6):864-74.
- **165.** Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007 May;35(5):1284-9.
- **166.** Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF, Marshall JC, Gregori D, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. Crit Care Med. 2010;38(5):1370-6.
- **167.** Krige JEJ, Bornman PC. Infections in hepatic, biliary and pancreatic surgery. In: Blumgart LH, Fong Y, ed. Surgery of the Liver and Biliary Tract, vol 1. Philadelphia: Saunders; 2000. p.151-166.
- **168.** Williams RC, Showalter R, Kern F. In vivo effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria. Gastroenterology. 1975;69(2):483-91.
- **169.** Scott-Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. J Surg Res. 1994;57(2):316-36.
- **170.** Wilton PB, Dalmasso AP, Allen MO. Complement in local biliary tract defense: dissociation between bile complement and acute phase reactants in cholecystitis. J Surg Res. 1987;42(4):434-9.
- **171.** Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, et al. Cholangiopathy and tumors of the páncreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. J Immunol. 1997;158(2):977-83.
- **172.** Shirakawa H, Kinoshita T, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishiet M. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients

- undergoing pancreaticoduodenectomy. J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci. 2012;19: 249–58.
- **173.** Roughneen PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, Fanslow WF, Rowlands BJ. Impaired specific cell-mediated immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. J Surg Res. 1986;41(2):113-25.
- **174.** Sung JJ, Leung JC, Tsui CP, Chung SS, Lai KN. Biliary IgA secretion in obstructive jaundice:The effects of endoscopic drainage. Gastrointest Endosc. 1995;42 (5):439–44.
- **175.** Denning DA, Ellison EC, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. Am J Surg. 1981;141(1):61-5.
- **176.** Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, Eckhauser FE, Thompson NW. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. Arch Surg. 1984;119(6):703-8.
- **177.** Kawarada Y, Higashiguchi T, Yokoi H, Vaidya P, Mizumoto R. Preoperative biliary drainage in obstructive jaundice. Hepatogastroenterology. 1995;42(4):300-7.
- **178.** Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. Am J Surg. 2003;186(5):420-5.
- **179.** Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 1999;3(5):496-505.
- **180.** Ding JW, Andersson R, Stenram U, Lunderquist A, Bengmark S. Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. Br J Surg. 1992; 79 (7):648–52.
- **181.** Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):CD005444.
- **182.** Huang T, Bass JA, Williams RD. The significance of biliary pressure in cholangitis. Arch Surg. 1969;98(5):629-32.
- **183.** Stewart L, Oesterle AL, Griffiss JM, Jarvis GA, Aagaard B, Way LW. Gram-negative bacteria killed by complement are associated with more severe biliary infections and produce more tumor necrosis factor-alpha in sera. Surgery. 2002;132(2):408-

14.

- **184.** Reinders JS, Kortram K, Vlaminckx B, van Ramshorst B, Gouma DJ, Boerma D. Incidence of bactobilia increases over time after endoscopic sphincterotomy. Dig Surg. 2011;28(4):288-92.
- **185.** Sugawara G, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Takahashi Y, Takara D, et al. The effect of preoperative biliary drainage on infectious complications after hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy. Surgery. 2013;153(2):200-10.
- **186.** Khan AB, Salati SA, Khan AB, Parihar BK. Are Clinicopathological Factors Predictive of Bactibilia in Biliary Tract Diseases?. East and Central African Journal of Surgery. 2009;14(1):24-31.
- **187.** Badia JM, Williamson RCN. Antibióticos e infección biliar. Cir Esp 2004;76(4):203-6.
- **188.** Negm AA, Schott A, Vonberg RP, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. Gastrointest Endosc. 2010;72(2):284-91.
- **189.** Morris-Stiff GJ, O'Donohue P, Ogunbiyi S, Sheridan WG. Microbiological assessment of bile during cholecystectomy: is all bile infected? HPB (Oxford). 2007;9(3):225-8.
- **190.** Isla AM. I, E, RC. Griniatsos Riaz A. Karvounis Williamson Pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies: the effect of bile colonization the postoperative outcome. Langenbecks Arch Surg. 2007;392(1):67-73.
- **191.** Keighley MR. Micro-organisms in the bile. A preventable cause of sepsis after biliary surgery. Ann R Coll Surg Engl. 1977;59(4):328-34.
- **192.** Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. Am J Surg. 1975;129(6):629-31.
- **193.** Csendes A, Mitru N, Maluenda F, Diaz JC, Burdiles P, Csendes P, et al. Counts of bacteria and pyocites of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. Hepatogastroenterology. 1996;43(10):800-6.

- **194.** Nevado C, Danés JM, Labalde M, Alonso S, Ferrero E, García Villar O, García Borda FJ. Infecciones del tracto biliar. Colecistitis aguda. Cir Andal. 2007;18(14):285-91.
- **195.** Truedson H, Elmros T, Holm S. The incidence of bacteria in gallbladder bile at acute and elective cholecystectomy. Acta Chir Scand. 1983;149(3):307-13.
- **196.** Galili O, Eldar S, Matter I, Madi H, Brodsky A, Galis I. The effect of bactibilia on the course and outcome of laparoscopic cholecystectomy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(9):797-803.
- **197.** Manolis EV, Filippou DK, Papadopoulos VP, Kaklamanos I, Katostaras T, Christianakis E, et al. The Culture Site of the Gallbladder Affects Recovery of Bacteria in Symptomatic Cholelithiasis. J Gastrointestin Liver Dis. 2008;17(2):179-82.
- **198.** Al Harbi M, Osoba AO, Mowallad A, Al-Ahmadi K. Tract microflora in Saudi patients with cholelithiasis. Trop Med Int Health. 2001;6(7):570-4.
- **199.** Abeysuriya V, Deen KI, Wijesuriya T, Salgado SS. Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008;7(6):633-7.
- **200.** Gold-Deutch R, Mashiach R, Boldur I, Ferszt M, Negri M, Halperin Z, Lin G, Sackier J, Halevy A.How does infected bile affect the postoperative course of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy? Am J Surg. 1996 Sep;172(3):272-4.
- **201.** Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Enterococcal bactibilia in patients with malignant biliary obstruction. Dig Dis Sci. 2000;45(11):2183-6.
- **202.** Cox JL, Helfrich LR, Pass HI, Osterhaut S, Shingleton WW. The relationship between biliary tract infections and postoperative complications. Surg Gynecol Obstet. 1978;146(2):233-6.
- **203.** Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. Gastrointest Endosc. 2002;56(6):885-9.
- **204.** Grizas S, Stakyte M, Kincius M, Barauskas G, Pundzius J. Etiology of bile infection and its association with postoperative complications following pancreato-duodenectomy. Medicina (Kaunas). 2005;41(5):386-91.
- **205.** Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Specific antibiotic prophylaxis based on bile cultures is required to prevent postoperative

- infectious complications in pancreatoduodenectomy patients who have undergone preoperative biliary drainage. World J Surg. 2007;31(11):2230-5.
- **206.** Sivaraj SM, Vimalraj V, Saravanaboopathy P, Rajendran S, Jeswanth S, Ravichandran P. Is bactibilia a predictor of poor outcome of pancreaticoduodenectomy? Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2010;9(1):65–8.
- **207.** Losada H, Manterola C, Pineda V, Vial M, Avendaño L. Asociación entre recuento bacteriano en la bilis y desarrollo de morbilidad postoperatoria en pacientes con colangitis aguda. Rev Chil Cir [online]. 2009;61(2):142-7.
- **208.** Englesbe MJ, Dawes LG. Resistant pathogens in biliary obstruction: importance of cultures to guide antibiotic therapy. HPB (Oxford). 2005;7(2):144-8.
- **209.** Sugiura T, Uesaka K, Ohmagari N, Kanemoto H, Mizuno T. Risk factor of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. World J Surg. 2012;36(12):2888–94.
- **210.** Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. World J Gastroenterol. 2012;18(27):3585-9.
- **211.** Jethwa P, Breuning E, Bhati C, Buckles J, Mirza D, Bramhall S. The microbiological impact of pre-operative biliary drainage on patients undergoing hepato-biliary-pancreatic (HPB) surgery. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(10):1175-80.
- **212.** Yu H, Guo Z, Xing W, Guo X, Liu F, Li B. Bile culture and susceptibility testing of malignant biliary obstruction via PTBD. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(5):1136-44.
- **213.** Kondo K, Chijiiwa K, Ohuchida J, Kai M, Fujii Y, Otani K, et al. Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20(3):286-93.
- **214.** Augenstein VA, Reuter NP, Bower MR, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. J Surg Oncol. 2010;102(5):478-81.
- **215.** McBride SJ, Upton A, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium bacteraemia--a five-year retrospective review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(1):107-14.

- **216.** Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachón J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. Clin Infect Dis. 2001;32(4):587-94.
- **217.** Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med. 1991;91(3B):72S-5S.
- **218.** Bush LM, Calmon J, Cherney CL, Wendeler M, Pitsakis P, Poupard J, et al. High-level penicillin resistance among isolates of enterococci. Implications for treatment of enterococcal infections. Ann Intern Med. 1989;110(7):515-20.
- **219.** Patterson JE, Zervos MJ. High-level gentamicin resistance in Enterococcus: microbiology, genetic basis, and epidemiology. Rev Infect Dis. 1990;12(4):644-52.
- **220.** Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 2001;7(2):183-7.
- **221.** Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(2):73-7.
- **222.** Kwon W, Jang JY, Kim EC, Park JW, Han IW, Kang MJ, et al. Changing trend in bile microbiology and antibiotic susceptibilities: over 12 years of experience. Infection. 2013;41(1):93-102.
- **223.** Hambraeus A, Laurell G, Nybacka O, Whyte W. Biliary tract surgery: a bacteriologic and epidemiologic study. Acta Chir Scand. 1990;156(2):155-62.
- **224.** Hernández-Sánchez J, Díaz-Araujo F, Osorio-Morales S. Identificación de flora bacteriana en cultivos de bilis de pacientes sometidos a cirugía biliar. Kasmera 2002;30(1):63-73.
- **225.** J.E. García-Sánchez et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(4):230–9.
- **226.** Salvador VB, Lozada MC, Consunji RJ. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center. Surg Infect (Larchmt). 2011;12(2):105-11.
- **227.** Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Surg Infect (Larchmt). 2010;11(1):79-109.

- **228.** Badía Pérez JM. Colecistitis aguda y colangitis aguda. En: Guirao Garriga X, Arias Díaz J, editores. Guías de la Asociación Española de Cirujanos. Infecciones quirúrgicas. Madrid: Arán; 2006. p.189-210.
- **229.** Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery. 1961;50:161-8.
- **230.** Bernard HR, Cole WR. The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. Surgery 1964;56: 151-7.
- **231.** Kunin CM, Efron HY. Prophylaxis in surgery. JAMA 1977;237:1003-8.
- **232.** Resultados del "Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINEEPPS 2012)", en el contexto del: "European Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use (EPPS)". J. Vaqué y Grupo de Trabajo EPINE (Versión 1.1, 19 de Junio de 2013)
- **233.** Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. Br J Surg. 1990;77(3):283-90.
- **234.** Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg. 2002;236(3):355-66; discussion 66-8.
- **235.** Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT. Risk factors for complications after pancreatic head resection. Am J Surg. 2004;187(2):201-8.
- **236.** Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients. Arch Surg. 2005;140(9):849-54; discussion 54-6.
- **237.** Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Increased plasma levels of IL-6 and IL-8 are associated with surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. Páncreas. 2006;32(2):178-85.
- **238.** Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13(10):606-8.

- **239.** Sawyer RG, Pruett TL. Wound infections. Surg Clin North Am. 1994;74(3):519-36.
- **240.** Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med. 1991;91(3B): 152S–157S.
- **241.** Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med. 1992;326(5):281-6.
- **242.** Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA. Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. Ann Surg. 1979;189(6):691-9.
- **243.** Paterson, D., Rossi, F., Baquero, F. y cols. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: The 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). J Antimicrob Chemother. 2005;55:965-73.
- **244.** Khan AB, Khan AB, Salati SA, Bhat NA, Parihar BK. Association between Intraoperative Bactibilia and Postoperative Septic Complications in Biliary Tract Surgery. East and Central African Journal of Surgery. 2010;15(2):113-21.
- **245.** Millonig G, Buratti T, Graziadei IW, Schwaighofer H, Orth D, Margreiter R, Vogel W. Bactobilia after liver transplantation: frequency and antibiotic susceptibility. Liver Transpl. 2006 May;12(5):747-53.
- **246.** Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. Gastrointest Endosc. 2009;70(3):480-7.
- **247.** Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. Gastroenterology. 1991;101(5):1374-81.
- **248.** Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):59-67.
- **249.** García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(4):230-9.

- **250.** García García I, García Garrote F, García Sánchez JE, Sánchez Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. García Sánchez JE. (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clínica (SEIMC). 2011.
- **251.** Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H2) as a measure of fatness.Int J Obes. 1985;9(2):147-53.
- **252.** New classification of physical status. Anesthesiol. 1963;24:111.
- **253.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: A development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373–83.
- **254.** Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55.
- **255.** Hackert T, Werner J, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula. Surgeon. 2011;9(4):211-7.
- **256.** Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005;138(1):8-13.
- **257.** Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreaticoduodenectomiía. Cir Esp. 2012;90(4):222–32.
- **258.** De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Ann Surg. 2006;244(6):931-7; discussion 7-9.
- **259.** Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. Ann Surg. 2007;246(2):269-80.
- **260.** Blanc T, Cortes A, Goere D, Sibert A, Pessaux P, Belghiti J, et al. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? Am J Surg. 2007;194(1):3-9.

- **261.** Wente MN, Veit 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;142(1):20-5.
- **262.** Fujii Y, Shimada H, Endo I, Yoshida K, Matsuo K, Takeda K, et al. Management of massive arterial hemorrhage after pancreatobiliary surgery: does embolotherapy contribute to successful outcome? J Gastrointest Surg. 2007;11(4):432-8.
- **263.** 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 the International Study Group of Liver Surgery. Surgery. 2011; 149:680-8.
- **264.** Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1982;143:29-36.
- **265.** Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-174.
- **266.** Adham M, Chopin-Laly X, Lepilliez V, Gincul R, Valette PR, Ponchon T. Pancreatic resection: Drain or no drain?. Surgery 2013;154(5):1069-77.
- **267.** Cheng Q, Zhang B, Zhang Y, Jiang X, Zhang B, Yi B, Luo X, Wu M. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. J Surg Res. 2007;139(1):22–9.
- **268.** Nordback L, Parviainen M, Raty S, Kuivanen H, Sand J. Resection of the head of the páncreas in Finland: effects of hospital and surgeon on short-term and long-term results. Scand J Gastroenterol. 2002;37(12):1454–60.
- 269. Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro- Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. Gut 2005;54(Suppl 5):v1-16.
- **270.** Targarona J, Barreda L, Pando E, Barreda C. ¿Es la anastomosis pancreato yeyunal de Peng más efectiva que la anastomosis muco-mucosa en la duodeno-pancreatectomía por neoplasias de páncreas y periampulares? Cir Esp. 2010; 87(6):378–84.
- **271.** Montiel Casado MC, Pardo SF, Rotellar SF, Martí Cruchaga P, Álvarez Cienfuegos FJ.

- Experiencia de un programa de fast-track en la duodenopancreatectomía cefálica Cir Esp. 2010;87(6):378–84.
- **272.** Grobmyer SR, Pieracci FM, Allen PJ, Brennan MF, Jaques DP. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. J Am Coll Surg. 2007;204(3):356–64.
- **273.** Serrano-Heranz R. Quimioprofilaxis en cirugía. Rev Esp Quimioterap. Diciembre 2006;vol19(4):323-31.
- **274.** Su Z, Koga R, Saiura A, Natori T, Yamaguchi T, Yamamoto J. Factors influencing infectious complications after pancreatoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17(2):174–9.
- **275.** Choi YM, Cho EH, Lee KY, Ahn SI, Choi SK, Kim SJ, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical results after pancreaticoduodenectomy in patients with distal common bile duct cancer: focused on the rate of decrease in serum bilirubin. World J Gastroenterol. 2008;14(7):1102-7.
- **276.** Maggiory L, Sauvanet A, Nagarajan G, Dokma KS, Aussilhou B, Belghiti J. Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A case matched study. J Gastrointest Surg. 2010;14(9):1395-400.
- **277.** Zhu W, Shu Li, Zhang D, Peng J, Jin Z, Li G, et al. Risk Factors and autcome of pancreatic fistula after consecutive Pancreaticoduodenectomy with Pancreaticojejunostomy for patients with malignant tumor. Chin J Cancer Res. 2010;22(1):32-41.
- **278.** Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. The latent presentation of pancreatic fistulas. Br J Surg. 2009;96(6):641-9.
- **279.** Hwang HK, Park JS, Park Ch, Kim JK, Yoon DS. The Impact of Body Mass Index on Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy in Asian Patients on the Basis of Asia-Pacific Perspective of Body Mass Index. JOP. J Páncreas (Online) 2011; 12(6):586-92.
- **280.** Kajiwara T, Sakamoto Y, Morofuji N, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1. Langenbecks Arch Surg.2010;395(6):707-12.
- **281.** Buc E, Flamein R, Golffier C, Dubois A, Nagarajan G, Futier E, et al. Peng's binding

- pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a French prospective study. J Gastrointest Surg. 2010;14(4):705-10.
- **282.** Harnoss JC, Ulrich AB, Harnoss JM, Diener MK, et al. Use and results of consensus definitions in pancreatic surgery: A systematic review. Surgery 2014;155(1):47-57.
- **283.** Choe YM, Lee KY, Oh ChA, Lee JB, Choi SK, Hur YS, et al. Risk factors affecting pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol. 2008;14(45):6970-4.
- **284.** Lai ELH, Lau SHY, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. A comprehensive review. Arch Surg. 2009;144:1074–80.
- **285.** Topal B, Aerts R, Hendrickx T, Fieuws S, Penninckx F.Determinants of complications in pancreaticoduodenectomy. EJSO. 2007;33(4):488–92.
- **286.** Akamatsu N, Sugawara Y, Komagome M, Shin N, Cho N, Ishida T, Ozawa F, Hashimoto D. J. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the páncreas body as a predictor of leakage. Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17(3):322-8.
- **287.** Berger AC, Howard TJ, Kennedy EP, Sauter PK, Bower-Cherry M, Dutkevitch S, et al. Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial. J Am Coll Surg. 2009;208(5):738-47; discussion 47-9.
- **288.** Reaño Paredes G., de Vinatea de Cárdenas J. y Jiménez Chavarría E. Pancreaticogastrostomía versus pancreaticoyeyunostomía después de pancreaticoduodenectomía: análisis crítico de los ensayos prospectivos aleatorizados. Cir Esp. 2011;89(6):348–55.
- **289.** Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Buchler MW. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. American Journal of Surgery 2007;193(2):171-83.
- **290.** Vij V, Chaudhary A. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. En: Shrikhande SV, Friess H, Buüchler MW, editores. Surgery of pancreatic tumors. New Delhi: BI Publications Pvt Ltd;2008. p.190–6.

- **291.** Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Lytras D, Dervenis C. Delayed gastric emptying is associated with pyloruspreserving but not classical Whipple pancreaticoduodenectomy: a review of the literature and critical reappraisal of the implicated pathomechanism. World J Gastroenterol. 2006;12(37):5951–8.
- **292.** Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreatico- duodenectomy reduces delayed gastric emptying. Br J Surg. 2008;95(11):1387–93.
- **293.** Gangavatiker R, Pal S, Javed A, Dash NR, Sahni P, Chattopadhyay TK. Effect of antecolic or retrocolic reconstruction of the gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a randomized controlled trial. J Gastrointest Surg. 2011;15(5):843-52.
- **294.** Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, Yamaue H. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreatico-duodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. Ann Surg. 2006;243(3):316–20.
- **295.** Chijiiwa K, Imamura N, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M,Otani K, et al. Prospective randomized controlled study of gastric emptying assessed by 13C-acetate breath test afterpylorus-preserving pancreatoduodenectomy: comparison between antecolic and vertical retrocolic duodenojejunostomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg.2009;16:49–55.
- **296.** Kurahara H, Shinchi H, Maemura K, Mataki Y, Iino S, Sakoda M,et al. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. J Surg Res. 2011;171(2):187–92.
- **297.** Gangl O, Fröschl U, Hofer W, Huber J, Sautner T, Függer R. Unplanned reoperation and reintervention after pancreatic resections: an analysis of risk factors. World J Surg. 2011;35:2306–14.
- **298.** Reddy JR, Saxena R, Singh RK, Pottakkat B, Prakash A, Behari A, Gupta AK, Kapoor VK. Reoperation following Pancreaticoduodenectomy. Int J Surg Oncol. 2012;2012:218248. Epub 2012 Sep 12.
- **299.** Reddy DM, Townsend CM, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS, Riall TS. Readmission after pancreatectomy for pancreatic cancer in Medicare patients. J Gastrointest Surg. 2009;13(11):1963–75.
- **300.** Kent TS, Sachs TE, Callery MP, Vollmer CM. Readmission after major pancreatic

- resection: a necessary evil? J Am Coll Surg. 2011;213(4):515–23.
- **301.** Kastenberg ZJ, Morton JM, Visser, B.C, Norton JA, Poultsides GA. Hospital readmission after a pancreaticoduodenectomy: an emerging quality metric?. HPB (Oxford) 2013;15(2):142-8.
- **302.** Porter GA, Pisters PWT, Mansyur C, Bisanz A, Reyna K, Stanford P, et al. Cost and utilization impact of a clinical pathway for patients undergoing pancreatico-duodenectomy. Ann Surg Oncol. 2000;7(7):484–9.
- **303.** Kennedy EP, Grenda TR, Sauter PK, Rosato EL, Chojnacki KA, Rosato FE, et al. Implementation of a critical pathway for distal pancreatectomy at an academic institution. J Gastrointest Surg. 2009;13(5):938–44.
- **304.** Claesson BE. Microflora of the biliary tree and liver: clinical correlates. Dig Dis. 1986;4(2):93–118.
- **305.** Shindholimath VV, Seenu V, Parshad R, Chaudhry R, Kumar A. Factors influencing wound infection following laparoscopic cholecystectomy. Trop Gastroenterol. 2003;24(2):90–2.
- **306.** Grande M, Torquati A, Farinon AM. Wound infection after cholecystectomy. Correlation between bacteria in bile and wound infection after operation on the gallbladder for acute and chronic gallstone disease. Eur J Surg . 1992;158:109–12.
- **307.** Petakovic G, Korica M, Gavrilovic S. Bacteriologic examination of gallbladder contents. Med Pregl. 2002;55:225-8.
- **308.** Coates JM, Beal SH, Russo JE, Vanderveen KA, Chen SL, Bold RJ, et al. Negligible effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity, and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Arch Surg. 2009;144(9):841–7.
- **309.** Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J. et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. HBP (Oxford). 2013;15(6)473-80.
- **310.** Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Ohge H, Sueda T. Perioperative Antibiotics Covering Bile Contamination Prevent Abdominal Infectious Complications After Pancreatoduodenectomy in Patients With Preoperative Biliary Drainage.World J Surg. 2014;38(11):2952-59.

- **311.** Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, Fiocca F, Basoli A. Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches. Clin Med Res. 2007;5(1):53-60.
- **312.** Ngu W, Jones M, Neal CP, Dennison AR, Metcalfe MS, Garcea G. Preoperative biliary drainage for distal biliary obstruction and post-operative infectious complications. ANZ Journal of Surgery. 2013;83(4):280–6.
- **313.** Lin SC, Shan YS, Lin PW. Adequate preoperative biliary drainage is determinative to decrease postoperative infectious complications after pancreatico-duodenectomy. Hepatogastroenterology. 2010;57(101):698–705.
- **314.** Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS. et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreatico-duodenectomy: prospective multicenter randomized trial. Ann Surg. 2011;253(5):879-85.
- **315.** Prashant S, Jonathan T, Mauricio S, James S, Peter D. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. HBP(Oxford).2012;14(10):649–57.
- **316.** Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, et al. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1826–31.
- **317.** Casadei R, Zanini N, Morselli-Labate AM, Calculli L, Pezzilli R, Potì O, et al. Prognostic factors in periampullary and pancreatic tumor resection in elderly patients. World J Surg. 2006;30(11):1992–2001.
- **318.** Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R, Di Carlo V. A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg. 2011 Nov; 254(5):702-7; discussion 707-8.
- **319.** Muscari F, Sue B, Kirzin S, Hay JM, Fourtanier G, Fingerhut A, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. Surgery 2005;139(5):591–8.
- **320.** House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. J Gastrointest Surg. 2008;12(2):270-8.

- **321.** Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, et al. Obesity and outcome of distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for carcinoma. Hepatogastroenterology 2004;51:1225-8.
- **322.** Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Bentrem DJ. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. J Am Coll Surg. 2009;208(1):53-61.
- **323.** Shah OJ, Gagloo MA, Khan IJ, Ahmad R, Bano S. Pancreaticoduodenectomy: a comparison of superior approach with classical Whipple's technique. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013;12(2):196-203.
- **324.** Pitt HA, Cameron JL, Poslier RG. et al: Factors affecting mortality in biliary tract surgery. Am J Surg. 1981;141(1):66-72.
- **325.** Blamey SL, Fearon KCH, Gilmour WH, Osborne DH, Carter DC. Prediction of risk in biliary surgery. British Journal of Surg. 1983;70(9):535-8.
- **326.** Billingsley KG, Hur K, Henderson WG, Daley J, Khuri SF, Bell RH. Outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: an analysis from the Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. J Gastrointest Surg. 2003;7(4):484-91.
- **327.** Winter JM, Cameron JL, Yeo CJ, Alao B, Lillemoe KD, Campbell KA, et al. Biochemical markers predict morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2007;204(5):1029–36;discussion 1037-8.
- **328.** Lavu H, Klinge MJ, Nowcid LJ, Cohn HE, Grenda DR, Sauter PK, et al. Perioperative surgical care bundle reduces pancreaticoduodenectomy wound infections. J Surg Res. 2012;174(2):215-21.
- **329.** Fabregat J, Busquets J, Peláez N, Jorba R, García-Borobia F, Masuet C. Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica, (parte2). Seguimiento a largo plazo tras 204 casos. Cir Esp 2010;88(6): 374-82
- **330.** Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, et al. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. HPB. 2010;12(10):696–702.
- **331.** Tamijmarane A, Bhati CS, Mirza DF, Bramhall SR, Mayer DA, Wigmore SJ, et al. Application of Portsmouth modification of physiological and operative severity

- scoring system for enumeration of morbidity and mortality (P-POSSUM) in pancreatic surgery. World J Surg Oncol. 2008;6:39.
- **332.** Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg. 1991;78(3):355-60.
- **333.** Pratt W, Joseph S, Callery MP, Vollmer CM. POSSUM accurately predicts morbidity for pancreatic resection. Surgery. 2008;143(1):8-19.
- **334.** Hill JS, Zhou Z, Simons JP, Ng SC, McDade TP, Whalen GF, et al. A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. Ann Surg Oncol. 2010;17(7):1802-7.
- **335.** Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol. 2011;18(8):2126-35.
- **336.** Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS, et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. J Gastrointest Surg. 2011;15(2):250-9, discussion 9-61.
- **337.** Vollmer CM, Sanchez N, Gondek S, McAuliffe J, Kent TS, Christein JD, et al. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. J Gastrointest Surg. 2012;16(1):89-102;discussion 102-3.
- **338.** Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985;121(2):182–205.
- **339.** Sahu MK, Chacko A, Dutta AK, Prakash JA. Microbial profile and antibiotic sensitivity patternin acute bacterial cholangitis Indian J Gastroenterol. 2011;30(5):204-8.
- **340.** Ballal M, Chakraborty R, Bhandary S, Kumar PS. Candida tropicalis in a case of cholangiocarcinoma with cholangitis at a tertiary care hospital in Manipal. Med Mycol CaseRep. 2013;2:95–7.
- **341.** Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett E, Bille J, Crokaert F. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002;34(1):7-14.

- **342.** Story B, Gluck M. Obstructing fungal cholangitis complicating metal biliary stent placement in pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2010;16(24):3083-6.
- **343.** Pitt HA, Postier RG, Cameron JL. Biliary Bacteria: Significance and Alterations After Antibiotic Therapy. Arch Surg. 1982;117(4):445-9.
- **344.** Shivaprakasha S, Harish R, Dinesh KR, Karim PM. Aerobic bacterial isolates from choledochal bile at a tertiary hospital. Indian J Pathol Microbiol. 2006;49(3):464–7.
- **345.** Fujii Y, Endo I, Masunari H, Saito S, Kamiya N, Nagano Y, et al. A clinical study of antibiotic prophylaxis in hepato-biliary surgery for malignant biliary tract tumor. Tando. 2001;15:375–80.
- **346.** Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer SP, McGrath D, Warshaw AL, et al. Implications and management of pancreatic fistulas following pancreatico-duodenectomy. Arch Surg. 2008;143(5):476–1.

# **ANEXOS**

## 10. ANEXOS

### AXEXO 1



#### **AXEXO 2**

ESTUDIO " TUMORES PERAMPULARES: EFECTOS DE LA CONTAMINACION BEJAR EN LOS RESULTADOS POSTOPERATORIOS"

#### Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Título del estudio: "Tumores periampulares: efectos de la contaminación biliar en Los resultados postoperatorios"

Investigador principal: Carmen González Serrano. Unidad de Cirugía Hepatobiliar.

Hospital Universitario Basurto.

Lugar de realización: Hospital Universitario Basurto

#### Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación clínica en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Basurto.

Nuestra intención es facilitarle una información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere tomar parte en este estudio. Estamos a su disposición para aclararle cualquier duda; además puede consultarlo con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

¿Cual es la finalidad de este estudio de investigación?

La finalidad de este estudio de investigación es evaluar el impacto de la infección biliar, en los resultados postoperatorios tras resección de Tumores periampulares. Su participación en este estudio puede ayudarnos a mejorar el conocimiento que se tiene sobre su enfermedad.

¿En que consiste el estudio? ¿Cómo afecta a los pacientes?

Este estudio no va a modificar su atención sanitaria; su médico le seguirá tratando de la manera habitual o como él estime que es mejor para usted en cada momento. No se le van a solicitar pruebas clínicas adicionales ni será necesario que acuda a visitas extra más de las que tenga programadas. Consiste fundamentalmente en obtener información que se encuentra recogida en su historia clínica.

La información recogida para este estudio será incorporada a una base de datos de acuerdo a la legislación sobre Protección de Datos de Carácter Personal vigente, de tal manera que no se pueda establecer identificación alguna; todos los datos que se recojan son anonimizados y codificados, y no contendrán información personal o identificativa. Los datos serán tratados de acuerdo a Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

#### Riesgos potenciales

No existe ningún riesgo médico por participar en un estudio de este tipo (observacional). Su médico no alterará su práctica clínica habitual como consecuencia de este estudio.

Si tiene otras preguntas o necesita más información sobre este estudio, no dude en contactar con la Unidad de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Universitario Basurto, en el teléfono

94 400 6000 extensión 6039

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado Pag. 1/3

Consentimiento Informado	
Estudio: "TUMORES PERIAMPULARES: EFECTOS DE RESULTADOS POSTOPERATORIOS"	E LA CONTAMINACION BILIAR EN LOS
Yo, el abajo firmante (con nombre y apellidos)	
He leído la información que se me ha entregado, y	
- he recibido suficiente información sobre el es	tudio
<ul> <li>comprendo que mi participación es voluntaria</li> </ul>	1
<ul> <li>comprendo que me puedo negar o retirarme d explicaciones y sin que perjudique mi tratami</li> </ul>	lel estudio cuando quiera, sin tener que dar iento futuro
<ul> <li>y, acepto participar en el estudio.</li> </ul>	
Firma del <u>paciente</u> Fecha://(dd/mm/aaaa)	Firma del <u>investigador</u> Fecha://(dd/mm/aaaa) Nombre y apellidos (en mayúscula):
(Copia para el PACIENTE)	

Cons	entimiento Informado
-	
	io: "Tumores periampulares: efectos de la contaminación biliar en los
RESU	LTADOS POSTOPERATORIOS*
Yo, el	abajo firmante (con nombre y apellidos)
He lei	do la información que se me ha entregado, y
	he recibido suficiente información sobre el estudio
	comprendo que mi participación es voluntaria
-	comprendo que me puedo negar o retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que perjudique mi tratamiento futuro
-	y, acepto participar en el estudio.
Γ	
	į į
ļ	
	Firma del <u>paciente</u> Firma del <u>investigador</u>
	Fecha: / /(dd/mm/aaaa) Fecha: / /(dd/mm/aaaa)
L	Nombre y apellidos (en maysiscula):
(Copid	a para el INVESTIGADOR)