

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Factores de riesgo de fístula pancreática
Posduodenopancreatectomía cefálica. Análisis de supervivencia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Alonso Murillo

DIRECTORES

Luis Carlos Jiménez Romero
Iago Justo Alonso
Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL
FACTORES DE RIESGO DE FÍSTULA PANCREÁTICA
POSUDODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA. ANÁLISIS
DE SUPERVIVENCIA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Laura Alonso Murillo

DIRECTORES:

Prof. Luis Carlos Jiménez Romero

Prof. Iago Justo Alonso

Prof. Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

Departamento de Cirugía



**FACTORES DE RIESGO DE FÍSTULA PANCREÁTICA
POSUDODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA. ANÁLISIS
DE SUPERVIVENCIA**

TESIS DOCTORAL

Laura Alonso Murillo

Madrid, 2020

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis padres, por haber creído siempre en mí y haberme apoyado siempre en mis buenas y malas decisiones. A mi hermano, por hacerme sentir su orgullo constante; y a Javi por su paciencia infinita, gracias por ser mi equilibrio.

A mis directores Dr. Jiménez, Dr. Justo y Dr. Marcacuzco gracias por haberme brindado esta oportunidad; gracias por vuestra paciencia, vuestra docencia y vuestra generosidad. Este agradecimiento quiero hacerlo extensible a todos aquellos que han formado y siguen formando parte de la Unidad de Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital 12 de Octubre, por su ejemplo de dedicación, disciplina y sacrificio. Ha sido un orgullo y una suerte poder haber iniciado este camino junto a ellos, y poder haber aprendido de su experiencia y consejos.

A mis compañeros de residencia, en especial a mis coeres, quiero agradecerles que hayan hecho del periodo de la residencia una etapa feliz e inolvidable de mi carrera.

Por último, quiero agradecer a mis compañeros del Hospital Infanta Elena su acogida y completa disponibilidad en todo momento y al Dr. Jiménez de los Galanes el haberme dado la oportunidad de poder seguir creciendo y persiguiendo nuevos retos en esta profesión.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	I
RESUMEN	V
SUMMARY	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Anatomía quirúrgica del páncreas	3
1.1.1 Relaciones importantes en la cirugía pancreática	5
1.2 Clasificación de los tumores pancreáticos	7
1.2.1 Tumores neuroendocrinos del páncreas.....	9
1.2.2 Tumores quísticos del páncreas.....	10
1.2.3 Adenocarcinoma de páncreas.....	11
1.3 Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de páncreas.....	12
1.4 Semiología de los tumores pancreáticos.....	14
1.5 Diagnóstico de cáncer de páncreas.....	15
1.5.1 Estadificación del cáncer páncreas.....	18
1.5.2 Criterios de resecabilidad, de irreseabilidad y tumores borderline.....	20
1.6 Pasado, presente y futuro de la cirugía pancreática.....	21
1.7 Tratamiento quirúrgico de los tumores de cabeza de páncreas.....	25
1.7.1 La duodenopancreatectomía cefálica y sus vías de abordaje.....	25
1.7.2 Resecciones vasculares.....	29

1.7.3 Márgenes de resección.....	30
1.7.4 Linfadenectomía.....	31
1.7.5 Reconstrucción.....	32
1.7.5.1 Reconstrucción pancreática.....	33
1.7.5.2 Reconstrucción biliar.....	39
1.7.5.3 Reconstrucción digestiva.....	40
1.8 Tratamiento oncológico de tumores de cabeza de páncreas.....	42
1.8.1 Tratamiento neoadyuvante.....	42
1.8.2 Tratamiento adyuvante.....	44
1.9 Complicaciones quirúrgicas de la cirugía pancreática.....	46
1.9.1 Fístula pancreática.....	47
1.9.2 Fístula biliar.....	50
1.9.3 Hemorragia posoperatoria.....	52
1.9.4 Retraso vaciamiento gástrico.....	52
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	55
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
3.1 Diseño del estudio; periodo, población y lugar dónde se ha llevado a cabo.....	61
3.2 Criterios de inclusión y de exclusión.	61
3.3 Definición de la muestra.	62
3.4 Definición de grupos de estudio.	63

3.5 Definición de las variables del estudio.	63
3.5.1 Variables preoperatorias.	63
3.5.1.1. Datos demográficos, antecedentes personales, factores de riesgo de cáncer y semiología.	63
3.5.1.2 Datos del proceso diagnóstico (por imagen, endoscópico y analítico)....	65
3.5.2 Variables intraoperatorias.	67
3.5.2.1 Técnica quirúrgica.....	67
3.5.2.2 Otras variables.....	75
3.5.3 Estudio histopatológico.....	77
3.5.4 Variables posoperatorias.....	78
3.5.4.1 Complicaciones posoperatorias.....	78
3.5.4.2 Tratamiento en el posoperatorio precoz.....	82
3.5.4.3 Tratamiento en el posoperatorio tardío.....	83
3.6 Análisis estadístico.....	85
4. RESULTADOS.....	87
4.1 Análisis descriptivo bivariante.....	89
4.1.1 Características de los pacientes.....	89
4.1.1.1 Edad y sexo.....	89
4.1.1.2 Hábitos tóxicos.....	89
4.1.1.3 DM, FRCV y antecedentes del paciente.....	90
4.1.1.4 IMC y riesgo anestésico (ASA)	90
4.1.2 Factores preoperatorios.....	91

4.1.2.1 Manifestaciones clínicas y antecedentes de patología biliopancreática.....	91
4.1.2.2 Características radiológicas preoperatorias.....	92
4.1.2.3 Procedimientos realizados previos a la cirugía.....	93
4.1.2.4 Tratamiento oncológico previo.....	94
4.1.2.5 Valores analíticos preoperatorios.....	94
4.1.2.6 Marcadores tumorales y MELD Na.....	95
4.1.3 Factores intraoperatorios.....	96
4.1.3.1 Tiempo quirúrgico y transfusión de hemoderivados.....	96
4.1.3.2 Técnica quirúrgica.....	96
4.1.3.3 Consistencia de la glándula pancreática.....	98
4.1.3.4 Grado de resección.....	98
4.1.3.5 Tamaño intraoperatorio del conducto de Wirsung.....	99
4.1.4 Análisis histopatológico.....	99
4.1.4.1 Estirpe tumoral.....	99
4.1.4.2 Localización del tumor.....	100
4.1.4.3 Citología intraoperatoria y grado de diferenciación.....	100
4.1.4.4 Tamaño del tumor.....	101
4.1.4.5 Número de ganglios.....	101

4.1.4.6 Invasión vascular y nerviosa.....	102
4.1.4.7 Estadio tumoral.....	102
4.1.5 Factores posoperatorios.....	103
4.1.5.1 Complicaciones según clasificación Dindo Clavien.....	103
4.1.5.2 Fístula biliar.....	103
4.1.5.3 RVG y HPO.....	104
4.1.5.4 Otras complicaciones.....	104
4.1.5.5 Estancia en UCI y estancia hospitalaria.....	105
4.1.5.6 Reintervención.....	105
4.1.5.7 Morbilidad y mortalidad en los primeros 90 días.....	106
4.1.5.8 Insuficiencia endocrina y exocrina de novo.....	106
4.1.5.9 Recidiva en el seguimiento.....	106
4.2 Análisis multivariante.....	107
4.2.1 Análisis multivariante en base a la presencia de fístula (SI Vs NO)	107
4.2.1.1 Factores preoperatorios.....	107
4.2.1.2 Factores intraoperatorios.....	108
4.2.2 Análisis multivariante en base a la presencia de fístula B o C.....	109
4.2.2.1 Factores preoperatorios.....	109
4.2.2.2 Factores intraoperatorios.....	110

4.3 Análisis de supervivencia.....	111
4.3.1 Características de los pacientes.....	111
4.3.1.1 Edad y sexo.....	111
4.3.1.2 Hábitos tóxicos.....	111
4.3.1.3 DM, HTA, IMC y MELD Na.....	112
4.3.1.4 Riesgo ASA.....	112
4.3.2 Factores preoperatorios	113
4.3.2.1 Sintomatología presente al diagnóstico.....	113
4.3.2.2 Hallazgos radiológicos.....	114
4.3.2.3 Realización de procedimientos previos a la cirugía.....	114
4.3.2.4 Tratamiento neoadyuvante.....	115
4.3.2.5 Marcadores tumorales.....	115
4.3.3 Factores intraoperatorios.....	116
4.3.3.1 Tiempo quirúrgico y necesidad de transfusión.....	116
4.3.3.2 Datos en relación a la técnica quirúrgica.....	116
4.3.3.3 Consistencia del páncreas y tamaño del Wirsung intraoperatorio.....	117
4.3.3.4 Grado de resección y localización del tumor.....	117
4.3.4 Datos histopatológicos.....	118

4.3.5 Factores posoperatorios.....	119
4.3.5.1 Complicaciones en el posoperatorio.....	119
4.3.5.2 Tiempo de ingreso en UCI y hospitalario.....	120
4.3.5.3 Factores en el seguimiento.....	120
4.3.6 Modelo multivariante de supervivencia global.....	121
4.3.7 Curva de supervivencia global.....	121
4.3.8 Curva de supervivencia en 90 días.....	122
5. DISCUSIÓN.....	123
6. CONCLUSIONES.....	143
7. BIBLIOGRAFÍA.....	147
ANEXO I. TABLAS.....	173
ANEXO II. FIGURAS.....	179

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- ACM: Arteria cólica media
- AGD: Arteria gastroduodenal
- AHC: Arteria hepática común
- AJCC: "American Joint Committe on Cancer"
- AMS: Arteria mesentérica superior
- ASA: "American society of anesthesiologists"
- ASCO: Sociedad americana de oncología
- CTPH: Colangiografía transparietohepática
- CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- DM: Diabetes mellitus
- DPC: Duodenopancreatectomía cefálica
- ENET: Sociedad europea de tumores neuroendocrinos
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESMO: Sociedad europea de oncología
- FDG: Flurodesoxiglucosa
- FOLFIRINOX: fluorouracilo + leucovorina + irinotecán + oxaliplatino
- FP: fístula pancreática
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IMC: Índice de masa corporal
- ISGPS: Grupo internacional de estudio de cirugía pancreática
- LOE: Lesión ocupante de espacio

- NCCN: “National Comprehensive Cancer Network”
- NIP: Neoplasia intraepitelial pancreática
- NMPI: Neoplasia mucinosa papilar intraductal
- NTP: Nutrición parenteral
- OMS: Organización mundial de la salud
- PET: Tomografía con emisión de positrones
- PS: “Performance status”
- RVG: Retraso del vaciamiento gástrico
- SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño
- SEER: “Surveillance, Epidemiology and End Results Analysis”
- SNG: Sonda nasogástrica
- TC: Tomografía computarizada
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TNE: Tumor neuroendocrino
- TNEp: Tumor neuroendocrino pancreático
- TVP: Trombosis venosa profunda
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- VCD: Vena cólica derecha
- VCI: Vena cava inferior
- VMI: Vena mesentérica inferior
- VMS: Vena mesentérica superior
- VPP: Valor predictivo positivo
- VRI: Vena renal izquierda

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) constituye la intervención indicada para la resección de tumores que afectan a la cabeza del páncreas y a la región periampular.

Actualmente, la tasa de complicaciones que conlleva la DPC puede llegar hasta un 55%. La fístula pancreática (FP) se establece como la entidad responsable de gran parte de esta morbilidad, ya que su incidencia puede llegar a alcanzar hasta un 20%.

Clásicamente, los factores relacionados con la consistencia del páncreas, el diámetro del conducto pancreático y las pérdidas sanguíneas intraoperatorias, son los que mayor influencia han mostrado sobre la aparición de FP. Sin embargo, a pesar de la importante morbilidad que entraña esta intervención, en la actualidad, en centros especializados, se ha logrado reducir la mortalidad hasta llegar a un 2-4%.

Hipótesis y objetivos

A pesar de que las FP sean las complicaciones quirúrgicas más graves asociadas a la DPC, un correcto manejo de éstas no debería influir sobre la supervivencia del paciente. No obstante, es conveniente investigar los factores de riesgo asociados a su aparición, para intentar prevenir su desarrollo en la medida de lo posible.

Los objetivos propuestos en este estudio han sido: analizar la influencia de variables perioperatorias en la aparición de FP y cómo éstas influyen en la supervivencia de los pacientes, añadiendo un análisis global de supervivencia.

Material y métodos

Se han analizado los pacientes que fueron intervenidos mediante DPC en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del “Hospital Universitario 12 de Octubre”, durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2018, cerrándose el estudio en julio de 2019 (última intervención) para asegurar un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses.

En base a esta población (133 pacientes), hemos llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo y comparativo de tres grupos de estudio: pacientes sin FP (grupo A), pacientes con fístula bioquímica (grupo B) y pacientes con FP clínicamente relevante (grupo C). Además, hemos realizado también un análisis de supervivencia global.

Resultados

La distribución de antecedentes personales, de hábitos tóxicos y del riesgo ASA fue similar, salvo en el caso de la HTA que fue mayor en los pacientes de los grupos B y C ($P=0,022$).

El signo presentado con mayor frecuencia al diagnóstico por los pacientes de la muestra fue la ictericia; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las manifestaciones clínicas ni a la presencia de antecedentes de patología biliopancreática.

La realización de procedimientos previos a la cirugía, el tratamiento oncológico recibido, o los valores analíticos preoperatorios, incluyendo los marcadores

tumorales y el cálculo del MELD Na, no presentaron influencia sobre la aparición de FP.

La consistencia glandular y el diámetro del Wirsung fueron los dos factores que mostraron influencia estadísticamente significativa en la aparición de FP.

Consistencia de la glándula pancreática.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Duro	54 (62,1%)	4 (20%)	10 (38,5%)	0,000
Blando	4 (4,6%)	7 (35%)	3 (11,5%)	
Normal	29 (33,3%)	9 (45%)	13 (50%)	

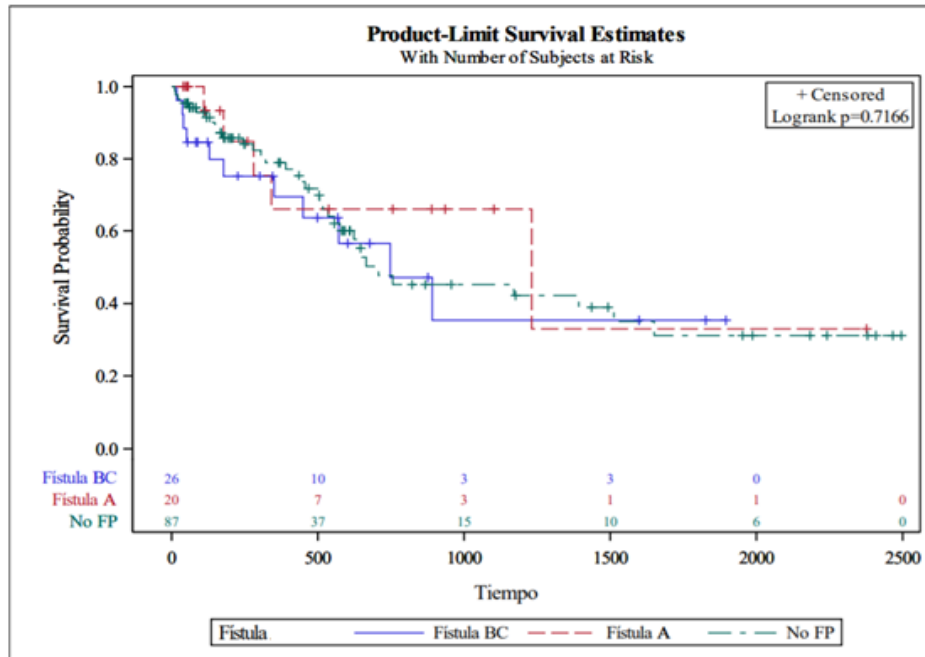
Medición del tamaño intraoperatorio del conducto de Wirsung.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Tamaño	5 (2-17)	3 (2-14)	3 (2-8)	0,001
Wirsung >3 mm	62 (72,9%)	7 (26,9%)	5 (27,8%)	0,000

El índice de complicaciones según Clavien-Dindo, la tasa de FP, de RVG y HPO, fue mayor en el grupo C, con resultados estadísticamente significativos. Del mismo modo, se observaron tasas más elevadas de estancia hospitalaria y de reintervención en los pacientes del grupo C.

En el seguimiento posoperatorio no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de insuficiencia endocrina y exocrina, o la aparición de recidiva.

Al comparar las curvas de supervivencia global y a los 90 días entre los tres grupos de estudio, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas.



Curva de supervivencia global.

En el análisis de supervivencia global, los factores que influyeron de manera estadísticamente significativa fueron: el riesgo ASA, la presencia de ictericia, el valor del CA 19.9. La necesidad de transfusión sanguínea también tuvo una influencia negativa, así como lo localización duodenal de la tumoración o el grado histológico pobremente diferenciado. Asimismo, la estancia en UCI, la tasa de recidiva y el tiempo libre de enfermedad, también influyeron de manera significativa en la supervivencia.

Discusión

La FP continúa siendo la principal causa de morbimortalidad de la DPC; de ahí la importancia de analizar los factores que influyen en su aparición.

Múltiples estudios consideran la consistencia glandular “blanda” como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de FP. En nuestro estudio la consistencia glandular clasificada como “dura” se comportaba como un factor protector.

La ictericia obstructiva preoperatoria se ha considerado tradicionalmente como un signo de mal pronóstico, lo cual también se ve reflejado en nuestros resultados; en cambio, no presentó ninguna influencia sobre la aparición de FP. En la actualidad continúa siendo importante la controversia sobre el drenaje biliar previo a la cirugía, algo que en nuestro estudio no pareció tener influencia significativa ni sobre la aparición de FP ni sobre la supervivencia global. Lo mismo ocurría con los niveles de CA 19.9 o el MELD Na, ambos factores referidos en la literatura como de mal pronóstico sobre la supervivencia global; sin embargo, sin presentar influencia sobre la aparición de FP.

A pesar de la gran variedad de estudios publicados en la literatura acerca de las diferentes técnicas de anastomosis pancreático-yeyunal y su relación con la FP, en nuestro estudio no se demostró ninguna influencia de forma significativa.

El diámetro del Wirsung se comportó como el factor de riesgo por excelencia de la FP, ya que era el único que se mantuvo como tal en el modelo multivariable realizado.

A pesar de su influencia en la aparición de FP, ni la consistencia de la glándula ni el diámetro del Wirsung tuvieron influencia sobre la supervivencia global de los pacientes. Y es que, en nuestro estudio, a pesar de la importante morbilidad que entraña la aparición de una FP en el posoperatorio de la DPC, ésta no influyó de forma significativa sobre la supervivencia.

Conclusiones

La FP ha sido la responsable de la mayor parte de la morbilidad asociada a la DPC, aunque no ha influido significativamente sobre la supervivencia a corto y largo plazo.

El calibre dilatado del Wirsung se ha comportado como factor protector del desarrollo de FP.

SUMMARY

SUMMARY

Introduction

Pancreaticoduodenectomy is indicated for the resection of the head's pancreatic tumors of the pancreas or periampular tumor.

Currently, the pancreaticoduodenectomy's complications can be higher than 55%.

The pancreatic fistula (PF) is the main cause of morbidity: about 20%.

The factors which have shown the major influence on the appearance of PF related to the pancreatic consistence, the diameter of the pancreatic duct and intraoperative blood losses. However, in reference hospitals the mortality has been reduced to 2-4%.

Hypothesis and objectives

The PF are the most serious surgical complications associated with pancreaticoduodenectomy, but they shouldn't have influence in the patient survival. However, we might investigate the risk factors associated, to try to decrease it.

The objectives proposed in this study have been: analyze the influence of perioperative variables on the appearance of PF and the influence on the survival.

Material and methods

We analyzed the patients who underwent pancreaticoduodenectomy in the Hepatobiliopancreatic Surgery Unit of the "Hospital Universitario 12 de Octubre" between January 2010 and December 2018, and follow up until July 2019. So, all the patients were followed up for 6 months.

It is a retrospective and comparative observational study of 133 patients. We divided it in three groups: patients without PF (group A), patients with biochemical fistula (group B) and patients with clinically relevant PF (group C). Also, we performed a global survival analysis.

Results

The distribution of personal history, toxic habits and ASA risk were similar. The hypertension was higher in patients of groups B and C ($p = 0.022$).

The main sign presented at diagnosis was jaundice; however, there were no differences between the groups in terms of clinical manifestations of biliopancreatic pathology.

The procedures done before surgery, the treatment received, or the preoperative analytical values (including tumor markers and the MELD Na) had no influence on the appearance of PF.

Glandular consistency and Wirsung diameter showed a statistically significant influence on the appearance of PF.

Pancreatic glandular consistence.

	Group A (n=87)	Group B (n=20)	Group C (n=26)	P
Hard	54 (62,1%)	4 (20%)	10 (38,5%)	
Soft	4 (4,6%)	7 (35%)	3 (11,5%)	
Normal	29 (33,3%)	9 (45%)	13 (50%)	0,000

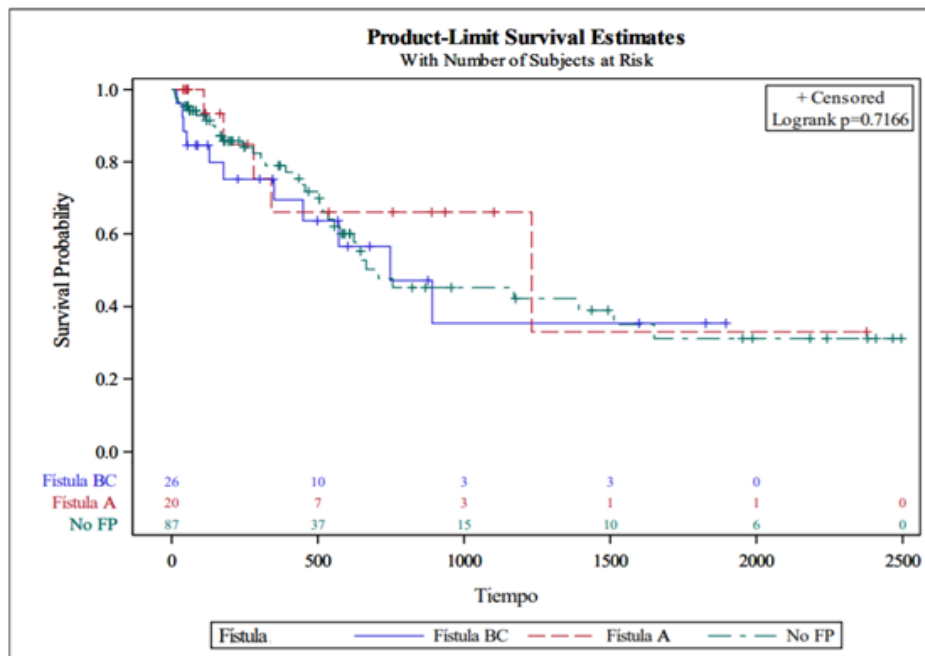
Intraoperative Wirsung diameter.

	Group A (n=87)	Group B (n=20)	Group C (n=26)	P
Size	5 (2-17)	3 (2-14)	3 (2-8)	0,001
Wirsung >3 mm	62 (72,9%)	7 (26,9%)	5 (27,8%)	0,000

The Clavien-Dindo complication rate, the PF, RVG and HPO rate, were higher in group C, with statistically significant results. Higher rates of hospital stay and reoperation were observed in patients in group C.

In postoperative period, were found no significant differences in the appearance of endocrine and exocrine insufficiency, or the appearance of recurrence.

No statistically significant differences were found in the global survival either 90-day survival, between the three study groups.



Global survival curve.

In the overall survival analysis, the factors that had a statistically significant influence were: the ASA risk, the presence of jaundice and the CA 19.9 value. The blood transfusion, the duodenal location of the tumor or the poorly differentiated histological grade, had a negative influence. Also, ICU admission, recurrence rate, and disease-free survival had a significant influence.

Discussion

PF is the main cause of morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy; so analyze the risk factors associated is important.

Multiple studies consider "soft" gland consistency as an independent risk factor in the development of PF. In our study, glandular consistency classified as "hard" was a protective factor.

Preoperative obstructive jaundice has traditionally been considered a sign of poor prognosis, which is also reflected in our results; however, it did not have any influence on the appearance of PF. Currently, the controversy over biliary drainage before surgery is alive. In our study, this had not significant influence on the appearance of PF or overall survival. The same happened with CA 19.9 levels or MELD Na, both factors referred in the literature as a poor prognosis factors for overall survival; however, without showing influence on the appearance of PF.

There are many studies published in the literature of the different techniques of pancreatic-jejunal anastomosis and their relationship with PF, but no significant influence was demonstrated in our study.

The Wirsung diameter was a essential risk factor for PF, because it was the only one that was significant in multivariable analysis.

Neither the gland consistence nor the Wirsung diameter had an influence on the overall survival, despite showed influence on the appearance of PF. In our study, the PF did not have significantly influence in the survival, despite the high morbidity in the postoperative period.

Conclusions

PF has been responsible for most of the morbidity associated with pancreaticoduodenectomy, although it has not significantly influenced in the short and long-term survival. The Wirsung duct dilated was a protective factor for the development of PF.

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula situada en el retroperitoneo, justo anterior a la primera vértebra lumbar y se divide desde una perspectiva anatómica en cinco partes: cabeza, proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola. La cabeza se dispone a la derecha de la línea media dentro del asa duodenal en "C", inmediatamente anterior a la vena cava en la confluencia de las venas renales. El proceso uncinado se extiende desde la cabeza del páncreas por detrás de la vena mesentérica superior (VMS) y termina en el margen derecho de la arteria mesentérica superior (AMS). El cuello o istmo es el segmento corto del páncreas que se dispone inmediatamente por encima de la VMS. El cuerpo y la cola del páncreas se extienden a través de la línea media, anteriores a la fascia de Gerota y ligeramente cefálicos, y terminan dentro del hilio esplénico ^{1,2}.

- Irrigación arterial: el páncreas consta de una red arterial compleja que surge del tronco celiaco y de la AMS. La cabeza y el proceso uncinado están irrigados por las arterias pancreatoduodenales superiores, que surgen de la arteria hepática a través de la arteria gastroduodenal (AGD); y de las arterias pancreatoduodenales inferiores que proceden de la AMS. El cuello, el cuerpo y la cola reciben la irrigación del sistema arterial esplénico. De la arteria esplénica se originan varias ramas para aportar flujo arterial a la porción superior del órgano. La arteria pancreática dorsal surge de la arteria esplénica y discurre posterior al cuerpo de la glándula para convertirse en la arteria pancreática inferior. La arteria pancreática inferior (rama de la AMS) discurre entonces a lo largo del borde inferior de la glándula terminando a nivel de la cola.

- Drenaje venoso: el flujo sanguíneo procedente de la cabeza pancreática drena en las venas pancreatoduodenales anterior y posterior. La vena pancreatoduodenal posterosuperior entra en la VMS por su zona lateral en el borde superior del cuello del páncreas. La vena pancreatoduodenal anterosuperior entra en la vena gastroepiploica derecha justo antes de su confluencia con la VMS en el borde inferior del páncreas. Las venas pancreatoduodenales anterior y postero inferior entran en la VMS por el borde inferior del proceso uncinado. El resto del cuerpo y cola drenan a través del sistema venoso esplénico.

- Sistema linfático: el drenaje linfático del páncreas se realiza principalmente a través de los ganglios linfáticos que rodean los vasos que irrigan la glándula. En los pacientes con un adenocarcinoma de cabeza de páncreas, la afectación de los ganglios infrapilóricos, de la arteria hepática común y pancreato-duodenales posteriores son frecuentes. Así mismo, en los tumores del colédoco o ampulares, las adenopatías retropancreáticas son frecuentes, de ahí la importancia de la correcta separación de la superficie posterior de la glándula de la vena cava, durante la maniobra de Kocher ³.

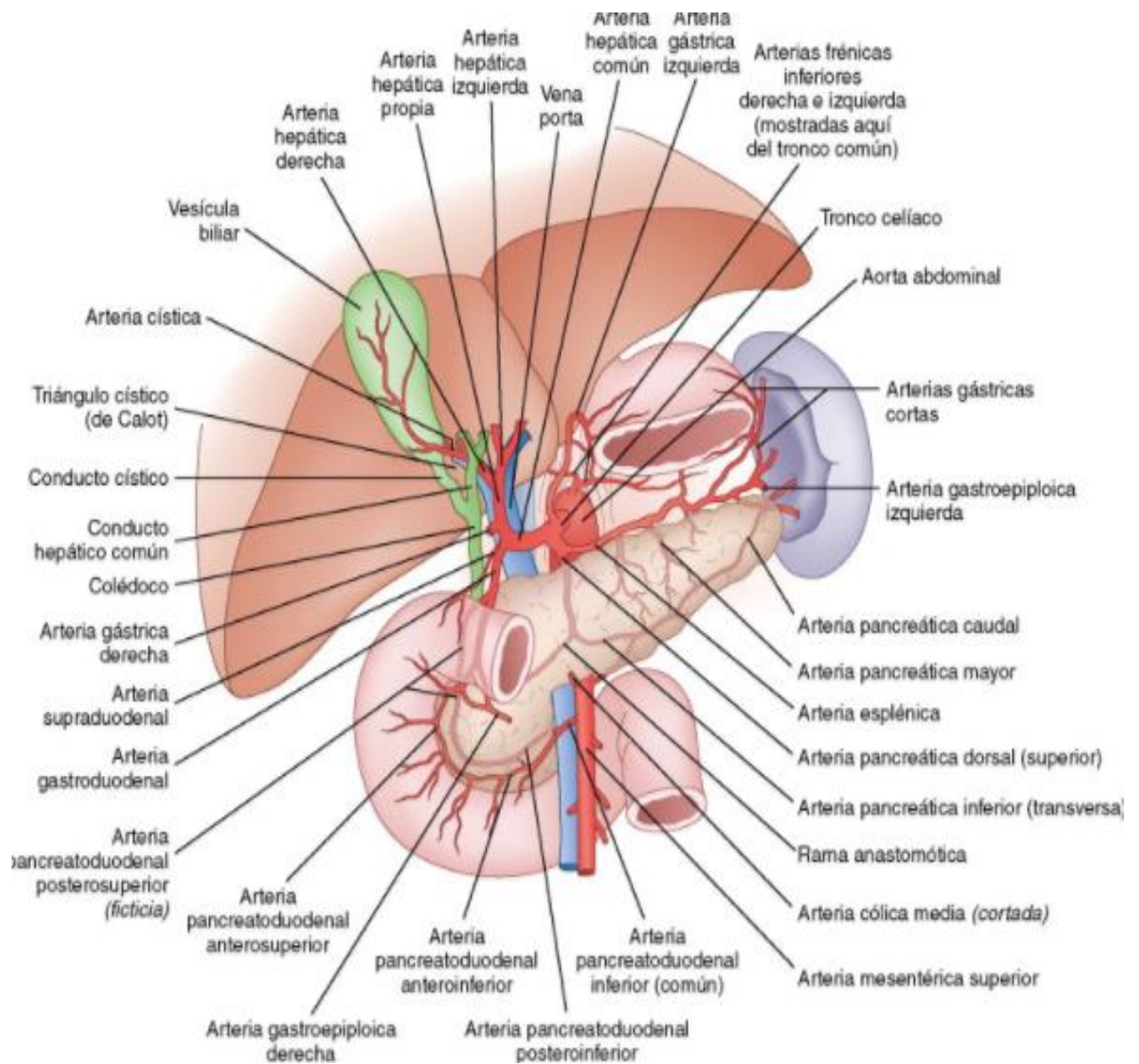


Figura 1. Anatomía quirúrgica del páncreas (atlas de Anatomía Humana 4ªed, Netter).

1.1.1 RELACIONES IMPORTANTES EN LA CIRUGÍA PANCREÁTICA.

- Arteria cólica media (ACM): en ocasiones la ACM se forma en el origen de la AMS. En el caso de atrapamiento tumoral, la sección de la vascularización colónica suele compensarse por la arcada de Riolano.
- Tronco venoso de Henle: se origina a nivel del borde inferior de la cabeza del páncreas, de la rama pancreatoduodenal inferior, la vena gastroepiploica

derecha y la vena cólica derecha (VCD), y por debajo se une a la VCM. Las dos primeras deben ligarse durante la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) para evitar la congestión venosa. Dicha estructura es constante en un 60% de los estudios anatómicos⁴.

- Vena porta: para acceder a la vena porta, se suele disecar previamente la superficie posterior del páncreas de la VMS, antes de su unión con la vena esplénica. A lo largo de ese recorrido existen ramas venosas que entran de la cara posterior pancreática directamente a la VMS. La división de la AGD en su origen facilita el acceso a la vena porta a nivel superior de la cabeza del páncreas. También la sección de la vía biliar por encima del conducto cístico durante la DPC permite un mejor acceso a la vena porta en su cara anterolateral. (Figura 1)
- Vena cava inferior (VCI), vena renal derecha y salida del uréter del riñón derecho: estas estructuras tienen una relación directa con la superficie posterior de la cabeza del páncreas y duodeno. (Figura 2)

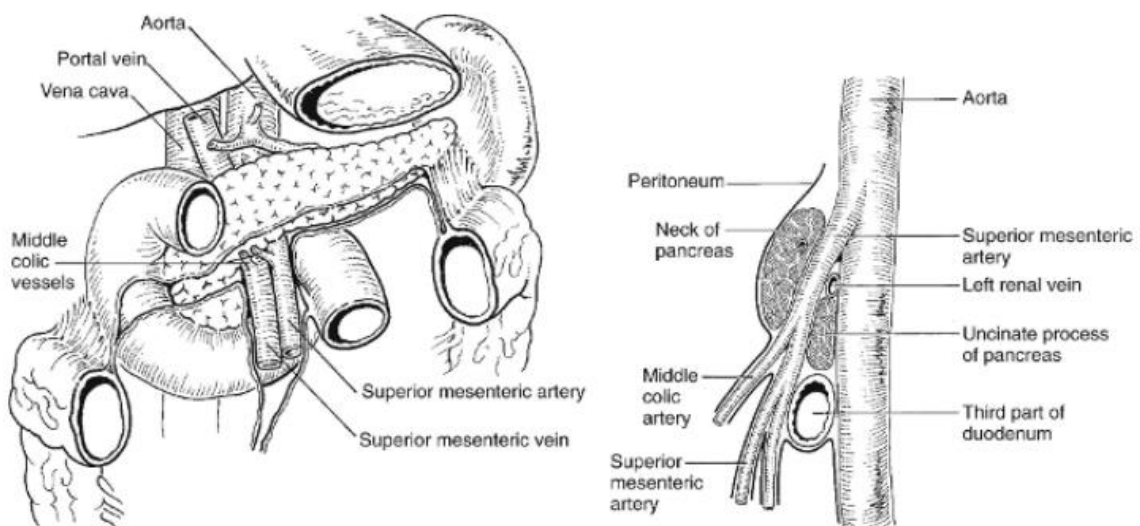


Figura 2. Relaciones anatómicas del páncreas.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PANCREÁTICOS

El páncreas constituye un órgano que entraña una importante complejidad, no sólo por sus relaciones anatómicas, sino también por su doble función endocrina y exocrina. Por ello, para clasificar todos los tumores que afectan al páncreas se usan criterios histopatológicos, basándose en tres pilares fundamentales:

- La línea de diferenciación celular.
- La naturaleza macroscópica del tumor (quístico, intraductal o sólido).
- El grado de displasia celular (bajo, moderado o alto grado).

Tumores del páncreas exocrino

1. Tumores epiteliales:

Benignos:

- Cistoadenoma seroso.
- Cistoadenoma mucinoso.
- Adenoma mucinoso papilar intraductal.
- Neoplasia mucinosa quística.
- Neoplasia papilar mucinosa intraductal.
- Tumor sólido pseudopapilar.

Malignos:

- Adenocarcinoma ductal: carcinoma mucinoso quístico, carcinoma de células de anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico-indiferenciado, carcinoma indiferenciado de células gigantes y carcinoma mixto ductal-endocrino.
- Cistoadenocarcinoma seroso.
- Cistoadenocarcinoma mucinoso.
- Carcinoma papilar mucinoso intraductal.
- Carcinoma de células acinares.
- Pancreatoblastoma.
- Carcinoma sólido pseudopapilar.

2. Tumores no epiteliales: linfomas, tumores mesenquimales, teratomas.

3. Tumores secundarios/metastásicos.

Tumores neuroendocrinos (TNE)

1. No funcionantes.

2. Funcionantes: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, somatostatina.

3. Carcinoma neuroendocrino.

1.2.1 TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS (TNEP).

Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por la producción y liberación de hormonas peptídicas y aminas localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas y en el sistema endocrino difuso alojado en los órganos con revestimiento mucoso del tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado, apéndice, colon y recto).

Los TNEp son las neoplasias neuroendocrinas más frecuentes, de hecho, su incidencia está yendo en aumento en los últimos años. Representan el 1-2 % de todas las neoplasias pancreáticas ^{5,6}.

Se pueden clasificar en función de:

A. La liberación hormonal producida:

- No funcionantes (70%).
- Funcionantes: los más frecuentes son el insulinoma (60-70%) y el gastrinoma (15-20%).

B. Clasificación histológica: en base al grado de diferenciación (bien, moderado o pobremente diferenciado) y al grado tumoral (del 1 al 3). Según los sistemas de clasificación histológica más frecuentemente utilizados (el de la organización mundial de la salud (OMS) y el de la sociedad europea de tumores neuroendocrinos (ENETS)) se define el grado histológico en función del contaje mitótico y el índice de proliferación Ki-67 evaluado por inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal MIB1.

Tabla 1. Clasificación histológica de la OMS de los TNEp.

Grado	Índice mitótico	Ki67
Grado 1	2 por 10 CGA	< 2%
Grado 2	2-20 por 10 CGA	3-20%
Grado 3	>20 por 10 CGA	>20%

Los TNEp grado 1 presentan un crecimiento tumoral lento y tienen buen pronóstico. Los de grado 2 tienen un pronóstico intermedio, mientras que los de grado 3 tienen un comportamiento más agresivo y un pronóstico desfavorable.

1.2.2 TUMORES QUÍSTICOS DEL PÁNCREAS.

Son lesiones poco frecuentes y suponen en torno al 10% del total de los quistes pancreáticos y sólo el 1% de los tumores del páncreas. Existe una enorme variedad de lesiones quísticas, pero haciendo referencia sólo a las lesiones neoplásicas, el 90% está constituido por:

- Cistoadenomas serosos: es un tumor benigno, originado a partir de las células centroacinares pancreáticas, que supone el 25% del total de tumores quísticos.
- Neoplasias quísticas mucinosas: suponen más del 20-40% de las neoplasias quísticas pancreáticas. Aunque suelen ser benignos al diagnóstico, tiene potencial de malignidad. Suelen ser tumores grandes > 5 cm, generalmente macroquísticos, tapizados por epitelio cilíndrico productor de mucina.
- Neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI): hacen referencia a un tipo tumoral caracterizado por la proliferación de células mucinosas en forma de papilas a

nivel ductal con hiperproducción de moco. Suponen el 2-7% de los tumores pancreáticos. Puede afectar a toda la glándula, pero la localización más frecuente es a nivel de la cabeza. Afectan predominantemente al conducto pancreático principal de forma difusa o segmentaria. Hasta el 30-60% de la NMPI son malignas en el momento del diagnóstico. La resección quirúrgica se considera curativa si en el borde de resección no se supera el PanNI-1 o displasia mínima. El pronóstico es mejor que el del adenocarcinoma ductal clásico, con tasas de supervivencia a los 5 años de 60-70%. Sin embargo, su tratamiento resulta controvertido; así la pancreatometomía total vs parcial y el manejo de los NMPI de rama secundaria son temas de actual discusión.

- Neoplasias quísticas sólido-papilares: muy infrecuentes, presentan potencial de malignización ^{7,8}.

En general, este tipo de tumores suponen un importante desafío para el clínico, por su difícil diagnóstico diferencial respecto a los pseudoquistes (que constituye la lesión quística pancreática más frecuente) y el diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de neoplasias quísticas entre sí.

1.2.3 ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS.

Constituye más del 90% de los tumores malignos del páncreas. Representa la quinta causa de muerte por cáncer en Occidente. La comprensión de su biología molecular y su patogenia están aún por definir, pero se cree que las neoplasias intraepiteliales pancreáticas (NIP) y las NMPI representan sus precursores. De forma que, según algunos modelos patogénicos, el epitelio ductal normal puede atravesar diferentes etapas consecutivas hasta desarrollar un cáncer invasivo. Las células cuboidales normales progresan a hiperplasia plana (NIP-1a), después a hiperplasia ductal con arquitectura

pseudoestratificada (NIP-1b), a hiperplasia con atipia (NIP-2) y finalmente a carcinoma in situ (NIP-3), el cual se asocia a un alto riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo, activándose a lo largo de estas etapas diferentes oncogenes ⁹.

Dos tercios de los adenocarcinomas de páncreas se producen en la cabeza; el resto se localizan en el cuerpo o la cola, o bien infiltrando el órgano de forma difusa. El adenocarcinoma de páncreas se asocia a una reacción desmoplásica intensa y tiende a obstruir el conducto pancreático, con la consiguiente dilatación ductal y atrofia pancreática retrógradas. Tiende a metastatizar a los ganglios linfáticos regionales (al diagnóstico el 80% de los casos de adenocarcinoma de cabeza de páncreas presentan ya metástasis ganglionares), hígado y peritoneo.

El pronóstico de esta neoplasia es muy pobre, con una supervivencia global a los 5 años por debajo del 5%. Además, a pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, tan sólo entre el 7-20% de los enfermos tiene un tumor resecable en el momento del diagnóstico, y aún en esta situación la supervivencia a los 5 años es del 20-40% ^{10,11}.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es un tumor poco frecuente (2,1% de todos los tumores), pero su incidencia ha aumentado constantemente desde los años 50. Se estima que cada año se diagnostican unos 233.000 nuevos casos en todo el mundo, el 60% de ellos en países desarrollados (Europa, América y Australia). En España se registran unos 4000 casos anuales, lo que representa el 2,2% de los tumores masculinos y el 2,7% de los femeninos. Su incidencia en hombres es algo mayor que en mujeres, con una relación 1,3:1. Los

sujetos de raza negra tienen un riesgo ligeramente superior ¹⁰. El riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la edad, sobre todo por encima de la sexta década de la vida, siendo la edad media al diagnóstico de 72 años.

Más del 95% de las neoplasias malignas de páncreas derivan de las células exocrinas, de las cuales el 85% lo representa el adenocarcinoma ductal.

En cuanto a su topografía, la localización más frecuente es la cabeza (62%), seguida del cuerpo (10%) y finalmente la cola (6%); siendo el resto multicéntricos o difusos ¹².

Tan sólo el 15-20% de los pacientes que se diagnostican son candidatos a cirugía, de los cuáles sólo el 30-40% se encuentran libres de metástasis ganglionares. La supervivencia a 5 años, en caso de que la enfermedad se haya resecado, es del 10% para pacientes con adenopatías positivas y del 25-30% para aquellos con adenopatías negativas. La supervivencia global a 5 años de la enfermedad no supera el 5%, a pesar de los avances en el tratamiento ¹⁰.

Tabla 2. Factores de riesgo del cáncer de páncreas¹³.

Tabaquismo: el riesgo es aproximadamente el doble de alto entre los fumadores que entre las personas que nunca han fumado; atribuyéndose como responsable del 20-30% de los cánceres pancreáticos.

Sobrepeso y obesidad: tienen una probabilidad 20% mayor de padecer cáncer de páncreas.

Exposición laboral a carcinógenos (tintorerías e industrias del metal)

Pancreatitis crónica de etiología alcohólica e idiopática: presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de páncreas. En un estudio multicéntrico se observó que el riesgo acumulado a los 20 años del diagnóstico de pancreatitis crónica es del 4%.

Pancreatitis crónica hereditaria: se trata de una enfermedad autosómica dominante de penetrancia incompleta. En estos enfermos, el riesgo acumulado estimado para desarrollar un cáncer de páncreas a lo largo de su vida es del 60 – 75%, lo que corresponde a un riesgo 53 veces mayor que el de la población general.

El desarrollo de **diabetes no dependiente de la insulina**, sin historia familiar, en pacientes mayores de 50 años (riesgo relativo del 2%)

Dieta pobre en verduras y en frutas.

1.4 SEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES PANCREÁTICOS

Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas son astenia (86%), pérdida de peso (85%) y dolor abdominal (79%). La ictericia y la coluria se presentan en aproximadamente un 60% de los pacientes ¹⁴. Otros síntomas menos frecuentes son la tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau), el signo de Courvoisier, la ascitis o la aparición de una masa palpable en epigastrio ¹⁵.

Pueden aparecer manifestaciones cutáneas secundarias a fenómenos paraneoplásicos. Así se ha descrito la aparición de penfigoide bulloso y cicatricial; de manera excepcional pueden aparecer áreas, frecuentemente en miembros inferiores, de eritema nodoso subcutáneo secundario a fenómenos de necrosis grasa ¹⁶.

1.5 DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Dada la importante morbimortalidad que entraña la cirugía del cáncer de páncreas, resulta vital su diagnóstico de certeza.

Pruebas de imagen:

- La ecografía abdominal constituye el estudio inicial. Presenta una alta sensibilidad para el diagnóstico de lesiones > 3 cm (S:95%). Su aspecto ultrasonográfico es de masa solida focal hipoecoica e hipovascular de márgenes irregulares ¹⁷.
- La tomografía computarizada (TC) tiene una sensibilidad de casi el 100 % en caso de lesiones > 2 cm; sin embargo, para lesiones menores de 2 cm su sensibilidad es del 77%, y del 90% para la detección de metástasis hepáticas. Tiene un valor predictivo positivo (VPP) para la no resecabilidad del 95% y para la resecabilidad del 75%. En general se trata del estudio de mayor rendimiento diagnóstico y de estadificación inicial de este tipo de tumores ¹⁸.

Existe una clasificación de invasión vascular venosa (o clasificación de Ishikawa), en la que se diferencian 5 grados ¹⁹:

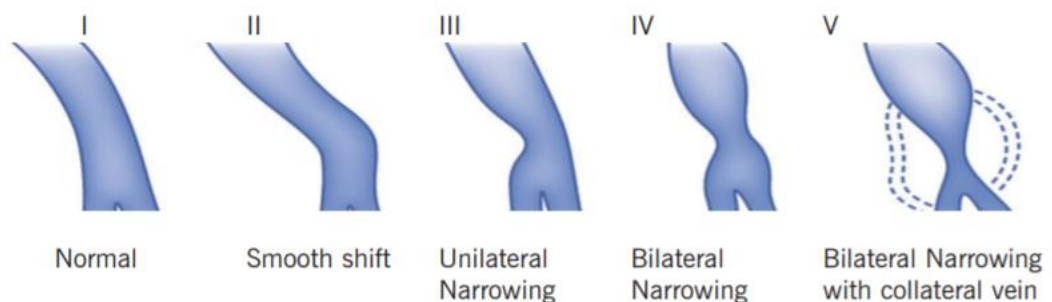


Figura 3. Clasificación de Ishikawa.

- Colangio-RM: permite la valoración del árbol pancreatobiliar, el parénquima hepático y las estructuras vasculares. Estudios recientes han demostrado que la RM con gadolinio y la TC multicorte de alta resolución tienen la misma sensibilidad y especificidad, aunque con mayor concordancia interobservador para detección de metástasis a distancia con RM que con TC ²⁰.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): herramienta con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96% para la detección de cáncer de páncreas ²⁰. Además, la CPRE permite la colocación de prótesis biliares en el caso de ictericia obstructiva, cuando las lesiones tumorales son irresecables o no van a ser resecadas en menos de 2 semanas por necesidad de neoadyuvancia. También permite la obtención de citología de la lesión para el diagnóstico histológico; sin embargo, la sensibilidad de esta técnica para la detección de malignidad (50-60%) es más baja que la punción por aguja fina guiada por eco-endoscopia (92% de sensibilidad) ²¹.
- Eco-endoscopia: permite el estudio de la lesión, una vez confirmada la presencia de un tumor pancreático o periampular. Permite estudiar la afectación local y predecir el grado de invasión vascular, aunque con la TC los resultados son comparables, por lo que se indicaría sólo en aquellos casos en los que existen dudas diagnósticas, ya que tiene mayor sensibilidad operador dependiente en lesiones menores de 2 cm o incluso de 2-3 mm. Es la técnica de elección para el estudio histológico de la lesión, sin embargo, la biopsia preoperatoria no tiene mayor relevancia en los casos de resecabilidad, por lo que debe reservarse para pacientes con dudas en el diagnóstico de tumor pancreático, para realizar

diagnóstico diferencial con pancreatitis crónica o autoinmune (sospecharlas en caso de paciente extremadamente joven, abuso de alcohol, antecedentes de otras enfermedades autoinmunes, estenosis biliares multifocales o cambios ductales pancreáticos difusos), o en tumores irresecables o localmente avanzados candidatos a neoadyuvancia o quimioterapia paliativa ²².

- La tomografía con emisión de positrones (PET) marcado con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG): permite diferenciar las lesiones tumorales de las inflamatorias cuando existen dudas diagnósticas, con una sensibilidad del 83% y especificidad del 70%. Permite además la detección de algunas metástasis de pequeño tamaño ²³.

- Laparoscopia exploradora: las técnicas de imagen disponibles actualmente son muy precisas para predecir enfermedades no resecables, pero no es así en caso de enfermedad resecable, principalmente debido a la sensibilidad limitada para detectar metástasis de pequeño volumen. Sin embargo, el uso de la laparoscopia de estadificación no está universalmente aceptado, aunque tiene ventajas demostradas en caso de tumores con alto riesgo de metástasis como son ^{24,25}:
 - Tumores de cuerpo-cola.

 - Tumores mayores de 3 cm.

 - Ca 19.9 > 100 U/ml.

 - Presencia de enfermedad vascular avanzada.

El uso de la laparoscopia exploradora para valorar la resecabilidad del tumor puede evitar la laparotomía en > 25 % de los casos.

- Marcadores tumorales: el más útil es el CA 19.9. Tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70%. Sus niveles tienen una sensibilidad limitada en los tumores pequeños. Con cierta frecuencia, el CA 19.9 puede elevarse en cánceres distintos al cáncer de páncreas y en diversos trastornos pancreatobiliares benignos (colangitis). Sin embargo, los niveles de CA 19.9 sí que tienen valor como marcador pronóstico y de la actividad de la enfermedad en pacientes con niveles elevados al diagnóstico ²⁶.

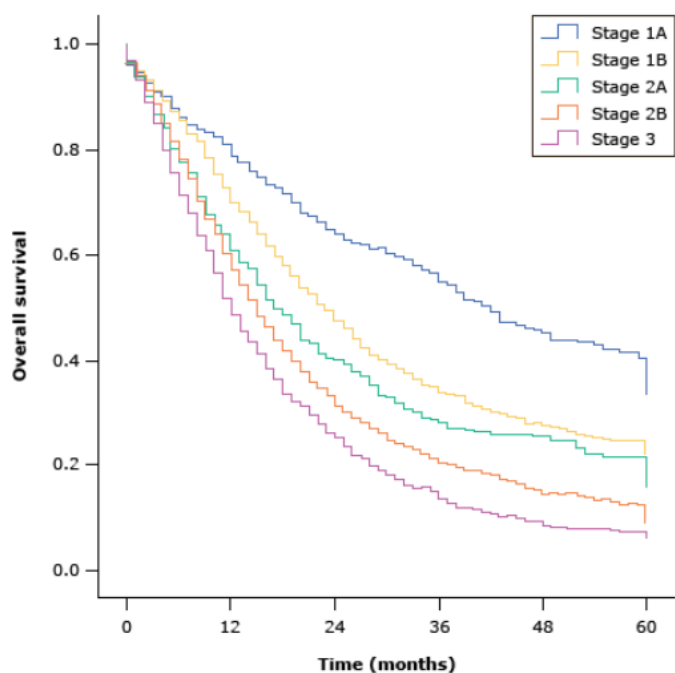
1.5.1 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.

Según la última actualización (8ª edición 2018) en la estadificación del cáncer de páncreas según la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC), el sistema de clasificación TNM (el cual es similar para los tumores de páncreas exocrinos y endocrinos, ampulomas y colangiocarcinomas distales) se resume en la siguiente tabla²⁷:

Tabla 3. Estadificación del cáncer de páncreas (8ª edición de la AJCC).

T	<p>Tis: Carcinoma in situ.</p> <p>T1: Diámetro máximo del tumor ≤ 2 cm T1a: tumor $< 0,5$ cm T1b: tumor 0,5 -1 cm T1c: tumor 1-2 cm</p> <p>T2: Diámetro máximo del tumor $> 2, \leq 4$ cm T3: Diámetro máximo del tumor > 4 cm T4: El tumor afecta el eje celíaco, la arteria hepática común o la arteria mesentérica superior</p>
N	<p>N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales</p> <p>N2: Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales</p>
M	<p>M0: No hay metástasis a distancia.</p> <p>M1: Metástasis a distancia.</p>
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio IA	T1, N0, M0
Estadio IB	T2, N0, M0
Estadio IIA	T3, N0, M0
Estadio IIB	T1 – T3, N1, M0
Estadio III	T4, N0 – N2, M0 / T1 -T4, N2, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Según datos del programa SEER (“Surveillance, Epidemiology and End Results Analysis”) compuesta por 8960 pacientes, obteniéndose las siguientes curvas de supervivencia ²⁸:



Time (months)	Numbers at risk					
	0	12	24	36	48	60
Stage 1A	681	492	314	210	135	61
Stage 1B	1548	1044	588	358	227	99
Stage 2A	581	350	179	105	75	36
Stage 2B	3591	2110	992	518	300	135
Stage 3	2068	1049	421	196	87	40

Figura 4. Curvas de supervivencia por estadio según el programa SEER.

1.5.2 CRITERIOS DE RESECABILIDAD, IRRESECABILIDAD Y TUMORES BORDERLINE.

La resección quirúrgica completa es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas. La evaluación inicial de la resecabilidad se realiza en base a las pruebas de imagen.

La última actualización de las guías de la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) en 2017, han determinado distintas definiciones para distinguir tumores resecables, “borderline” y tumores irresecables ²⁹.

Tabla 4. Criterios de reseabilidad, irreseabilidad y borderline.

Tumor reseable: ausencia de invasión de la AMS, el tronco celiaco y sin metástasis a distancia.

Tumores irresecables:

- Contactan con la AMS o con el tronco celiaco en $> 180^\circ$.
- Invaden la primera rama yeyunal de la arteria mesentérica superior.
- Invaden la vena mesentérica superior o vena porta (ya sea por infiltración o por oclusión secundaria a un trombo) de manera no reconstruible.
- Contactan con la rama yeyunal más proximal de drenaje de la vena mesentérica superior.

Tumores borderline ³⁰:

- Aquellos que presentan un contacto tumoral sólido con la vena mesentérica superior o vena porta de $> 180^\circ$ pero con un vaso adecuado proximal y distal al lugar de la afectación, que permite una resección y reconstrucción de la vena segura y completa.
 - Aquellos que contactan con la vena cava inferior.
 - Aquellos que infiltran la arteria hepática común sin extenderse al tronco celiaco, permitiendo una resección y reconstrucción segura y completa.
 - Aquellos que infiltran $< 180^\circ$ la arteria mesentérica superior.
-

1.6 PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA CIRUGÍA PANCREÁTICA

Los primeros datos referentes al páncreas y su patología datan de antes del siglo XIX, sin embargo, la cirugía pancreática era anecdótica y desalentadora. Las primeras resecciones duodenales oncológicas y ampulectomías datan de 1900, realizadas por W. Halsted y posteriormente por W. Mayo ^{31,32}. La primera resección anatómica de un tumor sólido mediante pancreatomecтомía distal fue realizada por F. Trendelenburg en 1882 ³³. Posteriormente, la primera DPC parcial fue realizada por A. Codivilla en 1898 ³⁴. W. Kausch en 1912 y O. Tenani en 1922, publicaron los primeros resultados sobre la resección de la cabeza del páncreas con resección duodenal en los tumores periampulares, con anastomosis pancreática a la tercera porción duodenal ^{35,36}.

El punto de inflexión para la cirugía pancreática llegó en 1922, apenas 5 años después del hallazgo histórico de la insulina por Banting y Best, cuando Willder et al, informaron del primer tumor pancreático secretor de insulina. Dos años después, R. Graham realizó la primera resección curativa de un insulinoma por enucleación, abriendo así la posibilidad de la resección quirúrgica como tratamiento curativo de neoplasias pancreáticas ³⁷.

El éxito de las resecciones pancreáticas como tratamiento de tumores neuroendocrinos despierta el interés de la cirugía pancreática. Es así como Whipple reaviva el uso de técnicas de resección radical para "atacar el problema de la malignidad del páncreas y región peri-ampular". En 1935, publicó la técnica de la DPC en dos tiempos ³⁸; inicialmente realizaba una derivación biliodigestiva y posteriormente la resección pancreatoduodenal; describiendo más tarde la técnica en un tiempo ³⁹.

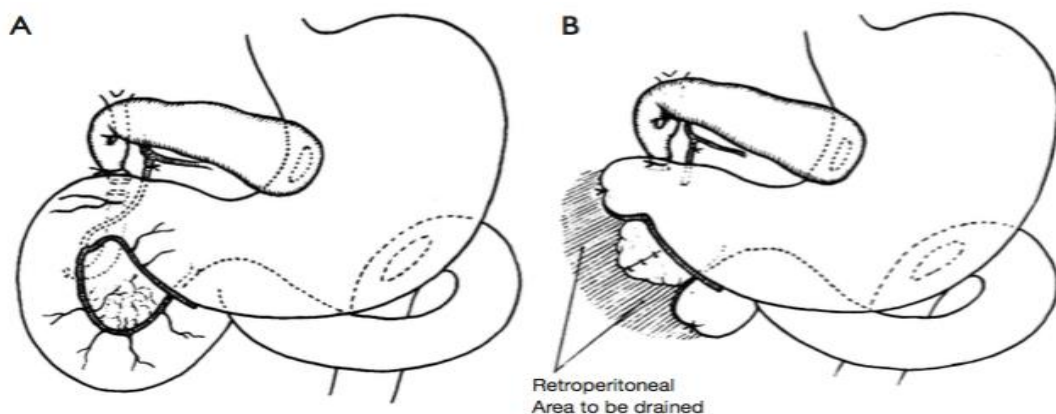


Figura 5. Técnica de Whipple en dos tiempos: derivación biliodigestiva (A) y posterior resección pancreatoduodenal sin reconstrucción pancreática (B) ³⁸.

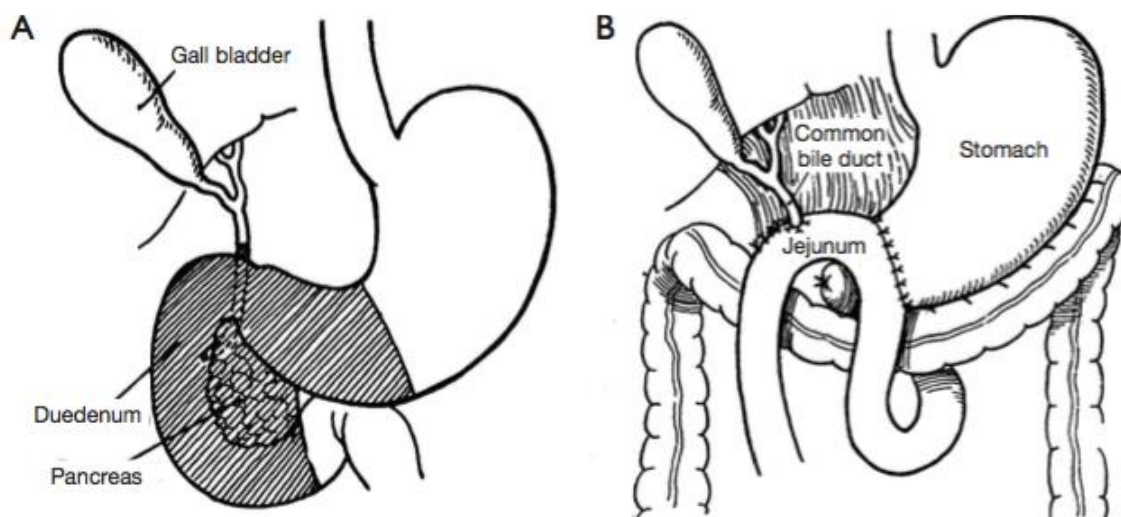


Figura 6. Técnica de Whipple en un tiempo: resección pancreatoduodenal (A) y reconstrucción biliodigestiva sin reconstrucción pancreática (B)³⁹.

En un principio, Whipple desechaba la idea de la anastomosis pancreato-entérica, sin embargo, Cattell afirmó que dicha anastomosis era necesaria para poder mantener el drenaje del líquido pancreático y para evitar la fístula pancreática, la cual causaba la mayoría de las complicaciones y mortalidad posoperatoria ⁴⁰. Para la prevención de la fístula pancreática, Child ya había empleado la anastomosis pancreato-entérica en 1941, mediante la invaginación del muñón pancreático en un asa yeyunal o intususcepción, empleando posteriormente el mismo asa para la derivación biliointestinal ⁴¹. Finalmente, en 1946, Whipple añadió la pancreato-yeyunostomía a la DPC. Dicha técnica se mantuvo como la cirugía estándar en el tratamiento de los tumores de la cabeza del páncreas y posteriormente fue extendida y ampliada para tratar también los tumores del duodeno y de la vía biliar ⁴².

Otras de las técnicas que se desarrollaron en relación a la DPC fueron la de Varco en 1945, siendo el primero en colocar un tutor a través del conducto de Wirsung con el objetivo de mantener su permeabilidad y tutorizar el líquido pancreático, mediante su

drenaje al intestino o al exterior ⁴³. Más tarde en 1978, Traverso y Longmire reintrodujeron el concepto de la preservación pilórica de Watson y reconstrucción duodeno-yeyunal, para disminuir la incidencia del síndrome postgastrectomía y la ulceración marginal ^{44,45}.

A pesar del entusiasmo en el desarrollo de la DPC en los años 30 y 40, debido a la elevada morbimortalidad secundaria a las fístulas pancreáticas y una supervivencia global menor del 5% a 5 años, durante los 60 y 70 se abandonó la técnica de la DPC a favor de la pancreatectomía total ^{46,47}. Aunque con el tiempo dicha idea fue desechada una vez que la morbilidad quirúrgica fue superada por la morbilidad de la insuficiencia endocrina y exocrina ⁴⁸. Los resultados de la DPC comenzaron a mejorar en los años 80 con la creación de los primeros centros especializados. Cameron publicó los primeros resultados de la DPC con una tasa de mortalidad menor del 3%, en comparación con las tasas del 12-19% en los centros de menor volumen ⁴⁹.

Es esta mejora en la seguridad de las resecciones pancreáticas la responsable de los cambios sufridos en la práctica de la cirugía del cáncer pancreático. El primer gran cambio pertenece a la expansión demográfica de los pacientes candidatos a cirugía. Hoy en día, las indicaciones quirúrgicas se están expandiendo para una gama más amplia de pacientes, incluyendo tumores de resecabilidad borderline ³⁰, así como aquellos con lesiones benignas precursoras de malignidad tales como NMPI ⁵⁰. Otro cambio en evolución es el modo en que realizamos la cirugía. Gracias a la progresión de la tecnología, se proponen alternativas mínimamente invasivas a la cirugía abierta, utilizando técnicas laparoscópicas y robóticas. Así, en 1994, en Canadá, M. Gagner y A. Pomp realizaron la primera DPC por laparoscopia, y más adelante en 2003, en Italia, P.C. Giulianotti publicó las primeras resecciones pancreáticas con robot ^{51,52}. El objetivo final

de estos enfoques mínimamente invasivos es disminuir el periodo de convalecencia de los pacientes para minimizar el retraso en el comienzo de la adyuvancia.

Sin embargo, el futuro de la cirugía y la clave para lograr un resultado verdaderamente curativo radica en la resección oportuna de la enfermedad antes de su extensión. En última instancia, esto dependerá de las formas creativas de detección precoz y diagnóstico de la enfermedad en sus formas más tempranas. Además, la aparición de nuevos quimioterápicos ha cambiado el paradigma actual de la neoadyuvancia ⁵³.

1.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES DE CABEZA DE PÁNCREAS

1.7.1 LA DPC Y SUS VÍAS DE ABORDAJE.

La cirugía constituye la única opción potencialmente curativa del cáncer de páncreas. Además, los tumores que residen en la cabeza del páncreas suelen tener más probabilidades de resección puesto que producen clínica con mayor antelación. Para la resección de estos tumores, la DPC es la técnica más empleada, surgiendo incluso diferentes métodos de abordaje de la resección.

La técnica abierta se inicia mediante una incisión subcostal derecha o mediante una laparotomía media supraumbilical. Inicialmente, lo primero que se debe realizar es una exploración general de la cavidad abdominal para descartar lesiones hepáticas o peritoneales que, en caso de confirmar histológicamente su etiología tumoral, descartaría la resección. Posteriormente, se inicia la disección realizando una amplia maniobra de Kocher que permite la exploración del retroperitoneo y la cara posterior del páncreas, valorando la relación de la lesión con los vasos mesentéricos, permitiendo así evaluar la resecabilidad local del tumor.

El acceso a la transcavidad de los epiplones se realiza mediante la división del ligamento gastrocólico desde la línea media. Posteriormente se desciende el ángulo hepático del colon y se amplía la maniobra de Kocher. En este momento se identifica la vena gastroepiploica derecha y se secciona en su origen en el tronco de Henle. Tras ello, se realiza la tunelización entre el cuello del páncreas y el eje de la vena porta y VMS. A continuación, comienza el abordaje de la región supraduodenal. Se realiza la colecistectomía reglada, se liga la arteria cística y se secciona la vía biliar por encima del conducto cístico. Se debe tomar muestra de la bilis para realizar un estudio microbiológico.

En este instante comienza la disección de la vía biliar y la linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal, en dirección caudal. Es importante en este punto, identificar una posible arteria hepática derecha rama de la AMS, anomalía que se encuentra hasta en el 15-20% de los pacientes. Se deben identificar y fiar la arteria hepática propia y la arteria hepática común, para poder identificar y ligar adecuadamente la arteria pilórica o gástrica derecha y la arteria gastroduodenal.

El siguiente paso incluye la sección del antro gástrico vs la primera porción duodenal.

Para realizar la disección y sección del cuello del páncreas existen dos posibles técnicas:

- Abordaje anterior: sección directa del cuello pancreático, seguida de la disección posterior del proceso uncinado.
- Abordaje posterior o "proceso uncinado primero": se libera el ligamento de Treitz y se secciona el primera asa yeyunal con grapadora lineal a unos 15 cm, respetando la arcada mesentérica. Posteriormente se descruza el duodeno por debajo del eje mesentérico y se moviliza hacia la derecha en dirección craneal. De esta manera, se expone el proceso uncinado desde su borde inferior,

obteniendo acceso directo a las ramas pancreatoduodenales inferiores para su ligadura y sección. Además de esta forma, se permite visualizar mejor los límites del proceso uncinado con los vasos mesentéricos para su disección completa y evitar resecciones R1⁵⁴. Tras finalizar la disección del proceso uncinado se secciona el cuello pancreático, y se envía el borde de resección para estudio histológico intraoperatorio.

Esta es la forma clásica de abordar la cirugía de la cabeza del páncreas. Sin embargo, se han descrito otras formas de abordaje:

- Arteria mesentérica primero: el principio básico de esta técnica es la identificación temprana de la AMS en su origen en la aorta, intentando preservar el tejido linfático-nervioso que se encuentran cercano a la arteria para disminuir la incidencia de diarrea posoperatoria. El procedimiento comienza como una operación clásica de Kausch-Whipple. Se moviliza ampliamente el colon derecho, el duodeno y la cabeza del páncreas, exponiendo ampliamente la superficie anterior de la vena cava inferior y la aorta. Se identifica la vena renal izquierda (VRI), teniendo en cuenta que ésta es inmediatamente caudal al origen de la AMS. Para identificar claramente el origen de la AMS se moviliza el intestino delgado hacia el lado derecho del paciente y se abre el peritoneo a lo largo del recorrido de la AMS siempre paralelo y a la izquierda del yeyuno proximal y la flexura duodenoyeyunal. En este momento se identifica fácilmente por el otro lado la vena renal izquierda y por tanto el origen de la AMS. El siguiente paso es la identificación y control de la AMS debajo del tumor. Dependiendo de la ubicación y la extensión del tumor, este paso se puede realizar por encima o por debajo del mesocolon

transverso. La VMS se disecciona habitualmente por debajo del páncreas. La AMS se identifica a la izquierda de la VMS y se controla, por tanto, a nivel inframesocólico. Ahora la disección de la AMS sigue cranealmente, identificándose en esta parte la arteria cólica media. Alcanzando este punto de disección es posible continuar la disección de la AMS hasta su origen en la aorta si la sospecha de infiltración de ésta es considerable, ya que su afectación podría contraindicar la resección. Por tanto, una vez evaluada la situación de la AMS y confirmada la resecabilidad de la enfermedad, se continúa la disección de manera habitual ^{55,56,57}.

- Técnica “non-touch”: esta técnica surge con el propósito de disminuir la liberación de células tumorales al sistema porta, al retroperitoneo y a la cavidad peritoneal durante la manipulación del tumor.

Inicialmente se realiza la sección del antro gástrico (o duodenal si se realiza preservación pilórica). Después de movilizar la vesícula, el colédoco e identificar y seccionar la arteria gastroduodenal, se expone el cuello del páncreas. Se disecciona el eje portomesentérico desde el borde inferior del páncreas tras ligar y seccionar la vena gatroepiploica derecha. A continuación, se “tuneliza” la cara posterior pancreática mediante disección roma y tras ligar el borde pancreático que se reseca para disminuir la hemorragia, se realiza la transección pancreática. En este momento todo el eje portomesentérico queda expuesto y se comienza la disección cuidadosa del mismo, ligando y seccionando todas las venas tributarias de la cabeza pancreática. Si es necesario algún tipo de resección vascular venosa se realiza la sección difiriendo la reconstrucción para más adelante, cuando se quite la

pieza. Posteriormente se secciona el yeyuno proximal y se realiza el descruzamiento duodenoyeyunal. Se disecciona la superficie anterior de la aorta permitiendo el paso de una cinta por debajo del margen retroperitoneal del páncreas. Con la ayuda de la cinta se tracciona de la pieza en ángulo recto y hacia la derecha, permitiendo de este modo la transección del margen retroperitoneal incluyendo todo el tejido linfocelular que queda a la derecha de la AMS. Por último, se realiza una maniobra de Kocher invertida, ya que el plano posterior de la fascia de Gerota se disecciona de medial a lateral permitiendo la exposición de la vena renal izquierda y la vena cava inferior hasta completar la pancreatoduodenectomía en bloque ⁵⁸.

1.7.2 RESECCIONES VASCULARES.

Hace más de 30 años, en 1973, Fortner et al. afirmaron que aumentar la radicalidad de la resección pancreática en determinados casos puede incrementar la supervivencia. Así los tumores de la cabeza del páncreas con afectación venosa (haciendo referencia a vena porta o VMS) que clásicamente cumplían criterios de irresecabilidad, pueden llegar a ser resecados en bloque con el resto de la pieza ⁵⁹. Existen numerosos artículos en la literatura a este respecto, en el que, tras realizar una revisión sistemática, se observó que hasta en un 26% de los pacientes sometidos a DPC se lleva a cabo una resección vascular de algún tipo. En estos pacientes se registró una media de un 42% de morbilidad y un 6% de mortalidad perioperatoria. Esta invasión venosa se confirmó histológicamente en el 64% de las piezas de resección estudiadas. La supervivencia a largo plazo en el primer, tercer y quinto año para estos pacientes es del 50%, 18% y 3%, respectivamente; con una mediana de supervivencia de 13 meses ⁶⁰. Estos datos son similares a los pacientes que no precisan resección venosa; por tanto, cuando exista

infiltración portomesentérica la resección vascular está recomendada siempre y cuando existan opciones de reconstrucción y se realice preferiblemente en un centro especializado ^{61,62}.

La infiltración tumoral de la AMS, el tronco celiaco o la arteria hepática, son considerados como tumores localmente avanzados con características de irreseabilidad. Sin embargo, cuando el tumor está en contacto en menos de 180º de la circunferencia sin demostrarse clara infiltración tumoral, se podría llegar a valorar la resección arterial. Hasta un 15% de los pacientes que requieren una resección venosa requieren una resección arterial, empeorando drásticamente los resultados en cuanto a morbimortalidad cuando esto sucede. Además, se debe tener en cuenta que cuando una resección arterial es necesaria, suele tratarse de tumores con una biología molecular muy agresiva, debiéndose valorar en estos casos la necesidad de quimioterapia o radioterapia neoadyuvante. La resección arterial no ha demostrado mejorar los resultados a largo plazo, por lo que no se recomienda como técnica estandarizada en la actualidad ^{60,63}.

1.7.3 MÁRGENES DE RESECCIÓN.

El grado de resección y el estudio de la afectación de los ganglios linfáticos resecados son los principales factores predictivos de la supervivencia libre de enfermedad. Se considera margen libre de enfermedad si existe más de 1 mm de distancia entre el tumor y el tejido sano. Los márgenes de mayor importancia a la hora de analizar la pieza son los retropancreáticos, que con mayor frecuencia se ven infiltrados, como el proceso uncinado, la VMS y el resto de los márgenes vasculares ⁶⁴. También deben ser estudiados los márgenes de sección de la vía biliar, mucosa intestinal y pancreático propiamente. Deben identificarse al menos doce ganglios en la pieza quirúrgica ⁶⁵.

1.7.4 LINFADENECTOMÍA.

Existen dos tipos de linfadenectomías asociadas a la DPC:

- Linfadenectomía estándar: la cual incluye la región ganglionar pancreatoduodenal anterior y posterior, la región pilórica, vía biliar y parte superior e inferior de la cabeza y cuerpo pancreático.

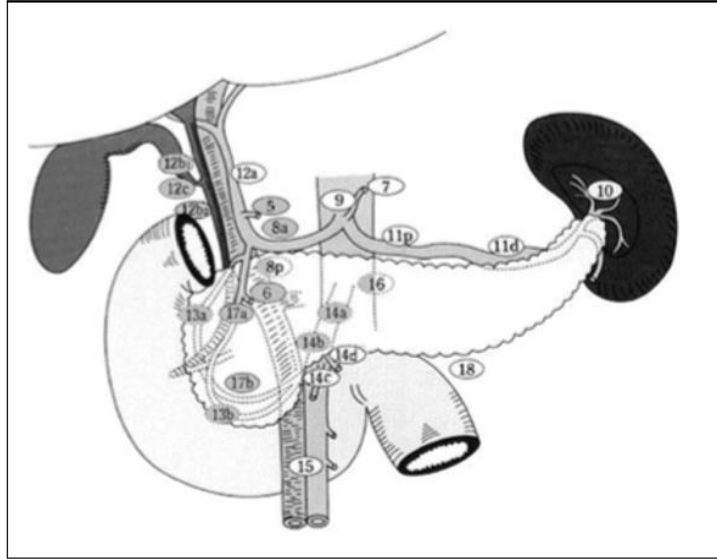


Figura 7. Estaciones ganglionares relacionadas con el cáncer de páncreas.

- Linfadenectomía ampliada: que incluye la estándar asociando la disección interaortocava, la de los vasos mesentéricos superior e inferior y la del tronco celiaco.

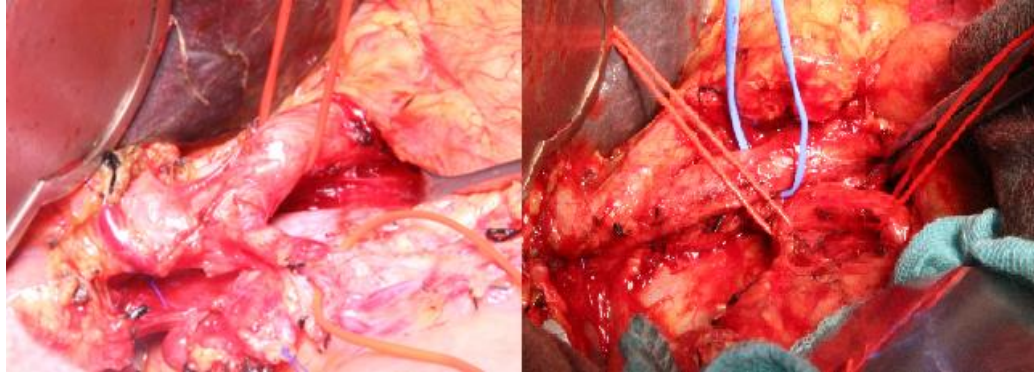


Figura 8. Linfadenectomía de los ejes vasculares principales en cáncer de páncreas.

La realización de una linfadenectomía ampliada es una técnica habitual entre los cirujanos japoneses, que aportan resultados de estudios retrospectivos, en los que se afirma que este procedimiento presenta una morbimortalidad similar a la linfadenectomía estándar, sin embargo, observan mejoras en la supervivencia ^{66,67}. En occidente, la necesidad de realizar una linfadenectomía ampliada continúa siendo tema de debate y controversia.

Existen varios metaanálisis ⁶⁸ y estudios aleatorizados publicados en la literatura (Pedrazzoli et al ⁶⁹, Yeo et al ⁷⁰, Farnell et al ⁷¹ y Nimura et al ⁷²) en los que se concluye que la linfadenectomía ampliada no mejora la supervivencia y está asociada a un aumento de la morbilidad, presentando mayor índice de diarrea posoperatoria por denervación mesentérica.

1.7.5 RECONSTRUCCIÓN.

El esquema clásico propuesto por Child, basado en la reconstrucción en asa única, sigue siendo el que prevalece en la actualidad. En este esquema la anastomosis pancreatoyeyunal es proximal a la hepaticoyeyunostomía, que a su vez es proximal a la anastomosis gastro o duodenoyeyunal. Las anastomosis deben ser isoperistálticas y el primer asa yeyunal suele ser suficientemente móvil para colocarse en el compartimento supramesocólico y permitir las tres anastomosis ⁷³.

1.7.5.1 Reconstrucción pancreática.

Varias modalidades de reconstrucción pueden ser utilizadas, debiendo distinguir fundamentalmente dos modalidades de reconstrucción pancreática:

Pancreatoyeyunostomía

Esta anastomosis es responsable de la mayor parte de la morbimortalidad posoperatoria, por lo que antes de su confección hay que asegurarse de la adecuada vascularización de la sección pancreática y del primer asa yeyunal utilizado, así como de la permeabilidad del conducto pancreático principal ⁷⁴.

La realización de esta anastomosis presenta las siguientes variantes ⁷⁵:

- Anastomosis termino-laterales directas (técnica de Cateell-Warren): en este caso es importante tener una buena movilización de la zona de sección del páncreas (al menos 2 cm de glándula desde el borde pancreático), para lo cual en ocasiones es necesario ligar y seccionar las arterias pancreática dorsal e inferior. La anastomosis se realiza con hilo monofilamento de 3-4/0, iniciando la sutura por el plano posterior. Puede ser un tipo de técnica a considerar en caso de dilatación considerable del conducto de Wirsung, donde el riesgo de estenosis es bajo.

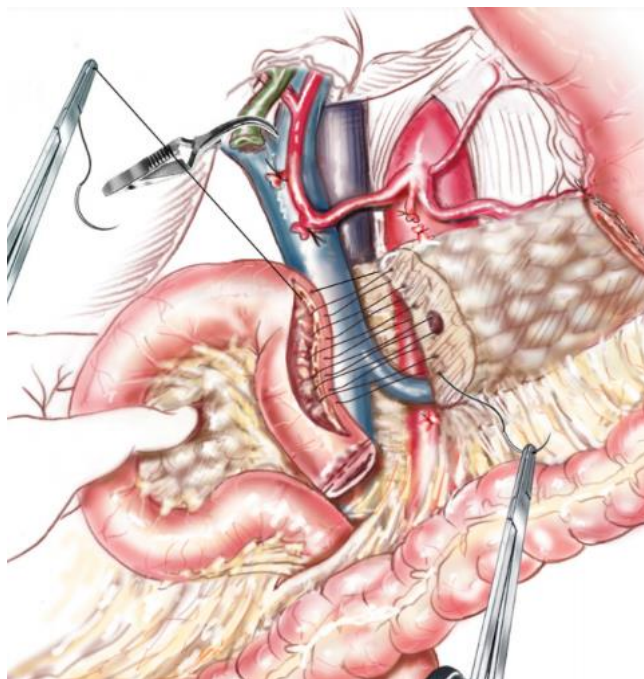


Figura 9. Anastomosis termino-lateral directa (técnica de Cateell-Warren).

- Anastomosis termino-lateral ducto-mucosa: la anastomosis en este caso suele realizarse con puntos entrecortados en dos planos, el interno para la adaptación ducto-mucosa del conducto de Wirsung a la apertura de la mucosa yeyunal en su borde antimesentérico (unos 5 mm de apertura); y el externo para la invaginación de la cápsula pancreática en el asa yeyunal. Se usa material monofilamento reabsorbible, para evitar estenosis del conducto y consecuentes pancreatitis.

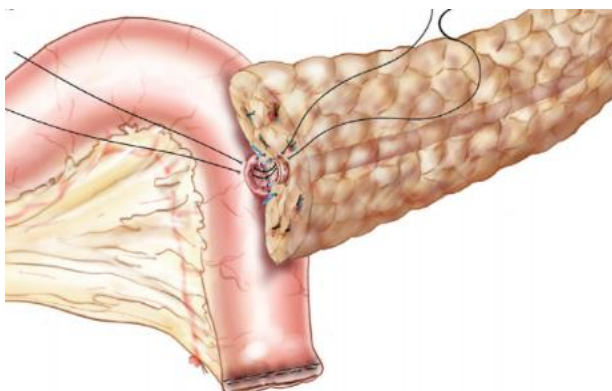


Figura 10. Anastomosis termino-lateral ducto-mucosa.

- Anastomosis con invaginación: consiste en recubrir todo el lecho de sección pancreática con la pared del yeyuno o la luz intestinal para suprimir las fístulas de conductos pancreáticos que puedan provenir de conductos secundarios seccionados en la periferia. Hay 3 formas descritas de realizar este tipo de anastomosis:

TÉCNICA CLÁSICA TÉRMINO-TERMINAL: utiliza puntos separados que pasan en U. Los planos posterior y anterior se realizan de forma sucesiva del mismo modo, usando monofilamento no reabsorbible.

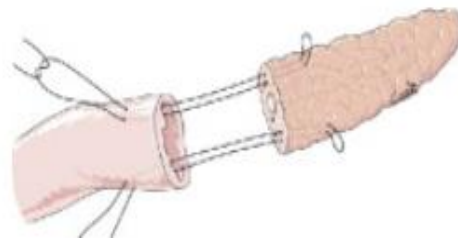


Figura 11. Anastomosis invaginante término-terminal (técnica clásica).

TÉCNICA DE PENG (INTUSUSCEPCIÓN): esta técnica descrita en 2002 retoma el concepto de intususcepción. Inicialmente el yeyuno se evierte sobre sí mismo para realizar una primera anastomosis entre la mucosa yeyunal y el páncreas. En ocasiones para mejorar la cohesión entre el páncreas y el yeyuno, se intenta destruir por medios químicos o térmicos la mucosa que recubre el páncreas a lo largo de 2-3 cm. Finalmente se suprime la eversión y se sutura el extremo yeyunal a la cápsula pancreática.

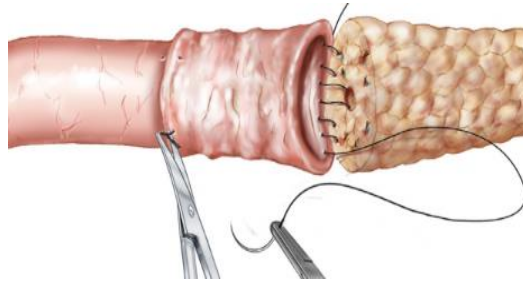


Figura 12. Anastomosis invaginante según técnica de Peng.

TÉCNICA DE BLUMGART: consiste en realizar una anastomosis mucomucosa por una incisión yeyunal en el borde antimesentérico del intestino delgado con un tamaño equivalente al del conducto de Wirsung, asociando una invaginación del lecho de sección pancreática en la capa seromuscular del yeyuno. Para ello se realiza un primer plano posterior con puntos en U totales que engloban toda la zona de sección a ambos lados del conducto de Wirsung, que fijan el yeyuno a la cápsula posterior pancreática. A continuación, se realiza la apertura yeyunal y la anastomosis mucomucosa, y después se termina la anastomosis pasando los hilos que salen de la cápsula anterior por la pared del intestino delgado, tras lo cual se aprietan los nudos.

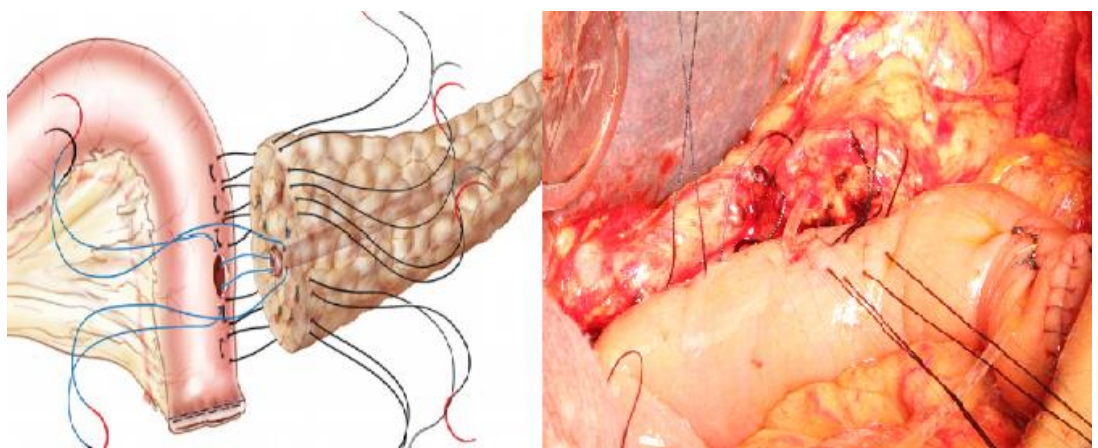


Figura 13. Anastomosis invaginante según técnica de Blumgart.

Independientemente de la técnica elegida para realizar la anastomosis pancreatoyeyunal, hay unos principios básicos que deben regir cualquier técnica: la producción de líquido pancreático debe estar completamente drenada, el borde de resección pancreático debe estar correctamente vascularizado, deben evitarse laceraciones del parénquima pancreático, y la pared yeyunal debe mantenerse en íntimo contacto con los bordes de resección de la glándula ⁷⁶.

Pancreatogastrostomía

En el caso de que se opte por una pancreatogastrostomía, se realiza una gastrostomía en la cara anterior gástrica para poder visualizar y realizar la anastomosis; y una segunda gastrostomía en la cara posterior gástrica a nivel del cuerpo, a través del cual se introduce el remanente pancreático. A continuación, se cierra la gastrostomía de la cara anterior gástrica, y se procede al segundo plano de la anastomosis, pero desde la superficie de ambos órganos, invaginando la cápsula pancreática en el plano seromuscular de la cara posterior gástrica ⁷⁷.

Tutorización de la pancreatoyeyunostomía

Consiste en tutorizar la anastomosis entre el conducto de Wirsung y el asa yeyunal según las preferencias del cirujano ⁷⁵:

- A. Tutor interno-externo: se usa un tubo de silicona de 7-8 Fr, con colocación intraductal de unos 3 cm y comunicación con el asa yeyunal con un recorrido intraluminal de unos 10 cm. Se exterioriza y se fija al asa según la técnica de Witzel. Posteriormente se extrae a piel el extremo distal del tubo a nivel del hipocondrio izquierdo y se fija al peritoneo parietal.

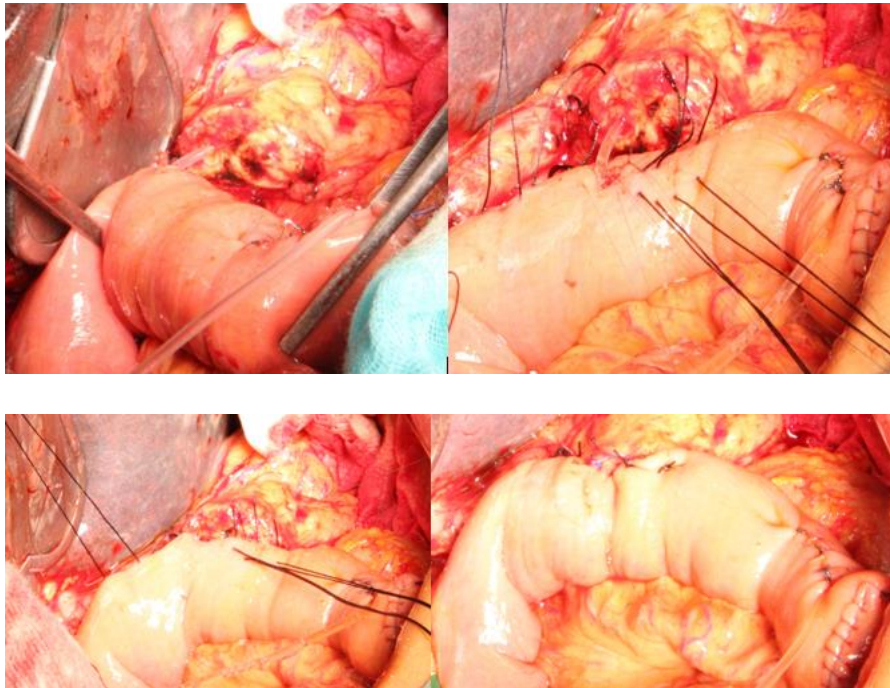


Figura 14. Tutorización interna-externa de conducto de Wirsung.

- B. Tutor interno: se usa un tubo de silicona de 4-6 Fr, algo más corto que el anterior, que se introduce unos 2-3 cm en conducto de Wirsung y comunica con el asa yeyunal. Este tubo se fija al remanente pancreático.

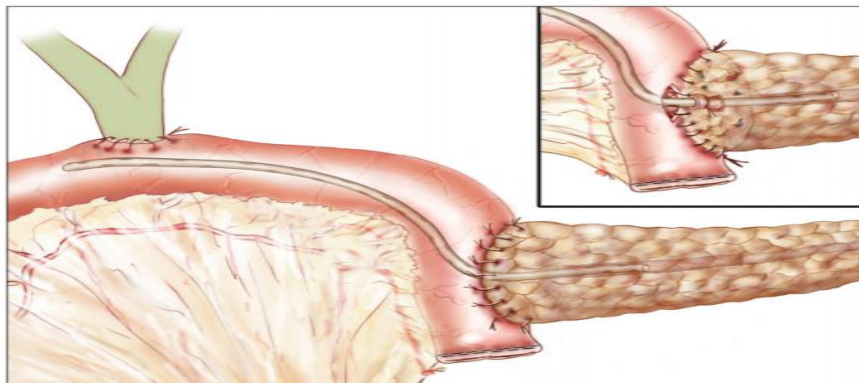


Figura 15. Tutorización interna de conducto de Wirsung.

- C. Sin tutorización.

La tutorización de la anastomosis pancreatoyeyunal resulta un tema controvertido con numerosas publicaciones al respecto.

Tabla 5. Tabla comparativa de los distintos tipos de tutorización y su relación con la aparición de fístula pancreática.

Autores	País, año	Nº casos	Tipo de tutor	Riesgo FP
Kuroki et al ⁽⁷⁸⁾	Japón, 2011	45	Ext vs NT	34% vs 41% p > 0,05
Motoi et al ⁽⁷⁹⁾	Japón, 2012	93	Ext vs NT	6% vs 22% p = 0,04
Pessaux et al ⁽⁸⁰⁾	Francia, 2011	158	Ext vs NT	26% vs 42% p = 0,034
Tani et al ⁽⁸¹⁾	Japón, 2010	100	Ext vs Int	20% vs 26% p > 0,05
Jang et al ⁽⁸²⁾	Corea del sur, 2016	328	Ext vs Int	24% vs 18% p > 0,05
Shin et al ⁽⁸³⁾	Corea del sur, 2019	213	Ext vs Int	28% vs 21% p > 0,05

1.7.5.2 Reconstrucción biliar.

La reconstrucción bilioentérica tiene menor variabilidad en la técnica. Se puede realizar una sutura continua o de puntos entrecortados, dependiendo generalmente del tamaño de la vía biliar ⁸⁴.

- Para una técnica continua, se realiza una anastomosis incluyendo el espesor completo tanto de la vía biliar, como de las capas de la enterotomía. Inicialmente se realiza la cara posterior de la sutura, utilizando posteriormente una segunda sutura para la capa anterior.

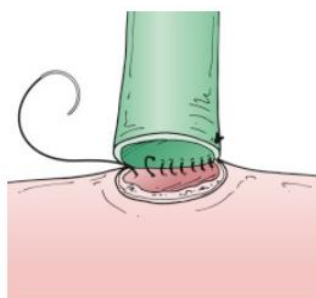


Figura 16. Anastomosis bilioentérica con sutura continua.

- Para una técnica entrecortada (la cual debe ser de elección en caso de que la vía biliar presente un diámetro reducido) la mucosa yeyunal protruyente tras la apertura de la enterotomía, se puede fijar previamente en cuatro cuadrantes para garantizar la apertura y visualización de los bordes de la enterotomía, incluyendo también los bordes de la vía biliar. De esta manera se afronta el asa yeyunal al remanente biliar y se realiza la anastomosis bilioyeyunal con puntos entrecortados con sutura monofilamento, realizando primero el plano posterior y después el anterior.

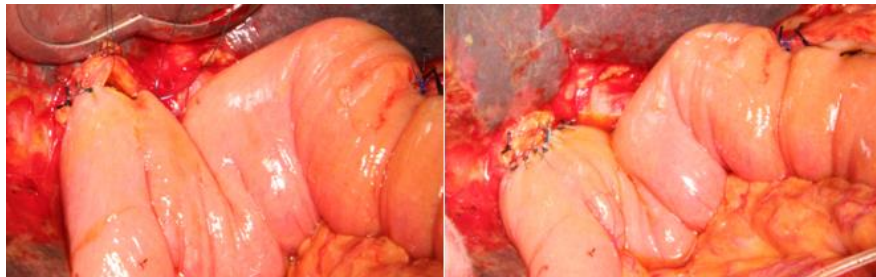


Figura 17. Anastomosis bilioentérica con sutura entrecortada.

En nuestro centro lo más habitual es realizar una anastomosis termino-lateral del borde de sección de la vía biliar sobre el borde antimesentérico del asa yeyunal (aproximadamente a unos 10-15 cm de la anastomosis pancreatoyeyunal).

1.7.5.3 Reconstrucción digestiva.

Constituye la última fase de la reconstrucción. Varios aspectos se deben tener en cuenta en esta fase:

- Preservación pilórica vs antrectomía: dependiendo de si se realiza o no preservación pilórica, la reconstrucción finaliza con una duodenoyeyunostomía o una gastroyeyunostomía, respectivamente. Numerosos estudios en la literatura han sido publicados en relación a la incidencia en el retraso de vaciamiento gástrico (RVG), en función de si se preserva o no el píloro. Una de

las ideas contrarias a la preservación pilórica es el aumento de la incidencia de retraso del vaciamiento. Sin embargo, un metaanálisis y un ensayo clínico aleatorizado recientes (2018 y 2019, respectivamente) publicados por Klaiber U et al. demuestran la no superioridad de la resección pilórica sobre la preservación en cuanto a términos de RVG u otras complicaciones relevantes ^{85,86}.

- Ascenso del asa trans o antecólica: clásicamente se ha dicho que el tipo de ascenso del asa yeyunal sí parece estar relacionado con el RVG. Parece que la reconstrucción transmesocólica en un asa de Child, favorece la congestión venosa y el edema yeyunal retrasando la recuperación del peristaltismo y favoreciendo la consecuente gastroparesia ⁸⁷. Además, en la reconstrucción transmesocólica la proximidad entre las tres anastomosis, puede favorecer el reflujo biliar y la persistencia del RVG por contigüidad en caso de fístula pancreática o pancreatitis. Sin embargo, Joliat et al publicaron en 2016 un metaanálisis en el que se incluían seis ensayos clínicos aleatorizados que trataban este asunto, concluyendo que, en términos de RVG, la reconstrucción antecólica no es claramente superior a la reconstrucción transmesocólica ⁸⁸. Por lo tanto, este tema continúa, actualmente, estando en controversia.

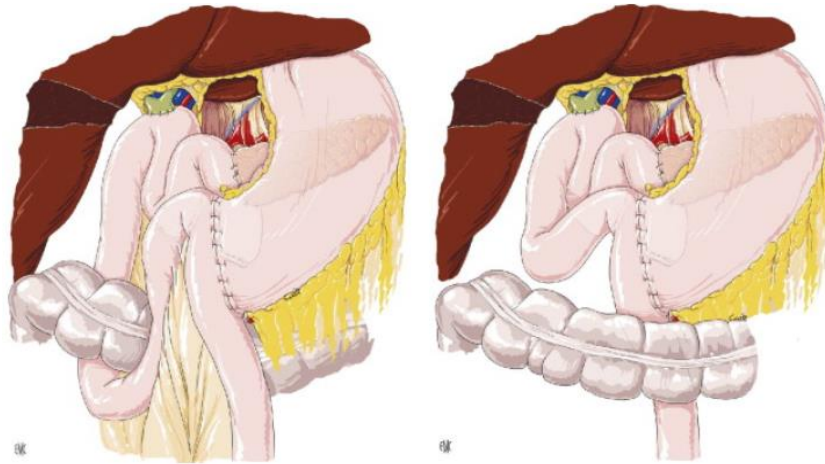


Figura 18. Ascenso antecólico vs retrocólico de asa yeyunal.

- Reconstrucción en una única asa (asa de Child) o en doble asa (Y de Roux): la reconstrucción en doble asa, aunque reduce la tasa de reflujo biliar, parece asociarse a una incidencia mayor de RVG, según algunos metaanálisis, por lo que no se recomienda de entrada, ya que además prolonga el tiempo de cirugía ⁷³.

1.8 TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DE TUMORES DE CABEZA DE PÁNCREAS

1.8.1 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Entre un 30-40% de los pacientes presentan al diagnóstico enfermedad localmente avanzada o irresecable. Generalmente la irresecabilidad de estos tumores se debe a la invasión de estructuras críticas adyacentes, como la AMS o el tronco celiaco. El manejo óptimo de estos pacientes es controvertido y no existe un enfoque estándar internacionalmente aceptado ⁸⁹. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia, quimio-radioterapia o quimioterapia sola ^{90,91}. También merecen mención en este apartado los tumores clasificados como “borderline”. Si bien estos pacientes son potencialmente resecables, la alta probabilidad de una resección incompleta ha

aumentado el interés en estrategias para disminuir la carga tumoral previamente a la exploración quirúrgica ⁵³.

El desarrollo de regímenes de quimioterapia en combinación, propuesto por las últimas actualizaciones de las guías NCCN, tales como FOLFIRINOX (fluorouracilo + leucovorina + irinotecán + oxaliplatino) y plitaxel + gemcitabina, produjo tasas de respuesta objetivas significativamente más altas que las observadas con gemcitabina aislada; 39% en el caso de FOLFIRINOX, 23% en el caso de plitaxel + gemcitabina, frente a un 10% en el caso de gemcitabina aislada; por lo que esta estrategia también se ha traspasado al tratamiento neoadyuvante ^{92,93,94}.

Por tanto, para pacientes con enfermedad “borderline” o enfermedad localmente avanzada, sin afectación extrapancreática ni metástasis a distancia, se proponen actualmente diferentes regímenes de combinación de quimioterápicos (FOLFIRINOX, gemcitabina + plitaxel) basándose en el “performance status” (PS) del paciente, la comorbilidad del paciente y los niveles de bilirrubina en el momento de plantear el inicio de la terapia ⁹⁵.

El papel de la radioterapia en la neoadyuvancia del cáncer de páncreas es un tema de controversia. Actualmente las últimas pautas de la sociedad europea de oncología (ESMO) ⁹⁶ y la NCCN ⁹⁷ abogan por la quimioterapia de inducción seguida de un reajuste y quimio-radioterapia en ausencia de progresión tumoral. Este esquema lo establecen basándose en la hipótesis de que hasta un tercio de los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado presentan una enfermedad micrometastásica oculta en el momento de presentación inicial ⁹⁸. Esto ha llevado a que los intentos de introducir esquemas de quimio-radioterapia sean secuenciales a un periodo de quimioterapia sola,

y no iniciales. Esta hipótesis fue apoyada por resultados obtenidos al menos en tres series retrospectivas ^{99,100,101}. Sin embargo, la eficacia de este enfoque no se pudo confirmar en el ensayo internacional LAP07 ¹⁰². Aunque el efecto de la radioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada está aún por demostrar, sí parece que de alguna manera puede contribuir a aumentar las tasas de resección R0 en pacientes que han presentado una tasa de respuesta objetiva alta tras regímenes de combinación de quimioterápicos ¹⁰³.

1.8.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE.

El cáncer de páncreas presenta una alta tasa de recurrencia sistémica (>80%) y de recurrencia local (>20%) tras la cirugía. Estas tasas aumentan en caso de existir adenopatías infiltradas o márgenes de resección con restos tumorales. Aún con una resección quirúrgica y tratamiento adyuvante, la supervivencia a 5 años en caso de N0 es del 25-30%, y en aquellos con N+ del 10%. Siguiendo las indicaciones de la sociedad americana de oncología (ASCO) ^{104,105}, la NCCN ⁹⁷ y la ESMO ¹⁰⁶ se recomienda la quimioterapia adyuvante en todos los estadios del cáncer de páncreas. El ensayo CONKO 001 ya demostró mejoras significativas en la supervivencia cuando se usaba gemcitabina como tratamiento adyuvante vs observación en pacientes con cáncer de páncreas resecado ^{107,108}. El tiempo óptimo y la duración de la terapia adyuvante no están establecidos. Se recomienda en líneas generales, un esquema de quimioterapia sistémica adyuvante durante 6 meses a partir de las 8 semanas de la cirugía, suponiendo una recuperación adecuada de la cirugía. Aunque, algunos datos (ensayo ESPAC-3) revelan que la opción de retrasar el inicio de la quimioterapia para permitir la

recuperación completa de la cirugía ^{109,110}, hasta incluso 12 semanas después, no compromete el beneficio de supervivencia ¹¹¹.

El ensayo ESPAC-4 demostró superioridad en términos de supervivencia cuando se comparaba el uso de gemcitabina combinada con capecitabina vs gemcitabina sola ¹¹¹.

El ensayo ESPAC-3 comparó la eficacia de esquemas basados en gemcitabina vs esquemas basados en fluoropiridinas. Los resultados en términos de supervivencia fueron similares con ambos fármacos, aunque la gemcitabina presentó una mejor tolerancia. En términos generales, en caso de pacientes con una buena calidad de vida medida por la escala ECOG se suele sugerir FOLFIRINOX en lugar de esquemas basados en gemcitabina, los cuales se reservan para aquellos pacientes con un PS más lábil ¹¹².

Para aquellos pacientes que hubieran recibido previamente terapia neoadyuvante, las opciones de adyuvancia dependerán de la respuesta que hubieran tenido a los esquemas previos, así como se tendrán en cuenta otras consideraciones clínicas.

El papel de la radioterapia en este campo continúa siendo controvertido. La radioterapia puede aumentar la sensibilidad de la quimioterapia y parece influir en la disminución de la recurrencia local. Sin embargo, en los estudios aleatorizados de quimioterapia adyuvante aislada frente a quimio-radioterapia como el EORTC ¹¹³ y ESPAC-1 ^{114,115}, denotan la falta de un beneficio significativo en la supervivencia, por lo que su uso solo debería realizarse en el contexto de un ensayo clínico. Ésta es la postura que defiende la ESMO; sin embargo, los grupos estadounidenses incluyen más a menudo la radioterapia en el tratamiento adyuvante enfatizando en el alto riesgo de recidiva local, la alta tasa de márgenes retroperitoneales positivos, y se basa en defectos de diseño del ensayo ESPAC-1 para justificar su tendencia. De acuerdo con este último enfoque, la

NCCN sugiere que la quimioterapia sola o la quimioterapia seguida de quimiorradioterapia es una opción aceptable para la terapia adyuvante¹⁰⁴.

1.9 COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA PANCREÁTICA

Las complicaciones quirúrgicas de la DPC son de difícil interpretación, existiendo gran heterogeneidad en las definiciones creadas por los múltiples estudios que hay publicados en la literatura. Por ello, se creó hace ya varios años, un grupo internacional de estudio de cirugía pancreática (ISGPS) ¹¹⁶ que se encargó de estandarizar las múltiples definiciones que existían de las complicaciones quirúrgicas, sobre todo de la fístula pancreática (FP), para poder así comparar mejor los resultados entre los diferentes estudios publicados ^{117,118}. Nuestro grupo ha utilizado la última clasificación publicada por este grupo en 2016, en la que se establece una definición y clasificación para las 3 principales complicaciones de la cirugía de la cabeza del páncreas: fístula pancreática, RVG y hemorragia posoperatoria ¹¹⁹.

La fístula biliar es la entidad que ha sido menos estudiada y estandarizada en la cirugía del páncreas, pero sí que existen publicaciones en la literatura que tratan de definirla y clasificarla ¹²⁰.

El resto de posibles complicaciones, tanto médicas como quirúrgicas, las hemos recogido y clasificado según el algoritmo de complicaciones publicado por Clavien-Dindo¹²¹:

Tabla 6. Clasificación de Clavien-Dindo.

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

En la actualidad, la tasa de complicación de la DPC varía entre el 35-55% en las series de mayor volumen, siendo la mortalidad en los centros de referencia menor del 3%^{122,123,124}.

Según un estudio publicado recientemente en nuestro país, en quince series (1972 pacientes) se han publicado tasas de morbilidad del 58% y mortalidad del 4%¹²⁵.

1.9.1 FÍSTULA PANCREÁTICA.

Es la más frecuente y compleja en cuanto al diagnóstico y manejo terapéutico. Además, puede predisponer a otras complicaciones. Su diagnóstico se define como la determinación del valor de la amilasa en un drenaje abdominal 3 veces por encima del valor de la amilasa en sangre, realizando esta determinación al menos 3 días después de la cirugía¹¹⁹. Para que esa determinación sea definida estrictamente como una fístula pancreática, debe ser clínicamente relevante. En caso de no ser así, la repercusión en cuanto a morbilidad de la ausencia de fístula o la presencia de una fístula puramente bioquímica es la misma, y no la contabilizaremos. Esto es en lo que se basa

principalmente la última actualización de la clasificación de fístula pancreática del ISGPS del 2016 ^{126,127}.

Clasificación ¹¹⁹:

- **Fístula bioquímica** (las consideradas previamente como grado A): carecen de repercusión clínica, por tanto, no afectan al curso posoperatorio normal. El drenaje puede mantenerse hasta 3 semanas después de la cirugía sin considerar que ello tenga impacto clínico.
- **Fístula grado B**: aparte de cumplir los criterios bioquímicos de fístula, en este caso existe algún cambio clínicamente relevante en el curso posoperatorio normal. El drenaje abdominal permanece más allá de 21 días; o existen datos clínicos o analíticos de infección sin llegar a presentar fallo orgánico; o requiere algún tipo de drenaje percutáneo o endoscópico. Sin evidencia de fallo orgánico, el mero hecho de requerir reingreso en la UCI no implica necesariamente que la fístula tenga que clasificarse en el siguiente escalón.
- **Fístula grado C**: implica la presencia de alguna de las siguientes condiciones:
 - Fallo orgánico: entendiendo como fallo orgánico posoperatorio la necesidad de reintubación, hemodiálisis o uso de agentes inotrópicos, consecuencia de la aparición de insuficiencia respiratoria, renal o cardíaca, respectivamente. Normalmente en estas condiciones se requiere monitorización en la UCI.
 - Necesidad de reintervención
 - Fallecimiento en relación a las consecuencias de la fístula.

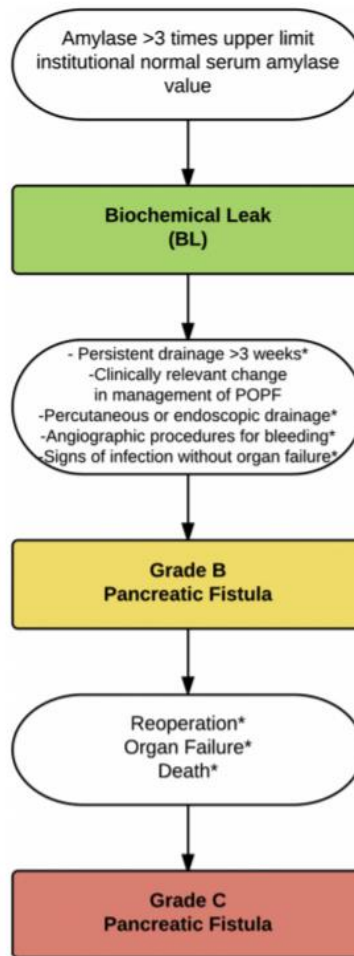


Figura 19. Clasificación de fístula pancreática (ISGPS 2016) ¹¹⁹.

Teniendo en cuenta la importancia tanto en prevalencia como en implicación posoperatoria de esta entidad, existen numerosas publicaciones que tratan de estudiar los factores de riesgo implicados y las posibles actuaciones preventivas que puedan disminuir su aparición, como el uso de tutores pancreáticos o el uso de análogos de somatostatina ¹²⁸. En cuanto a los factores de riesgo, se han intentado crear varios índices pronósticos que puedan predecir la aparición de fístula pancreática clínicamente relevante ^{129,130}. A lo largo de los años, y en nuestro centro también, se han estudiado la implicación en la aparición de fístula de múltiples factores, siendo los más frecuentes la edad del paciente, sexo, índice de masa corporal, hipertensión, diabetes, nivel sérico de

Ca 19-9, antecedentes de colangitis o pancreatitis, ictericia, datos en relación a la técnica quirúrgica, etc. Los factores relacionados con una mayor incidencia de fístulas son:

- La consistencia del remanente pancreático, siendo los páncreas de consistencia blanda los de mayor riesgo de fístula ^{131,132,133}.
- El diámetro del conducto pancreático: cuanto menor sea el diámetro mayor es el riesgo de fístula ^{130,131}.
- Las pérdidas sanguíneas intraoperatorias estimadas ^{134,135,136}.

La incidencia de fístula pancreática y el grado varía según los estudios. Según un estudio multicéntrico y multinacional publicado en 2018, en el que se incluyen más de 4000 DPC, describen una tasa de fístula de casi el 20%, siendo el 42% de éstas, fístulas bioquímicas. Por tanto, la tasa de fístula pancreática clínicamente relevante es del 11% en este estudio ¹³⁷.

1.9.2 FÍSTULA BILIAR.

La fístula biliar es una complicación infrecuente (incidencia de 2-3%) que se puede manifestar durante la primera semana después de la DPC ^{138,120}. Se define como la presencia de débito de aspecto biliar en alguno de los drenajes, o por la determinación en el drenaje de una bilirrubina 3 veces mayor que el valor de bilirrubina en sangre en ese momento o por evidencia radiológica de fuga biliar ¹²⁰. No existe una clasificación globalmente aceptada para clasificar y graduar las fístulas biliares. La más utilizada es la clasificación de Burkhart en la que se distinguen 3 grados de fístula ¹³⁹:

- **Grado A:** no tiene implicación clínica, ni el paciente presenta signos de infección. Únicamente se mantiene el drenaje durante más tiempo, aproximadamente entre 12-15 días.
- **Grado B:** implica la presencia de algunos signos de infección como fiebre y/o leucocitosis. Suele requerirse la realización de una TC abdominal para evaluar las colecciones no drenadas; por lo que con cierta frecuencia suele ser necesario realizar algún tipo de drenaje abdominal. Este tipo de pacientes suelen mantener el drenaje entre 1-2 meses.
- **Grado C:** implica signos graves de infección con cuadro séptico asociado que generalmente requiere ingreso en algún tipo de unidad de cuidados intensivos o cuidados intermedios. Son pacientes que suelen presentar fístulas de alto débito de manera muy precoz y que requieren la colocación percutánea de un catéter transhepático de drenaje biliar para poder disminuir el débito. Del mismo modo que las fístulas de grado B, estos pacientes suelen mantener el drenaje entre 1-2 meses.

La presencia de fístula biliar hasta en un 40% de los pacientes se acompaña de fístula pancreática, haciendo generalmente que la gravedad de la fístula pancreática sea mayor. Se han definido múltiples factores que puedan estar relacionados con la aparición de fístula biliar como el diámetro del conducto biliar principal, la edad del paciente, la incidencia de hemorragia posoperatoria o el tiempo operatorio ^{138,120}.

Se trata, por tanto, de una entidad a tener en cuenta por su importancia pronóstica y su implicación clínica.

1.9.3 HEMORRAGIA POS-OPERATORIA.

Atendiendo a la última actualización de la clasificación de ISGPS de 2016 se distinguen 3 grados ^{140,127}:

- **Grado A:** hemorragia leve, sin repercusión clínica ni hemodinámica. No prolonga la estancia. No requiere tratamiento adicional más que vigilancia. En ocasiones requiere realización de una prueba de imagen.
- **Grado B:** hemorragia moderada, con repercusión clínica, pero sin riesgo vital. Requiere transfusión de hemoderivados, así como posibilidad de tratamiento endoscópico, radiológico (embolización) o quirúrgico. Prolonga la estancia hospitalaria.
- **Grado C:** hemorragia grave, con repercusión clínica y riesgo vital. Requiere tratamiento urgente endoscópico, radiológico o quirúrgico. Prolonga la estancia generalmente en unidades de cuidados intensivos.

1.9.4 RETRASO VACIAMIENTO GÁSTRICO.

Atendiendo a la última actualización del 2016 de la clasificación del retraso del vaciamiento gástrico según el ISGPS, distinguimos los siguientes grados ^{141,127}:

- **Grado A:** incluye a aquellos pacientes que permanecen con sonda nasogástrica (SNG) de 4 a 7 días posoperatorios; o bien, requiere volver a colocarla a partir del tercer día posoperatorio.
- **Grado B:** incluye a aquellos pacientes que mantienen la SNG del 6º al 14º día posoperatorio; o bien requieren volver a recolocarla a partir del 7º día.

- **Grado C:** incluye a aquellos pacientes que mantienen la SNG más allá del 14º día posoperatorio; o bien requieren volver a colocarla a partir del 14º día.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El adenocarcinoma ductal de páncreas constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en los países occidentales, contando además con una supervivencia a los 5 años de un 20%, siempre y cuando la lesión sea quirúrgicamente resecable (15-20%).

En centros especializados, a pesar de haber logrado una reducción significativa de la mortalidad posoperatoria asociada a la DPC, la morbilidad asociada a esta técnica continúa siendo considerablemente elevada, fundamentalmente debida al desarrollo de una fístula pancreática. De ahí la variedad de técnicas diseñadas para la reconstrucción pancreático-yeyunal post-DPC, en un intento de reducir la incidencia o, al menos, la gravedad de dichas fístulas.

HIPÓTESIS

A pesar de que las fístulas pancreáticas sean las complicaciones quirúrgicas más graves asociadas a la DPC, un correcto manejo de éstas no debería influir sobre la supervivencia de los pacientes.

OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en este estudio han sido la:

1. Realizar un análisis de las variables preoperatorias: demográficas, morbilidad, clínica y pruebas diagnósticas y su repercusión sobre la incidencia de fístulas pancreáticas.
2. Realizar un análisis de las variables perioperatorias: hallazgos intraoperatorios, datos de técnica quirúrgica, transfusión y examen histológico de la pieza resecada, morbi-mortalidad posoperatoria, estancia hospitalaria.

3. Determinar los factores de riesgo y de protección de las fístulas pancreáticas.
4. Valorar la influencia de las fístulas pancreáticas sobre la supervivencia de los pacientes.
5. Llevar a cabo un estudio de supervivencia global de los pacientes en función de distintos factores demográficos, preoperatorios, intraoperatorios, histológicos, complicaciones posoperatorias a corto y largo plazo y tratamientos postquirúrgicos recibidos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO; PERIODO, POBLACIÓN Y LUGAR DÓNDE SE HA LLEVADO A CABO

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, de casos y controles compuesto por tres grupos de estudio: pacientes sin fístula pancreática (grupo A), pacientes con fístula grado A o fístula bioquímica (grupo B) y pacientes con fístula clínicamente relevante, grado B o C (grupo C); después de realizar una DPC, ya sea por causa neoplásica, inflamatoria (pancreatitis autoinmunes) o tumores benignos. El periodo de tiempo en el que se han intervenido a estos pacientes comprende desde enero de 2010 hasta diciembre de 2018, cerrándose el estudio en Julio de 2019 para asegurar un tiempo mínimo de seguimiento de al menos 6 meses.

El lugar donde se realizó el estudio corresponde al Servicio de Cirugía General Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales (Unidad de cirugía hepatobiliopancreática) del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión utilizados son:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes sometidos a una DPC con reconstrucción digestiva del remanente pancreático.
- Pacientes intervenidos en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática.

Los criterios de exclusión utilizados son:

- Pacientes menores de 18 años.

- Cirugías sin reconstrucción del remanente pancreático.
- Pacientes trasplantados previos a la DPC.
- Pacientes no intervenidos por cirujanos de la Unidad.

3.3 DEFINICIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron en nuestro centro 381 pacientes con tumores de cabeza de páncreas, de los cuales 172 fueron intervenidos, llevándose a cabo resección tumoral en 133 (los pacientes de nuestro estudio). Se consiguió una resección R0 en el 69% de éstos.

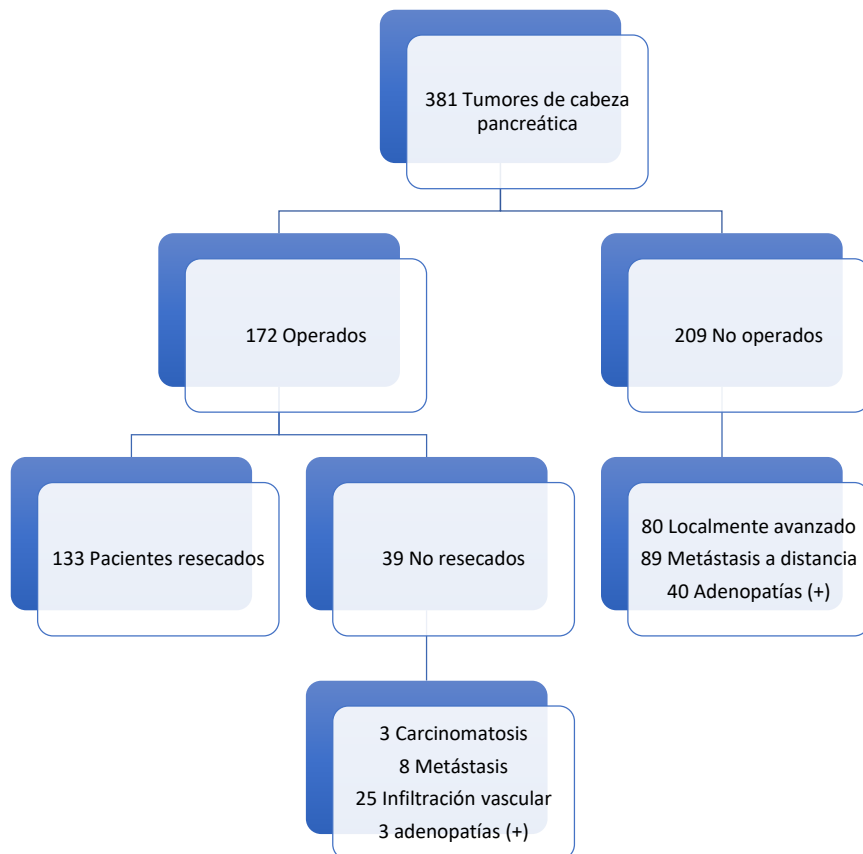


Figura 20. Diagrama de flujo de la muestra y su distribución por grupos.

El seguimiento mínimo de todos los pacientes fue de 6 meses, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esa fecha por fallecimiento o por pérdida de seguimiento, siendo Julio 2019 la fecha de cierre del seguimiento.

3.4 DEFINICIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO

Hemos creado tres grupos de estudio en relación a la presencia o ausencia de fístula pancreática:

- Grupo A: pacientes sin fístula pancreática (87 pacientes).
- Grupo B: pacientes con fístula bioquímica (grado A) (20 pacientes).
- Grupo C: pacientes con fístula clínicamente relevante (grado ByC) (26 pacientes).

3.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Se han recogido variables preoperatorias, intraoperatorias y posoperatorias:

3.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.

3.5.1.1 Datos demográficos, antecedentes, factores de riesgo de cáncer y semiología.

- Edad del paciente en el momento de la intervención, calculada en años desde la fecha de nacimiento a la fecha de intervención.
- Sexo (hombre o mujer).
- Hábito tabáquico: clasificado en: fumadores, entendiéndose como pacientes con consumo diario de tabaco o aquellos que han abandonado el hábito hace menos de 10 años; ex-fumadores (pacientes que llevan más de 10 años sin fumar) y no fumadores.
- Hábito enólico: clasificado en bebedores activos, ex-bebedores o no bebedores. Teniendo en cuenta la definición de la OMS de alcoholismo hemos considerado

bebedor activo a pacientes consumidores de más de 50 gramos de alcohol diarios en caso de ser mujer; y más de 70 gramos en el caso del hombre.

Al igual que en caso del tabaco, a los ex-bebedores de menos de 10 años del cese del hábito, se les incluyó en el grupo de bebedores.

- Factores de riesgo cardiovasculares:
 - Diabetes mellitus (DM): de acuerdo a la necesidad o no de insulina, hemos distinguido entre DMID (insulino-dependiente) y DMNID (no insulino-dependiente).
 - Hipertensión arterial.
 - Antecedentes de cardiopatía isquémica: infarto agudo de miocardio (IAM) tipo SCACEST o SCASEST.

- Índice de masa corporal (IMC) según la clasificación de la OMS¹⁴²:
 - Bajo peso: $< 18,5 \text{ m}^2/\text{Kg}$
 - Normal: $18,5 - 24,9 \text{ m}^2/\text{Kg}$
 - Sobrepeso: $25 - 29,9 \text{ m}^2/\text{Kg}$
 - Obesidad clase I: $30 - 34,9 \text{ m}^2/\text{Kg}$
 - Obesidad clase II: $35 - 39,9 \text{ m}^2/\text{Kg}$
 - Obesidad clase III: $> 40 \text{ m}^2/\text{Kg}$

- Antecedentes respiratorios destacando la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) o presencia de cualquier otra neumopatía.

- Antecedentes oncológicos personales: valorando sincronidad o metacronicidad con los tumores de páncreas.

- Antecedentes oncológicos en familiares de primer grado.

- Riesgo anestésico según la ASA (American Society of Anesthesiologists)¹⁴³:

Tabla 7. Riesgo anestésico según el ASA.

ASA I	Paciente sano, sin ninguna alteración diferente al proceso que requiere intervención.
ASA II	Paciente con alguna alteración o enfermedad sistémica leve o moderada, que no produce incapacidad o limitación funcional.
ASA III	Paciente con alguna alteración o enfermedad sistémica leve o moderada que produce limitación funcional diferida y en determinado grado.
ASA IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que constituye una amenaza para la vida y que no se siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
ASA V	Pacientes terminales o moribundos, con una expectativa de supervivencia no superior a 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico.

- Semiología en relación a la patología biliopancreática en cuestión:
 - Ictericia mucocutánea: considerando cifras de bilirrubina en sangre por encima de 2,5 mg/dl.
 - Dolor abdominal.
 - Pérdida de peso en los últimos tres meses de causa no intencionada.
 - Obstrucción intestinal: considerando únicamente como causa de la misma la presencia de carcinomatosis u obstrucción por atrapamiento digestivo del tumor.
 - Hemorragia digestiva de origen tumoral.
 - Colangitis: entendiendo como tal la presencia de fiebre, ictericia, dolor y alteración del perfil hepático, en los 3 últimos meses.
 - Pancreatitis: atendiendo a criterios bioquímicos de amilasa en sangre, en los 3 últimos meses.

3.5.1.2 Datos del proceso diagnóstico (por imagen, endoscópico y analítico).

- Estudio radiológico previo a la cirugía:

- Diagnóstico por TC (aparición de imagen compatible con proceso neoplásico).
 - Diagnóstico por RM (aparición de imagen compatible con proceso neoplásico).
 - Calibre radiológico de vía biliar extrahepática, considerando dilatación de la misma un diámetro mayor de 0,7 cm.
 - Calibre radiológico del conducto pancreático principal, considerando dilatación del mismo un diámetro igual o mayor a 3 mm.
 - Datos radiológicos de invasión vascular; distinguiendo el tipo de invasión: vena mesentérica superior y/o arteria mesentérica superior y/o vena porta.
 - Tamaño radiológico de la lesión (medido en sus diámetros máximos, se considera la prueba de imagen que ofrezca mayor tamaño).
 - Localización exacta de la lesión (cabeza, cuello, cuerpo o proceso uncinado pancreático; colédoco; ampuloma; duodeno o multifocal).
- Estudio endoscópico de la lesión previo a la cirugía, especificando la presencia o no de manipulación previa:
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
 - CTPH: colangiografía transparietohepática.
 - Colocación de prótesis biliopancreática por cualquiera de los dos métodos anteriormente especificados distinguiendo entre prótesis plástica, metálica o catéter interno-externo.
 - Eco-endoscopia previa.

- Biopsia de la lesión tumoral previa a la cirugía, realizada por cualquiera de los métodos anteriormente especificados; así como su concordancia con el estudio anatomopatológico de la pieza final.
- Citología previa o no.
- Estudio analítico previo a la cirugía (considerando el más reciente, siempre menos de un mes con respecto a la intervención):
 - Marcadores tumorales: CEA, Ca 19.9 y tripsina.
 - Hemograma: hemoglobina, VCM, plaquetas.
 - Estudio de coagulación: INR.
 - Estado nutricional y función renal: creatinina, glucosa, albúmina y natremia.
 - Perfil hepático: GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina preoperatoria. Con respecto a este último dato se ha creado una variable cualitativa para distinguir dos grupos de pacientes en función de si el nivel de bilirrubina preoperatoria es mayor o menor a 5 mg/dl.
 - Cálculo del MELD Na.

$$\text{MELD Score} = 9,6 \text{ Ln}(\text{Creat}) + 3,8 \text{ Ln}(\text{Br}) + 11,2 \text{ Ln}(\text{INR}) + 6,4$$

$$\text{MELD Na Score} = \text{MELD} - \text{Na} - (0.025 * \text{MELD} * (140 - \text{Na})) + 140$$

Figura 21. Cálculo de MELD Na Score.

3.5.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

3.5.2.1 Técnica quirúrgica.

1º) EXPLORACIÓN DE LA CAVIDAD ABDOMINAL: en caso de que la DPC se lleve a cabo por causa neoplásica, lo primero que se debe de hacer es explorar la cavidad abdominal y el bloque duodenopancreático en búsqueda de lesiones metastásicas o invasión locorregional que impida la resección. El hígado es lo primero que se inspecciona y se

palpa en búsqueda de metástasis que suelen ser pequeñas, para lo cual también cabe la posibilidad de poder usar la ecografía intraoperatoria. Posteriormente se inspecciona la cavidad abdominal de forma metódica en búsqueda de implantes peritoneales o adenopatías a distancia que resulten sospechosas. Las lesiones sospechosas de metástasis se extirpan y se analizan intraoperatoriamente. En caso de metástasis de adenocarcinoma la DPC no está indicada.

En nuestro centro se han llevado a cabo tres técnicas diferentes para explorar la resecabilidad locorregional de las lesiones duodenopancreáticas:

- Técnica clásica o disección de adelante hacia atrás: en la que se defiende que el bloque duodenopancreático sólo puede explorarse con precisión después de una movilización colo-epiplóica (sección o disección del ligamento gastrocólico para acceder a la transcavidad de los epiplones) y duodenopancreática (maniobra de Kocher amplía hasta la identificación de la vena renal izquierda y la arteria mesentérica superior). Es en este momento en el que se puede realizar una correcta exploración del eje vascular portomesentérico y valorar la resecabilidad de la lesión.
- Técnica “arteria mesentérica primero” o disección de atrás hacia delante⁵⁵: basada en la identificación temprana de la arteria mesentérica superior en su origen en la aorta. Para ello se comienza realizando una maniobra de Kocher ampliada con resección parcial de la fascia prerrenal hasta exponer completamente la cara anterior de la vena cava inferior y la aorta. En este momento resulta fácil identificar la vena renal izquierda (anterior a la aorta y caudal al origen de la AMS, la cual se identifica fácilmente en este paso). Una vez que hemos identificado la AMS por este acceso, comenzamos la

disección de la misma por la raíz del mesenterio hasta llegar a la salida de las primeras ramas pancreatoduodenales inferiores. De ese modo y usando la referencia de la vena renal izquierda se puede completar la disección de la AMS explorando así todos sus márgenes. Por tanto, cuando existen dudas de la afectación de la AMS, este abordaje nos permite excluir cualquier tipo de infiltración tumoral, lo cual evita resecciones R2.

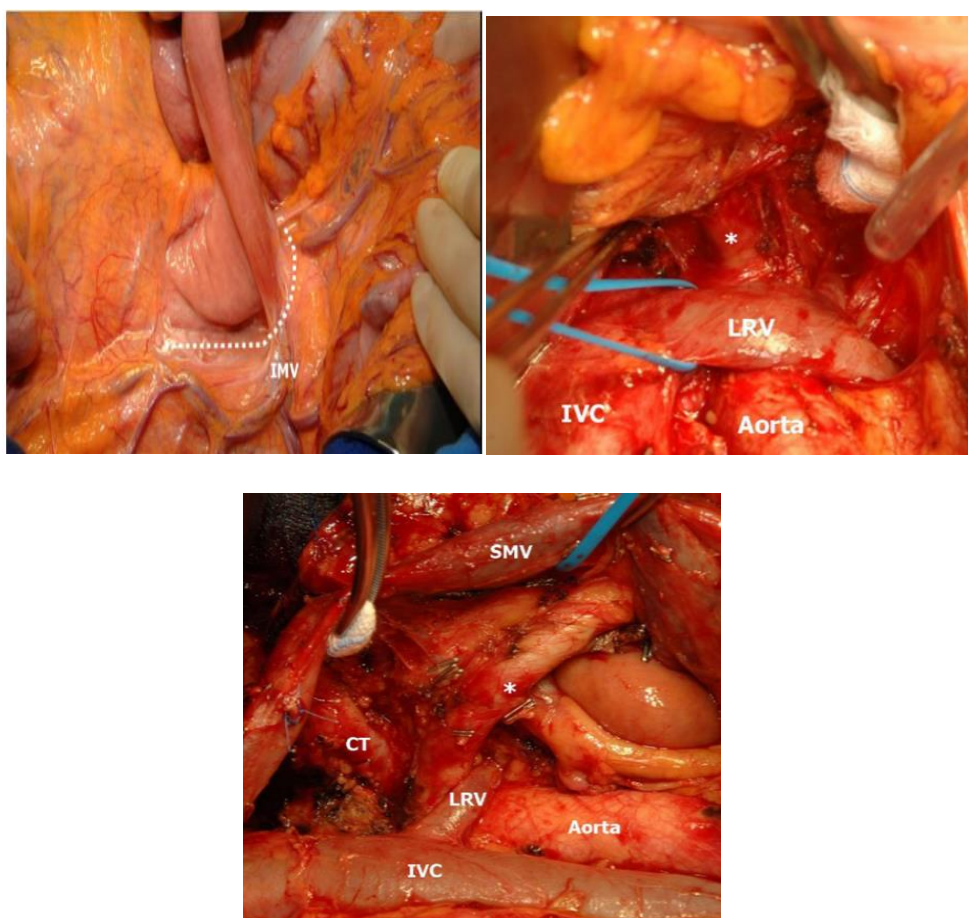


Figura 22. Disección primero de AMS (*). VMI, VCI, VRI, y VMS.

- Técnica “non touch”⁵⁸: la cual se centra en disminuir la liberación de células tumorales al sistema portal, al retroperitoneo y a la cavidad peritoneal durante la manipulación del tumor. Para lo cual se antepone la transección pancreática a la disección de los elementos vasculares, disminuyendo así la suelta de células tumorales a la circulación portal (figura 23).

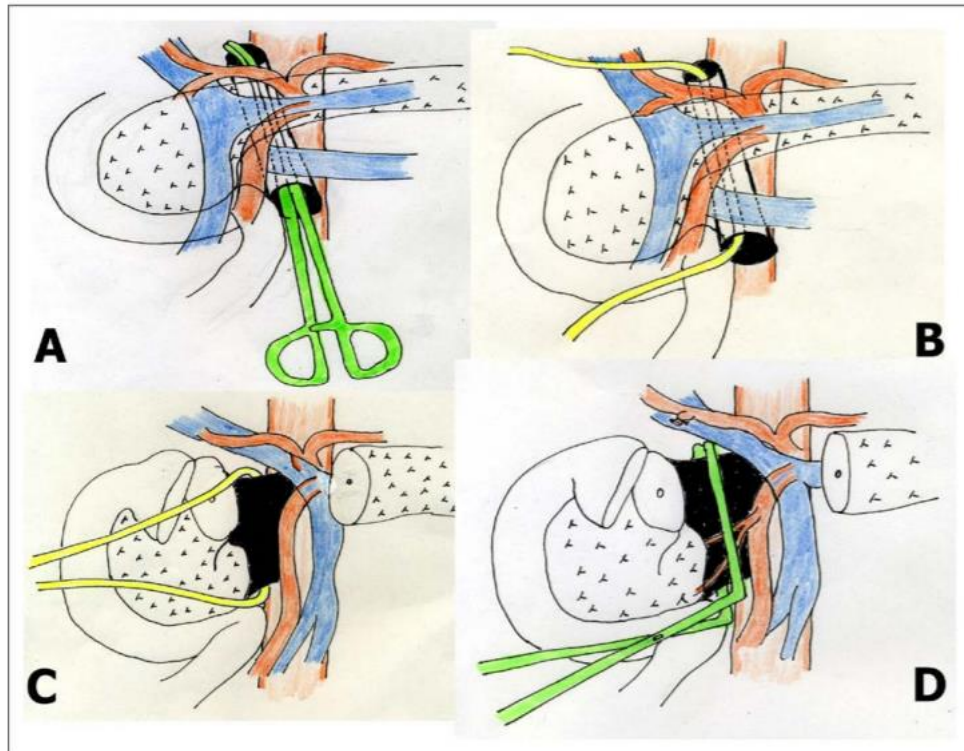


Figura 23. Transección pancreática en la técnica “non touch”.

2º) RESECCIÓN DE LA PIEZA

- Etapa pedicular (sección de vía biliar): esta etapa la comenzamos realizando una colecistectomía después de ligar y seccionar el conducto y la arteria cística. Generalmente tomamos una muestra de bilis para estudio bacteriológico e intentar orientar la antibioterapia posoperatoria. A continuación realizamos la sección de la vía biliar por encima del conducto cístico, siendo necesario en ocasiones realizar un estudio histológico intraoperatorio del borde de sección para descartar proliferación tumoral epitelial. Posteriormente en esta etapa se libera el borde superior del páncreas, con ligadura y sección de la arteria gástrica derecha y de la AGD en el origen, tras comprobar la resecabilidad de la pieza.
- Sección gastrointestinal: se libera el antro y la primera porción duodenal, siguiendo la sección de éstas estructuras según la técnica que se elija:
 - Antrectomía: sección antral.

- Preservación pilórica: sección duodenal a 2 cm del píloro, respetando el nervio de Latarjet.
- Sección pancreática: previamente a realizar la sección comprobamos que el istmo pancreático se encuentra ampliamente despegado del eje portomesentérico y de la confluencia esplenoportal. En nuestro centro utilizamos el abordaje anterior mediante la sección del cuello pancreático, identificando el conducto de Wirsung y realizando hemostasia del borde de sección. Tras proteger el borde vascular mesentérico se realiza la sección del proceso uncinado.

De manera sistemática siempre se realiza un estudio histopatológico intraoperatorio del borde de sección del páncreas.
- Sección del primer asa yeyunal a unos 15 cm del ligamento de Treitz, con preservación de la arcada vascular y descruzamiento duodenal.

3º) LINFADENECTOMIA Y DISECCIÓN DE LA LÁMINA RETROPORTAL

La disección linfática empleada es la estándar que incluye el tejido linfático de las regiones de la arteria hepática, pericoledociana, cara posterior y anterior del páncreas. La linfadenectomía también debe incluir la resección de la lámina retroportal, que corresponde al entramado linfático y nervioso comprendido entre el borde derecho de la AMS y el páncreas, que además suele contener las arterias pancreaticoduodenales posteriores (superior e inferior) y los ganglios mesentéricos superiores. La calidad de la exéresis de la lámina retroportal es un factor pronóstico fundamental, después de una DPC por causa oncológica.

4º) RECONSTRUCCIÓN

En nuestro centro se han seguido dos esquemas de reconstrucción posibles:

- Reconstrucción en un solo asa o asa de Child: se realiza ascenso transmesocólico de un asa yeyunal de unos 20-30 cm. La anastomosis pancreatoyeyunal es proximal a la hepaticoyeyunal, a unos 10 cm, que a su vez es proximal a la anastomosis gastro o duodeno yeyunal, a unos 70 cm. Todas las anastomosis son isoperistálticas.
- Reconstrucción en Y de Roux, aislando la anastomosis digestiva de las biliopancreáticas en dos asas de unos 70 cm cada una.

A continuación, se describirá brevemente cada anastomosis y las diferentes técnicas que usamos en nuestro centro para su confección:

ANASTOMOSIS PANCREATOYEYUNAL

- **Anastomosis latero-terminal mediante sutura ductomucosa**: realizamos una sutura externa de la cara posterior que fija el borde antimesentérico del asa yeyunal al borde posterior de la cápsula pancreática, mediante puntos entrecortados de un monofilamento de 4/0 irreabsorbible. A continuación, se procede a la apertura de aproximadamente 5 mm del borde yeyunal enfrente al orificio del conducto de Wirsung, realizando una sutura interna de la cara posterior del orificio del conducto de Wirsung a la apertura yeyunal, con puntos entrecortados de un monofilamento reabsorbible de 5-6/0.

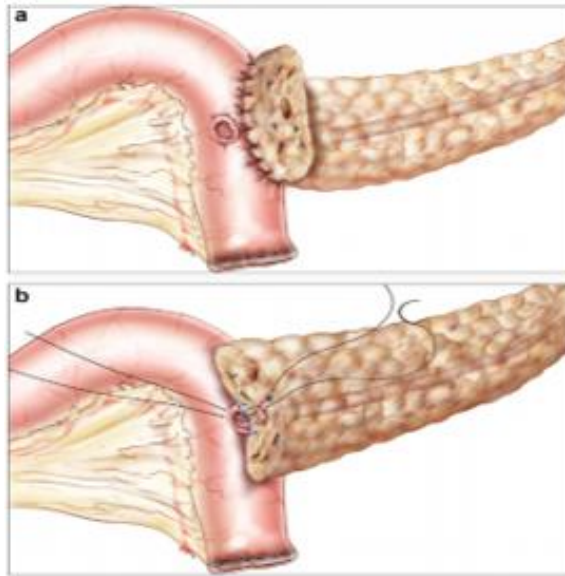


Figura 24. Anastomosis latero-terminal mediante sutura ductomucosa.

- **Anastomosis mediante sutura transfixiante tipo Blumgart:** se trata de una anastomosis mucomucosa realizada entre una incisión yeyunal en el borde antimesentérico cuyo tamaño es equivalente al del conducto de Wirsung, asociando una invaginación del lecho de sección pancreática en la capa seromuscular del yeyuno. Se realiza mediante puntos totales con sutura irreabsorbible mono o multifilamento (incluyendo todo el espesor de la zona de sección a ambos lados del conducto de Wirsung) que fijan el yeyuno a la cápsula posterior. Se realiza la apertura yeyunal y la anastomosis ductomucosa con puntos entrecortados de un monofilamento reabsorbible. Después se termina la anastomosis pasando los hilos que salen de la capsula anterior por la pared del yeyuno.

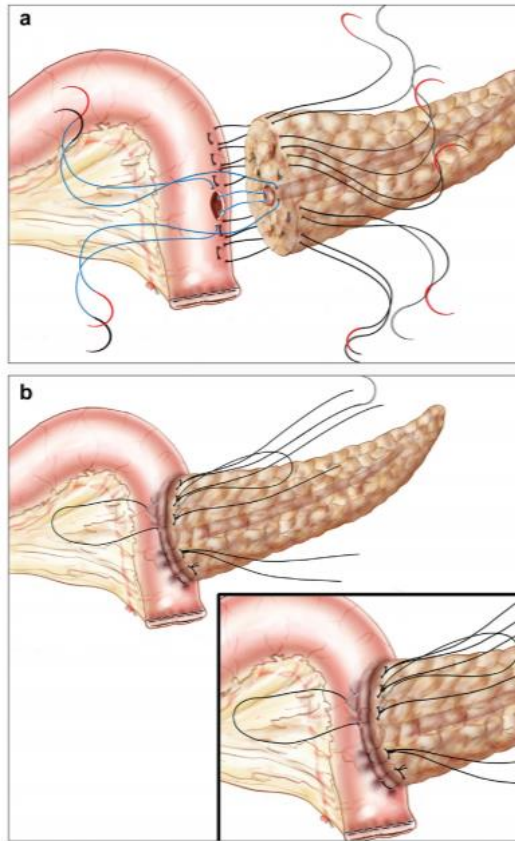


Figura 25. Anastomosis mediante sutura transfixiante tipo Blumgart.

En este momento se selecciona el tipo de tutorización entre el conducto de Wirsung y el asa yeyunal según las preferencias del cirujano:

- D. **Tutor interno-externo:** se usa un tubo de silicona de 7-8 Fr tutorizando la anastomosis pancreatoyeyunal; el cual es exteriorizado y fijado al asa mediante una técnica tipo Witzel.

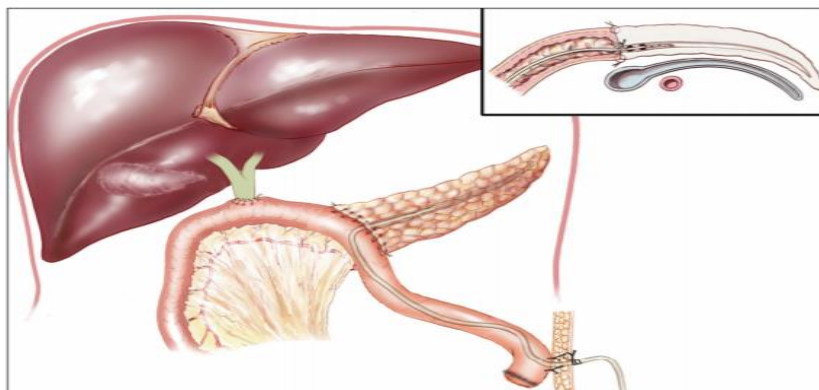


Figura 26. Tutorización interna-externa de anastomosis pancreatoyeyunal.

E. **Tutor interno:** (figura 27)

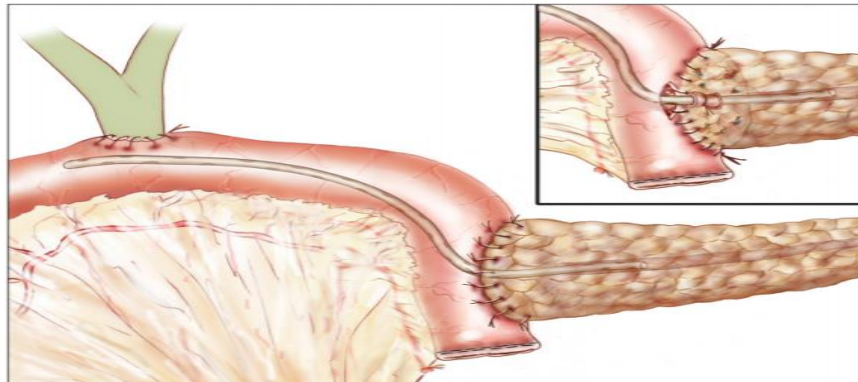


Figura 27. Tutorización interna de anastomosis pancreatoyeyunal.

F. **Sin tutorización.**

Anastomosis bilioyeyunal: anastomosis término-lateral a unos 10-15 cm de la pancreatoyeyunal con puntos entrecortados de monofilamento reabsorbible de 4-5/0, dependiendo del calibre de la vía biliar.

Anastomosis gastroyeyunal si se ha realizado antrectomía, o duodenoyeyunal si se ha realizado preservación pilórica. Dicha anastomosis se realiza a unos 55 cm de la bilioyeyunal, término-lateral biplano con sutura continua con monofilamento 3/0 de material reabsorbible el plano interno; y con sutura continua con material irreabsorbible de 3-4/0, el plano externo.

Por último, se colocan generalmente dos drenajes intraabdominales (tipo Penrose o Jackson-Pratt), próximos a la anastomosis pancreatoyeyunal o bilioyeyunal. Se realiza hemostasia y cierre de la pared.

3.5.2.2 Otras variables.

- Necesidad de transfusión de hemoderivados durante la intervención: concentrados de hematíes y/o plasma.

- Necesidad de resección vascular y tipo de reconstrucción. El ISGPS ha propuesto 4 tipos de resección venosa ¹⁴⁴:

Tabla 8. Tipos de resección venosa.

Tipo 1	escisión venosa parcial con cierre directo (venorrafia por cierre con sutura)
Tipo 2	escisión venosa parcial usando un parche venoso para el cierre
Tipo 3	resección segmentaria con anastomosis veno-venosa primaria
Tipo 4	resección segmentaria interponiendo conducto venoso y al menos dos anastomosis

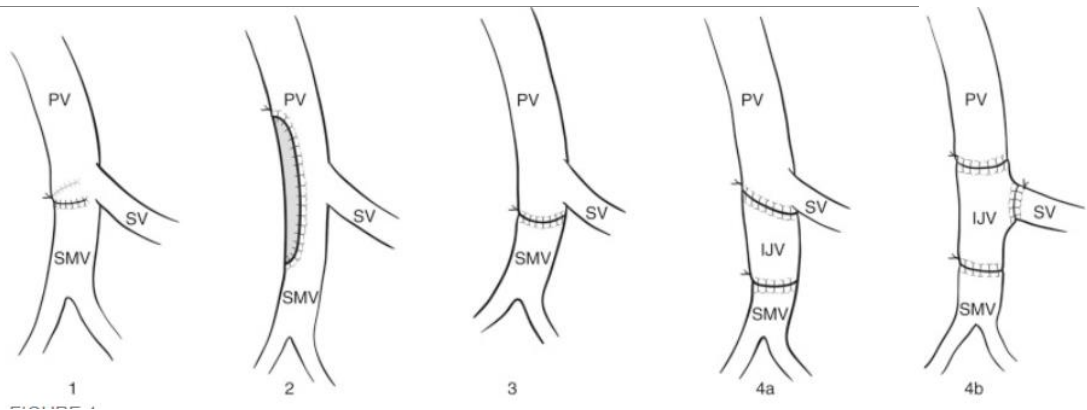


Figura 28. Resección de vena porto-mesentérica y tipos de reconstrucción.

- Tiempo quirúrgico desde la incisión hasta el cierre de la laparotomía en horas.
- Utilización de ecografía intraoperatoria.
- Resección o no de lesiones ocupantes de espacio (LOEs) hepáticas.
- Consistencia de la glándula pancreática considerando 3 posibles estados: blando, normal y duro, según lo reflejado por el cirujano en el protocolo.
- Calibre del conducto pancreático principal en el momento de la cirugía según lo reflejado por el cirujano en el protocolo.

3.5.3 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.

- Realización o no de biopsia intraoperatoria e información obtenida respecto a: infiltración tumoral de borde de sección (pancreático o biliar) e infiltración o no de adenopatías.
- Hallazgos histopatológicos de la pieza en relación a presencia o no de tumor, tipo y subtipo histológico:

Tabla 9. Tipos histopatológicos de las piezas resecadas de los pacientes de la muestra.

Adenocarcinoma ductal (pancreatobiliar, intestinal o adenoescamoso)
Neoplasia mucinosa intraductal (NMID)
Tumor neuroendocrino
PanIN/Displasia de alto grado
Colangiocarcinoma
Adenocarcinoma intestinal
Pancreatitis autoinmune
Pancreatitis crónica
Otros

- Tamaño del tumor en centímetros en la pieza y concordancia con los hallazgos radiológicos.
- Invasión vascular macroscópica y concordancia con los hallazgos radiológicos.
- Grado de diferenciación: leve, moderado o pobre.
- Presencia adicional o no de neoplasia mucinosa intraductal.
- Invasión microvascular.
- Invasión perineural.
- Estudio citológico o no en relación a la presencia de líquido libre abdominal y hallazgos; considerando la positividad del líquido para células tumorales como M1.
- Estado de los márgenes de resección de la pieza, distinguiendo entre borde de resección, borde posterior y borde vascular ⁶⁴:

- R0: márgenes de resección libres de infiltración tumoral a más de 1mm.
- R1: márgenes de resección libres de infiltración tumoral a menos de 1 mm.
- Afectación ganglionar y ratio adenopático; distinguiendo a su vez la localización de la afectación ganglionar: portocava, hilio hepático, interaortocava, periviscerales, tronco celiaco o raíz de mesenterio.
- TNM considerando las 2 entidades neoplásicas que justificaron el mayor número de nuestras DPCs (cáncer de páncreas y colangiocarcinoma distal) ²⁷:
 - Tamaño de la lesión: in situ (Tis), <2cm (T1), 2-4 cm (T2), >4 cm (T3) o afectación del eje celiaco, arteria hepática común (AHC) o AMS (T4).
 - Presencia o no de adenopatías (N0, N1, N2).
 - Presencia o no de metástasis a distancia (M0 o M1) y su localización.

La clasificación TNM utilizada fue de similares características para los tumores de páncreas exocrinos, endocrinos, ampulomas y colangiocarcinomas distales.

3.5.4 VARIABLES POSOPERATORIAS.

3.5.4.1 Complicaciones posoperatorias.

Complicaciones quirúrgicas durante el ingreso

Se recogieron datos de cada paciente en relación a la aparición de las siguientes complicaciones:

- **FÍSTULA PANCREÁTICA:** clasificada según la última actualización en 2016 del grupo internacional de estudio de la fístula pancreática (ISGPS)¹²⁶. En esta nueva versión, a diferencia de la anterior (2005) diferencian entre¹²⁷:

Tabla 10. Clasificación de la fístula pancreática (versión ISGPS 2016).¹¹⁹

FÍSTULA BIOQUÍMICA O GRADO A	Obtención de un valor de amilasa en el drenaje tres veces por encima del valor de la amilasa en sangre. En este caso no tendría ningún tipo de repercusión clínica ni desviación del curso posoperatorio normal. Para considerar que no presenta implicación clínica el límite en el tiempo para valorar la retirada del drenaje es de 3 semanas. Más allá de ese tiempo se considera una desviación clínica del curso normal del posoperatorio y pasaría al siguiente grado. Este grado correspondería al antiguo grado A de la clasificación del 2005.
FÍSTULA CLÍNICA GRADO B	Incluye la propia definición bioquímica de fístula pancreática implicando una repercusión clínica relevante que puede implicar alguna de las siguientes condiciones: -signos de infección sin implicar fallo orgánico. -necesidad de procedimientos endoscópicos o percutáneos para drenaje. -mantenimiento del drenaje más allá de 3 semanas.
FÍSTULA CLÍNICA GRADO C	Incluye aquellos pacientes con fístula grado B que desarrollan cualquier tipo de fallo orgánico (entendiendo como tal la necesidad de reintubación por fallo respiratorio, hemodiálisis por fallo renal y/o la necesidad de iniciar agentes inotrópicos más de 24 horas por fallo hemodinámico), que generalmente requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos, y en ocasiones reintervención.

- **RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO:** de acuerdo a los cambios realizados en la última clasificación del 2016 del ISGPS^{141,127}:

Tabla 11. Clasificación del retraso del vaciamiento gástrico (versión ISGPS 2016).

GRADO A	Incluye a aquellos pacientes que permanecen con sonda nasogástrica de 4 a 7 días posoperatorios; o bien, requiere volver a colocarla a partir del tercer día posoperatorio.
GRADO B	Incluye a aquellos pacientes que mantienen la SNG del 6º al 14º día posoperatorio; o bien requieren volver a recolocarla a partir del 7º día.
GRADO C	Incluye a aquellos pacientes que mantienen la SNG más allá del 14º día posoperatorio; o bien requieren volver a recolocarla a partir del 14º día.

- **HEMORRAGIA DIGESTIVA:** según la definición de ISGPS (la cual no ha variado respecto a la previa en 2007)^{140,127}

Tabla 12. Clasificación de la hemorragia digestiva (versión ISGPS 2016).

GRADO A	Hemorragia leve, sin repercusión clínica ni hemodinámica. No prolonga la estancia. No requiere tratamiento adicional más que vigilancia. En ocasiones requiere realización de una prueba de imagen.
GRADO B	Hemorragia moderada, con repercusión clínica, pero sin riesgo vital. Requiere trasfusión de hemoderivados, así como posibilidad de tratamiento endoscópico, radiológico (embolización) o quirúrgico. Prolonga la estancia hospitalaria.
GRADO C	Hemorragia grave, con repercusión clínica y riesgo vital. Requiere tratamiento urgente endoscópico, radiológico o quirúrgico. Prolonga la estancia generalmente en unidades de cuidados intensivos.

- **FÍSTULA BILIAR:** definida como la presencia de débito de aspecto biliar en alguno de los drenajes, o por la determinación en el drenaje de una bilirrubina 3 veces mayor que el valor de bilirrubina en sangre en ese momento¹²⁰. No existe una clasificación globalmente aceptada para la fístula biliar. Nosotros nos hemos basado en la clasificación propuesta por Burkhart et al, en la que distingue tres grados de fístula biliar¹³⁹:

Tabla 13. Clasificación de la fístula biliar propuesta por Burkhart et al.

GRADO A	No tiene implicación clínica, ni el paciente presenta signos de infección. Únicamente se mantiene el drenaje durante más tiempo, aproximadamente entre 12-15 días.
GRADO B	Implica la presencia de algunos signos de infección como fiebre y/o leucocitosis. Suele requerirse la realización de una TC abdominal para evaluar las colecciones no drenadas; por lo que con cierta frecuencia suele ser necesario realizar algún tipo de drenaje abdominal. Este tipo de pacientes suelen mantener el drenaje entre 1-2 meses.
GRADO C	Implica signos graves de infección con cuadro séptico asociado que generalmente requiere ingreso en algún tipo de unidad de cuidados intensivos o cuidados intermedios. Son pacientes que suelen presentar fístulas de alto débito de manera muy precoz y que requieren la colocación percutánea de un catéter transhepático de drenaje biliar para poder disminuir el débito. Del mismo modo que las fístulas de grado B, estos pacientes suelen mantener el drenaje entre 1-2 meses.

- Colecciones intraabdominales que requieran o no drenaje percutáneo guiado por imagen.

- Infección de herida quirúrgica.
- Evisceración.
- Pancreatitis del muñón pancreático determinado por diagnóstico radiológico o clínico-analítico.

Complicaciones médicas durante el ingreso:

- Sepsis por catéter.
- Insuficiencia respiratoria.
- Arritmias.
- Infección del tracto urinario.
- Fiebre de origen desconocido.
- Síndrome confusional.
- Insuficiencia renal.
- Accidente cerebrovascular agudo.
- Accidente tromboembólico: trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP).
- Fracaso multiorgánico.

Clasificación de las complicaciones

La gravedad de las complicaciones posoperatorias se estableció según la clasificación de Clavien-Dindo, en la cual se define complicación como cualquier desviación del curso normal del posoperatorio¹²¹.

Tabla 14. Clasificación de las complicaciones propuesta por Clavien-Dindo.

Grado I	Cualquier desviación de un curso posoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Si se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye úlceras de decúbito.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológicos con fármacos distintos de los permitidos para las complicaciones grado I, incluyendo en este apartado las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
Grado III	Complicaciones posoperatorias que requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. <ul style="list-style-type: none">➤ IIIa: intervenciones que no requieren anestesia general.➤ IIIb: intervenciones que requieren anestesia general.
Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo en unidades de cuidados intensivos (incluyendo en este apartado complicaciones del sistema nervioso central).
Grado V	Defunción del paciente.

3.5.4.2 Tratamiento en el posoperatorio precoz.

Los pacientes permanecieron en reanimación, al menos 48 horas tras la cirugía. La profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) se inició 24 horas después de la intervención en ausencia de datos de sangrado activo manteniéndose en el posoperatorio al menos un mes más. A todos los pacientes se les administró durante el ingreso un inhibidor de la bomba de protones como protector gástrico cada 24 horas. Además, se mantuvo la antibioterapia ante la presencia previa de obstrucción de vía biliar o colangitis, hasta completar al menos un ciclo de una semana, en ausencia de complicaciones infecciosas en el posoperatorio.

Se inició NPT en todos los pacientes a partir del primer día posoperatorio que se mantuvo hasta la tolerancia oral a dieta sólida. Se mantuvo la SNG al menos 3 días tras la cirugía y fue retirada una vez que los pacientes recuperaron el tránsito digestivo. Se reintrodujo tolerancia oral a partir del cuarto día posoperatorio siempre que no existiera clínica de RVG. Los pacientes comenzaron a deambular al llegar a la planta de cirugía. El manejo de la analgesia fue inicialmente intravenoso hasta que los pacientes

presentaron buena tolerancia oral y control del dolor. Los antieméticos sólo se emplearon de rescate. Se realizó control analítico diario o cada 48 horas, y al 3º y 9º día se extrajeron análisis bioquímicos de los drenajes (amilasa y bilirrubina).

Se recogieron datos en relación a:

- Necesidad de mantener NTP más allá del 5º día posoperatorio.
- Necesidad de mantener antibioterapia fuera de la indicación profiláctica considerada; ya que, en pacientes con presencia previa de obstrucción de vía biliar o datos de colangitis, se mantuvo la antibioterapia hasta completar siete días, en ausencia de complicaciones infecciosas en el posoperatorio.
- Necesidad de empleo de somatostatina, únicamente en aquellos pacientes con datos de fístula biliopancreática.
- Necesidad de reintervención en el ingreso recogiéndose datos en relación a:
 - Fecha de la reintervención.
 - Motivo de la reintervención: hemoperitoneo, fístula biliar o pancreática, dehiscencia anastomótica, evisceración.
 - Tipo de técnica quirúrgica: lavado y hemostasia, sutura simple, exclusión pancreática o reparación de la pared.
- Estancia en UCI y estancia hospitalaria, en días.

3.5.4.3 Tratamiento en el posoperatorio tardío (seguimiento).

Al alta, en general, los pacientes fueron seguidos en la consulta de cirugía y derivados a la consulta de oncología, según se precisase, para valorar tratamiento adyuvante. El seguimiento en nuestra consulta se realizó inicialmente al mes, posteriormente trimestral en los dos primeros años, y

semestral posteriormente, con analítica que incluía marcadores tumorales y control radiológico mediante TC.

En aquellos pacientes en los que se empleó un tutor externo en la realización de la anastomosis pancreatoyeyunal, se retiró de manera ambulatoria a las 4-6 semanas de la cirugía.

- Tratamiento oncológico en caso de que la cirugía se llevara a cabo por causa neoplásica:
 - Neoadyuvancia con intención de rescate en paciente con enfermedad localmente avanzada o tumores “borderline”: radioterapia, quimioterapia o ambos; y número de ciclos recibidos.
 - Adyuvancia con intención terapéutica: quimioterapia (tipo de esquema terapéutico y número de ciclos) y radioterapia asociada.
- Complicaciones médicas a largo plazo:
 - Insuficiencia endocrina: usando la determinación del péptido C como marcador de insuficiencia endocrina. Se registró la necesidad de insulina *de novo* tras la DPC.
 - Insuficiencia exocrina: usando la determinación de quimiotripsina y elastasa como marcador de insuficiencia exocrina. Se registró la necesidad de administrar enzimas substitutivas digestivas.
- Necesidad de reingreso a largo plazo: registrándose la fecha del reingreso y el motivo.
- Necesidad de reintervención a largo plazo: registrándose la fecha de la reintervención, el motivo (recidiva tumoral, intolerancia digestiva o pancreatitis)

y el tipo de técnica realizada (resección tumoral, derivación digestiva o derivación pancreática).

- Recidiva tumoral: registrando la fecha de la recidiva tumoral por diagnóstico radiológico, el tiempo libre de enfermedad en meses y la localización de la recidiva.
- Finalmente se registró el estatus del paciente en el momento de la revisión de datos: vivo o muerto; registrando en caso de fallecimiento la fecha y la causa del mismo (tumoral o por complicaciones del posoperatorio inmediato). Se distinguió entre mortalidad intraoperatoria, en el ingreso, en los primeros 90 días tras la cirugía y diferida.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Se llevó a cabo inicialmente un estudio de normalidad de las variables cuantitativas del estudio utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Puesto que la distribución de estas variables en nuestro estudio no presentó una distribución normal, utilizamos la mediana y el rango intercuartílico para hablar de frecuencia.

Para describir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas en forma de porcentaje.

3.6.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

- ANÁLISIS BIVARIANTE

Para estudiar la relación entre las variables cualitativas de los grupos de estudio empleamos el test de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (en caso de $n < 5$). Para las variables cuantitativas se usó la U de Mann-Whitney. En el caso de

las variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En este apartado hemos creado dos modelos multivariantes partiendo de regresiones logísticas univariantes, en base a dos escenarios posibles en los que los grupos del estudio se han dividido de dos maneras posibles:

- Fístula pancreática SI (grado A, B o C) Vs Fístula pancreática NO.
- En el segundo escenario consideramos la fístula grado A o bioquímica dentro del grupo de ausencia de fístula.

- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

A continuación, hemos realizado un estudio analizando la influencia de determinadas variables del estudio en la supervivencia global. Para ello hemos realizado un estudio de regresiones de Cox univariantes para realizar el cálculo del Hazard ratio. A raíz de los resultados obtenidos se ha creado un modelo multivariante para la supervivencia global. Para ello se ha aplicado el test de Schoenfeld en cada uno de ellos, el cual se encarga de analizar la condición de riesgos proporcionales, es decir, si la proporcionalidad de riesgo se mantiene en el tiempo y por tanto se pueden aplicar los resultados obtenidos de las regresiones de Cox realizadas. Si el resultado del test de Schoenfeld es no significativo implica que se cumple la correlación.

4. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO BIVARIANTE

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

4.1.1.1 Edad y sexo.

La mediana de la edad de los pacientes de la muestra fue de 71 (24-89) años, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos.

En cuanto al sexo, predominó el masculino en todos los grupos, sin encontrarse tampoco diferencias significativas (Tabla 15).

Tabla 15. Edad y sexo.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Edad	64 (24-89)	78,5 (71-86)	72 (54-79)	0,916
Sexo (H/M)	49/38	11/9	15/11	0,983

4.1.1.2 Hábitos tóxicos.

El 24% (32) de los pacientes de la muestra eran fumadores, sin encontrar diferencias significativas entre los tres grupos.

El 17,2% (23) de los pacientes de la muestra tenían antecedentes de enolismo, sin encontrarse diferencias en su distribución en los grupos del estudio (Tabla 16).

Tabla 16. Hábitos tóxicos.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Fumador	24 (27,6%)	6 (30%)	2 (6,2%)	0,321
Bebedor	12 (13,8%)	6 (30%)	5 (19,2%)	0,696

4.1.1.3 DM, FRCV y antecedentes del paciente.

El 23% de los pacientes de la muestra eran diabéticos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

En cuanto a la distribución de los pacientes hipertensos en los tres grupos sí hubo diferencias significativas ($p=0,022$), ya que más de la mitad de los pacientes del grupo B y C eran hipertensos, mientras que en el grupo A solo eran el 29,9%.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de antecedentes cardiovasculares, respiratorios y oncológicos entre los tres grupos (Tabla 17).

Tabla 17. DM, FRCV y antecedentes médicos.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
DM	21 (24,1%)	1 (5%)	9 (34,6%)	0,147
HTA	26 (29,9%)	11 (55%)	14 (53,8%)	0,022
Ant. CV	53 (60,1%)	15 (75%)	19 (73,1%)	0,691
Ant. Resp.	15 (17,2%)	1 (5%)	8 (30,8%)	0,207
Ant. Onco.	12 (13,8%)	1 (5%)	2 (7,7%)	0,219

4.1.1.4 IMC y riesgo anestésico (ASA).

La mediana del IMC de los pacientes de la muestra fue de 26 (20-41), sin encontrarse diferencias entre los tres grupos.

En cuanto al riesgo ASA, la mayor parte de los pacientes en los tres grupos pertenecían a los grupos clasificados como ASA II-III, sin hallarse diferencias entre los tres grupos (Tabla 18).

Tabla 18. IMC y riesgo ASA.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
IMC	24 (20-30)	29 (24-34)	26 (22-41)	0,482
ASA				
I	6 (6,9%)	2 (10%)	2 (7,6%)	
II	36 (41,4%)	10 (50%)	13 (50%)	
III	39 (44,8%)	8 (40%)	10 (38,5%)	
IV	6 (6,9%)	0	1 (3,8%)	0,900

4.1.2 FACTORES PREOPERATORIOS.

4.1.2.1 Manifestaciones clínicas y antecedentes de patología biliopancreática.

El signo físico de mayor frecuencia presentado por los pacientes de la muestra fue la ictericia, presente en 81 (60.9%) pacientes de la muestra; seguido de la presencia de dolor abdominal, presente en 61 (50%) pacientes. El siguiente síntoma en aparecer en frecuencia fue la pérdida de peso, que la sufrieron 59 (44,4 %) pacientes. La aparición de obstrucción duodenal (6 pacientes) o hemorragia digestiva alta (5 pacientes) fue mucho menos frecuente. En casi un 22% de los pacientes el diagnóstico fue un hallazgo incidental (Tabla 19).

Tabla 19. Manifestaciones clínicas.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Ictericia	53 (60,9%)	14 (70%)	14 (53,8%)	0,538
Dolor preop.	44 (50,6%)	7 (35%)	10 (38,5%)	0,316
Pérdida de peso	42 (48,3%)	9 (45%)	8 (30,8%)	0,288
Obst. Duodenal	3 (3,4%)	1 (5%)	2 (7,7%)	0,654
HDA	4 (4,6%)	1 (5%)	0 (0%)	0,530
Hallazgo incidental	21 (24,1%)	3 (15%)	5 (19,2%)	0,631

En relación a los antecedentes de patología biliopancreática, llama la atención que en el grupo B no se encontró ningún paciente con antecedente de pancreatitis o colangitis. Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, hubo mayor porcentaje de pacientes con antecedentes de pancreatitis o colangitis en el grupo A que en el grupo C.

En cuanto al antecedente de colecistectomía previa, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Un 17,2% de los pacientes del grupo A estaban colecistectomizados en el momento de la intervención, frente a un 0% en los pacientes del grupo B y un 15,4% de los pacientes del grupo C (Tabla 20).

Tabla 20. Antecedentes de patología biliopancreática.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Pancreatitis previa	13 (14,9%)	0 (0%)	3 (11,5%)	0,475
Colangitis previa	12 (13,8%)	0 (0%)	2 (7,7%)	0,672
Colecistectomía	15 (17,2%)	0 (0%)	4 (15,4%)	0,077

4.1.2.2 Características radiológicas preoperatorias.

En la mayoría de los pacientes (96,2%) se realizó una TC en el estudio preoperatorio. Se encontraron datos radiológicos de invasión vascular en 12 pacientes, perteneciendo 10 de ellos al grupo A; sin embargo, las diferencias no fueron significativas.

En cuanto al tamaño máximo del tumor, el diámetro mediano de los tres grupos fue de 2 cm (0-7), no existiendo diferencias significativas entre los tres grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en relación a la mediana del tamaño de la vía biliar en los grupos, que fue cercano a 1 cm en los tres.

En referencia al tamaño del Wirsung, llama la atención que los diámetros más pequeños se encontraron en los grupos B y C, siendo la mediana en estos grupos de 3 mm; mientras que en el grupo A la mediana fue de 5 mm. Esta diferencia sí resultó estadísticamente significativa ($p=0,001$) (Tabla 21).

Tabla 21. Hallazgos radiológicos preoperatorios.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
TC	83 (95,4%)	19 (95%)	26 (100%)	0,530
RM	49 (56,3%)	11 (55%)	22 (84,6%)	0,027
Invasión vascular	10 (11,5%)	1 (5%)	1 (3,8%)	0,698
Tamaño máx tumor	2,25 (0-7)	1,35 (0,9 –1,8)	2,1 (0-4)	0,435
Diámetro VB (cm)	1,05 (0,2-2,4)	1 (0,2-2)	1,1 (0,4-2,5)	0,674
Diámetro Wirsung (mm)	5 (2-17)	3 (2-14)	3 (2-8)	0,001

4.1.2.3 Procedimientos realizados previos a la cirugía.

En 57 (42,8%) pacientes de la muestra se llevó a cabo una CPRE previa a la cirugía. La necesidad de CTPH fue menos frecuente, realizándose tan sólo en 13 (9,8%) pacientes de la muestra. Aunque no se demostraron diferencias significativas, casi en la mitad de los pacientes del grupo C se colocó algún tipo de prótesis previa a la intervención.

Se llevó a cabo una biopsia previa en casi el 55% de los pacientes de la muestra, con una distribución similar en los tres grupos. La realización de citología previa a la intervención fue mucho menos frecuente (15%) (Tabla 22).

Tabla 22. Procedimientos realizados previos a la cirugía.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
CPRE	37 (42,5%)	8 (40%)	12 (48%)	0,846
CTPH	7 (8%)	2 (10%)	4 (15,4%)	0,542
Prótesis				
Metálica	13 (14,9%)	1 (5%)	4 (15,2 %)	
Plástica	15 (17,2%)	4 (20%)	6 (23,1%)	
I-E	2 (2,3%)	3 (15%)	2 (7,7%)	0,281
Eco-endoscopia	46 (52,9%)	10 (50%)	15 (57,7%)	0,863
Biopsia	45 (51,7%)	12 (60%)	16 (61,5%)	0,639
Citología	11 (12,6%)	4 (20%)	5 (19,2%)	0,567

4.1.2.4 Tratamiento oncológico previo.

En cuanto al tratamiento neoadyuvante, la quimioterapia neoadyuvante sólo la recibieron 8 (6%) pacientes de la muestra, de los cuales 7 pertenecieron al grupo A. En cuanto a la radioterapia sólo 2 pacientes de la muestra, pertenecientes ambos al grupo A, recibieron radiación previa a la cirugía (Tabla 23).

Tabla 23. Tratamiento oncológico previo.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
QT neoadyuvante	7 (8%)	0	1 (3,8%)	0,345
RT neoadyuvante	2 (2,3%)	0	0	0,585

4.1.2.5 Valores analíticos preoperatorios.

Se obtuvieron datos de la mediana de los valores analíticos preoperatorios en cada uno de los tres grupos. Así, se registraron los valores de las siguientes variables: hemoglobina, recuento plaquetario, INR, glucemia, creatinina, sodio albúmina y perfil hepático (Tabla 24).

Tabla 24. Valores analíticos preoperatorios.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Hb (g/dl)	13,4 (10,3-16)	13,2 (12,7-13,7)	12,9 (10,2-15,2)	0,884
VCM (fL)	90 (77-97)	94 (88-100)	94 (87-99)	0,213
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	266 (155-487)	227 (215-239)	242 (139-342)	0,724
INR	0,99 (0,7-1,47)	1 (0,93-1,09)	0,98 (0,94-1,14)	0,628
Glucosa (mg/dl)	107 (56-194)	94 (91-97)	110 (81-211)	0,465
Creatinina (mg/dl)	0,79 (0,38-2,15)	0,76 (0,7-0,88)	0,58 (0,48-0,82)	0,895
Na (mEq/l)	140 (127-144)	143 (142-145)	143 (136-145)	0,025
Albumina (g/dl)	3,9 (2,6-5,5)	3,75 (3,2-4,3)	4 (2,8-4,5)	0,342
GOT (UI/l)	64 (14-361)	21 (14-28)	40 (17-235)	0,364
GPT (UI/l)	85 (8-871)	77 (15-144)	31 (14-688)	0,863
GGT (UI/l)	67 (10-677)	13 (10-21)	35 (16-260)	0,794
FA (UI/l)	211 (42-891)	169 (66-272)	71 (48-863)	0,998
Bilirrubina (mg/dl)	3 (0,2-24,2)	1,1 (0,6-2,1)	1 (0,2-16)	0,153

No hubo diferencias significativas, al comparar los resultados de los valores analíticos seleccionados entre los tres grupos del estudio (Tabla 24).

4.1.2.6 Marcadores tumorales y MELD Na.

Se realizó la mediana de los valores de Ca 19.9 y CEA al diagnóstico de la enfermedad, no encontrándose diferencias significativas al comparar los grupos del estudio. De la misma manera, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la mediana de MELD Na entre los grupos del estudio (Tabla 25).

Tabla 25. Marcadores tumorales y MELD Na.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Ca 19.9	23 (0-13950)	77,5 (0,8-154)	0,6 (0-188)	0,601
CEA	2,9 (0-16,8)	7,7 (3,5-12)	0,9 (0-8,8)	0,408
MELD Na	13 (4-22)	8 (6-12)	9 (6-17)	0,652

4.1.3 FACTORES INTRAOPERATORIOS.

4.1.3.1 Tiempo quirúrgico y transfusión de hemoderivados.

No se detectaron diferencias significativas en cuanto al tiempo quirúrgico entre los tres grupos, siendo la mediana en horas de la muestra de 6 horas. Entre un 12-15% de los pacientes de la muestra requirieron transfusión de hemoderivados, sin demostrarse diferencias significativas entre los tres grupos (Tabla 26).

Tabla 26. Tiempo quirúrgico y transfusión de hemoderivados.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Tiempo qx (horas)	7 (4-8)	5,5 (5-6)	6 (5-7)	0,824
Transfusión HD	11 (12,6%)	3 (15%)	3 (12%)	0,827

4.1.3.2 Técnica quirúrgica.

La mayor atención de los aspectos de la técnica quirúrgica se centró en lo referente a la anastomosis pancreatoyeyunal. Pudimos observar que, de los 133 pacientes de la muestra, se usó un tutor externo pancreático en 69 (51,9%) pacientes. De esos 69 pacientes tan solo el 17% tuvieron una fístula pancreática clínicamente significativa (grado B-C). En 29 (21,8%) pacientes se usó un tutor interno para la realización de la anastomosis. De éstos, el 45% presentaron una fístula pancreática clínicamente significativa. En 35 (26,3%) pacientes no se usó ningún tipo de tutorización de la anastomosis pancreatoyeyunal. De éstos, el 15% presentaron una fístula pancreática grado B-C. Las diferencias entre los tres grupos no alcanzaron la significación estadística, pero sí tendencia ($p=0,094$).

Solo en 5 de los pacientes de la muestra se llevó a cabo una pancreatogastrostomía, sin objetivarse diferencias significativas entre los tres grupos del estudio. En el resto de los pacientes del estudio, la reconstrucción pancreática se llevó a cabo mediante una pancreatoyeyunostomía. Para dicha reconstrucción se usaron 2 tipos de técnicas. En 108 (81,2 %) pacientes del estudio se usó la técnica ductomucosa clásica. El 75,1% de estos pacientes no presentaron fístula o presentaron fístula A; mientras que el otro 25% de los pacientes presentaron fístula grado B o C. La técnica de anastomosis tipo Blumgart se llevó a cabo en 20 de los pacientes del estudio. El 75% de estos pacientes no presentaron fístula o presentaron una fístula grado A, y el otro 25% presentaron una fístula grado B o C. Tampoco se mostraron diferencias significativas en relación al tipo de técnica de pancreatoyeyunostomía.

Se realizó preservación pilórica en 68 (51,1%) pacientes de la muestra, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos ($p=0,194$) (Tabla 27).

Tabla 27. Técnica quirúrgica.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Preservación pilórica	49 (56,3%)	7 (35%)	12 (46,2%)	0,194
Tutorización:				
TE	42 (48,3%)	15 (75%)	12 (46,2%)	
TI	18 (20,7%)	2 (10%)	9 (34,6%)	
NT	27 (31%)	3 (15%)	5 (19,2%)	0,094
Pancreatogastro	2 (2,3%)	0	3 (11,5%)	0,188
PY ductomucosa clásica	75 (86,2%)	15 (75%)	18 (69,3%)	0,392
PY ductomucosa Blumgart	10 (11,5%)	5 (25%)	5 (19,2%)	0,430
Drenajes				
JP	28 (32,2%)	3 (15%)	5 (19,2%)	
Penrose	59 (67,8%)	17 (85%)	18 (69,2%)	0,164

4.1.3.3 Consistencia de la glándula pancreática.

Del total de los pacientes de la muestra, 68 (51,1%) pacientes presentaban una textura de la glándula pancreática clasificada como dura. Casi el 80% de estos pacientes no presentaron ningún tipo de fístula. Un total de 14 (10.5%) pacientes tenían una consistencia blanda, presentando el 71,4% algún tipo de fístula. Las diferencias en cuanto a la consistencia pancreática entre los tres grupos fueron estadísticamente significativas (Tabla 28).

Tabla 28. Consistencia de la glándula pancreática.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Duro	54 (62,1%)	4 (20%)	10 (38,5%)	
Blando	4 (4,6%)	7 (35%)	3 (11,5%)	
Normal	29 (33,3%)	9 (45%)	13 (50%)	0,000

4.1.3.4 Grado de resección.

De todos los pacientes de la muestra, se consiguió un grado de resección R0 en 92 (69%) pacientes, sin haber diferencias significativas entre los tres grupos. La distribución entre los tres grupos del borde afecto en los pacientes en los que se obtuvo un grado de resección R1 no mostró diferencias significativas (Tabla 29).

Tabla 29. Grado de resección y margen afecto en caso de R1.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
R0	58 (66,7%)	16 (80%)	18 (69,2%)	0,490
Localización R1:	29 (33%)	4 (20%)	8 (30,8%)	
Vascular	12 (41,4%)	2 (50%)	3 (37,5%)	
Borde posterior	10 (34,5%)	1 (25%)	3 (37,5%)	
Vascular y posterior	7 (24,1%)	1 (25%)	2 (25%)	
Borde resección	0	0	0	0,554

4.1.3.5 Tamaño intraoperatorio de conducto de Wirsung.

Los pacientes del grupo A presentaron una mediana del conducto de Wirsung de 5 mm (2-17), mayor que la mediana de los grupos B y C. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa (Tabla 30).

Tabla 30. Medición del tamaño intraoperatorio del conducto de Wirsung.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Tamaño	5 (2-17)	3 (2-14)	3 (2-8)	0,001
Wirsung >3 mm	62 (72,9%)	7 (26,9%)	5 (27,8%)	0,000

4.1.4 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO.

4.1.4.1 Estirpe tumoral.

La estirpe tumoral predominante en los pacientes de la muestra fue el adenocarcinoma presente en 90 (67,7%) pacientes. El 6% de los pacientes tuvieron un tumor neuroendocrino y un 7,5% colangiocarcinoma.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la estirpe tumoral entre los tres grupos (Tabla 31).

Tabla 31. Estirpe tumoral.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Adenocarcinoma	62 (71,3%)	14 (70%)	14 (53,8%)	0,398
Neuroendocrino	4 (4,6%)	2 (10%)	2 (7,7%)	
Colangiocarcinoma	4 (4,6%)	2 (10%)	4 (15,4%)	
Otros	17 (19,5%)	2 (10%)	6 (23,1%)	

4.1.4.2 Localización del tumor.

La localización tumoral más frecuente fue la cabeza del páncreas en los tres grupos. Las diferencias en la distribución de la localización tumoral en los tres grupos no fueron estadísticamente significativas (Tabla 32).

Tabla 32. Localización tumoral.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Cabeza páncreas	73 (83,9%)	14 (70%)	18 (69,2%)	0,291
Ampolla de Váter	12 (13,8%)	4 (20%)	4 (15,4%)	
Colédoco	2 (2,3%)	2 (10%)	4 (15,4%)	

4.1.4.3 Citología intraoperatoria y grado de diferenciación.

Solo se llevó a cabo un estudio citológico intraoperatorio en 28 (21%) pacientes de la muestra. La distribución del grado de diferenciación tumoral no mostró diferencias significativas entre los grupos. Se encontraron datos histológicos de pancreatitis crónica en un 35-36% de los pacientes del grupo A y del grupo B, mientras que en el grupo C sólo lo presentaron el 11,5%. Estas diferencias presentaron tendencia a la significación estadística (Tabla 33).

Tabla 33. Citología intraoperatoria, grado de diferenciación y pancreatitis crónica.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Citología iop.	25 (28,7%)	1 (5%)	2 (7,7%)	0,830
Grado de dif.				
-Bien	18 (20,7%)	3 (15%)	8 (30,8%)	0,867
-Moderado	33 (37,9%)	7 (35%)	7 (26,9%)	
-Pobre	14 (16,1%)	4 (20%)	4 (15,4%)	
-No valorable	22 (25,3%)	6 (30%)	7 (26,9%)	
Pancreat. crón.	31(36%)	7(35%)	3(11,5%)	0,056

4.1.4.4 Tamaño del tumor.

De los pacientes del grupo A, el 40,2% de los pacientes presentaron un tamaño tumoral mayor de 4 cm, el 20,7% tenían un tumor mayor de 2 cm, pero menor de 4 cm y el 18,4% presentaron un tumor menor de 2 cm. De los pacientes del grupo B, el 10% presentaban un tumor que infiltraba el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior. El 46,1% de los pacientes del grupo C tenían un tumor mayor de 4 cm. Las diferencias de tamaño tumoral no tuvieron una distribución significativa entre los grupos.

Tabla 34. Tamaño del tumor.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
In situ	4 (4,6%)	0	0	
< 2cm	16 (18,4%)	3 (15%)	2 (7,7%)	
>2cm – 4 cm	18 (20,7%)	6 (30%)	8 (30,8%)	
> 4cm	35 (40,2%)	5 (25%)	12 (46,1%)	
TC o AMS	5 (5,7%)	2 (10%)	0	0,511

4.1.4.5 Número de ganglios.

El 55% de los pacientes de los tres grupos presentaron ganglios positivos. El número mediano de ganglios extraídos en los pacientes de la muestra fue de 14. No hubo diferencias significativas en cuanto al número de ganglios entre los pacientes de los tres grupos (Tabla 35).

Tabla 35. Número de ganglios con invasión tumoral.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
N +	48 (55,2%)	11 (55%)	14 (53,8%)	0,854
Nº ganglios	11 (6-33)	20 (10-26)	13 (5-22)	0,804
Nº ganglios +	3(1-11)	2 (1-14)	4 (1-8)	0,314

4.1.4.6 Invasión vascular y nerviosa.

En el grupo C 11 (42,3%) pacientes presentaron algún tipo de invasión micro o macrovascular y otros 11 (42,3%) presentaron invasión nerviosa.

De los pacientes del grupo B la mitad presentaron invasión nerviosa. Solo 1 de los pacientes tuvo invasión macrovascular. De los pacientes del grupo A 29 (33,3%) presentaron invasión microvascular y 39 (44,8%) invasión nerviosa (Tabla 36).

Tabla 36. Invasión tumoral vascular y nerviosa.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Macrovascular	16 (18,4%)	1 (5%)	2 (7,8%)	0,164
Microvascular	29 (33,3%)	5 (25%)	9 (34,6%)	0,593
Nerviosa	39 (44,8%)	10 (50%)	11 (42,3%)	0,663

4.1.4.7 Estadío tumoral.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución del estadio tumoral entre los tres grupos del estudio (Tabla 37).

Tabla 37. Estadío tumoral.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
IA	8 (8,9%)	4 (25%)	2 (7,7%)	
IB	7 (8,6%)	0	4 (15,4%)	
IIA	11 (13,6%)	1 (6,2%)	3 (11,5%)	
IIB	35 (43,2%)	7 (43,8%)	12 (46,2%)	
III	7 (8,6%)	3 (18,8%)	0	
IV	2 (2,5%)	1 (6,2%)	2 (7,7%)	
* Patología benigna	11 (13,6%)	0	3 (11,5%)	0,274

4.1.5 MORBILIDAD POSOPERATORIA.

4.1.5.1 Complicaciones según clasificación de Dindo-Clavien.

El mayor índice de complicaciones, así como aquellas de mayor gravedad pertenecieron al grupo C del estudio. Las diferencias en la distribución de éstas fueron estadísticamente significativas (Tabla 38).

Tabla 38. Complicaciones según clasificación Dindo-Clavien.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Sin complicación	25 (28,7%)	2 (10%)	0	0,000
I	14 (16,1%)	0	1 (3,8%)	
II	38 (43,7%)	15 (75%)	12 (46,1%)	
IIIa	0	0	5 (19,2%)	
IIIb	7 (8%)	3 (15%)	3 (11,5%)	
IV	0	0	2 (7,6%)	
V	3 (3,4%)	0	3 (11,5%)	

4.1.5.2 Fístula biliar.

En 13 (10,5%) pacientes de la muestra se presentó algún tipo de fístula biliar. De éstos, el 57% presentaron una fístula pancreática B o C concomitante. Las diferencias de aparición de fístula biliar entre los tres grupos del estudio fueron estadísticamente significativas ($p=0,003$) (Tabla 39).

Tabla 39. Fístula biliar.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
FB grado A	2 (2,3%)	1 (5%)	1 (3,8%)	0,003
FB grado B	2 (2,3%)	0	2 (7,7%)	
FB grado C	1 (1,1%)	0	4 (19,2%)	

4.1.5.3 RVG y HPO.

De los pacientes del grupo C, 22 (84,6%) presentaron algún tipo de retraso del vaciamiento gástrico. El 50% de los pacientes del grupo B y el 70,1% de los del grupo A, no presentaron retraso del vaciamiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,000$).

El 27% de los pacientes del grupo C presentaron algún grado de hemorragia posoperatoria. Sin embargo, de los pacientes del grupo A y del grupo B, sólo un 7 y un 1 % respectivamente. Estos resultados no alcanzaron la significación estadística, pero sí tendencia ($p=0,056$) (Tabla 40).

Tabla 40. Aparición de RVG y HPO.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
RVG				
-Grado A	11 (12,6%)	6 (30%)	9 (34,6%)	
-Grado B	15 (17,2%)	2 (10%)	8 (30,8%)	
-Grado C	0 (0%)	2 (10%)	5 (19,2%)	
-No RVG	61 (70,1%)	10 (50%)	4 (5,4%)	0,000
HPO				
-Grado A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
-Grado B	4 (4,6%)	1 (5%)	3 (11,5%)	
-Grado C	3 (3,4%)	0 (0%)	4 (15,4%)	
-No HPO	80 (92%)	19 (95%)	19 (73%)	0,056

4.1.5.4 Otras complicaciones.

También se estudió la aparición de otras complicaciones cardiovasculares como la trombosis venosa, el TEP o los accidentes cerebrovasculares; sin observarse diferencias significativas en su aparición entre los tres grupos del estudio. En cuanto a la infección de la herida quirúrgica, 5 (19,2%) pacientes del grupo C la presentaron, frente a tan solo 7 (8,1%) pacientes del grupo A y un 0% de los

pacientes del grupo B. Pese a la notable diferencia de tasas entre los grupos, no alcanzaron la significación estadística (Tabla 41).

Tabla 41. Otras complicaciones del posoperatorio.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Infección herida qx	7 (8,1%)	0	5 (19,2%)	0,070
Trombosis venosa	5 (6,2%)	1 (5%)	3 (11,5%)	0,817
TEP	2 (2,3%)	1 (5%)	0	0,770
ACV	4 (4,6%)	0	1 (3,8%)	0,581

4.1.5.5 Estancia en UCI y estancia hospitalaria.

La mediana en días de estancia en UCI en los tres grupos fue de 2 días, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Sin embargo, si hubo diferencias significativas en cuanto a la estancia hospitalaria (expresada en días), siendo la más alta con 33 días de mediana la estancia del grupo C.

Tabla 42. Estancia en UCI y estancia hospitalaria.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Estancia UCI	2 (1-15)	2,5 (2-3)	2 (1-18)	0,096
Estancia Hosp	20 (7-40)	20 (15-25)	33 (16-45)	0,002

4.1.5.6 Reintervención.

La necesidad de reintervención fue significativamente mayor en los pacientes del grupo C, precisándola 9 (34,6%) de los pacientes de este grupo.

Tabla 43. Necesidad de reintervención.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Reintervención	9 (10,3%)	3 (15%)	9 (34,6%)	0,012

4.1.5.7 Morbilidad y mortalidad en los primeros 90 días.

Pese a que la incidencia de mortalidad fue mayor en el grupo C, las diferencias no alcanzaron la significación estadística (Tabla 44).

Tabla 44. Morbilidad y mortalidad en los primeros 90 días.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Morbilidad	57 (65,5%)	19 (95%)	23 (88,5%)	0,034
Mortalidad	3 (3,4%)	0 (0%)	3 (11,5%)	0,260

4.1.5.8 Insuficiencia endocrina y exocrina *de novo*.

De los pacientes de la muestra 17 (12,8%) presentaron insuficiencia endocrina en el seguimiento y 36 (27,1%) presentaron insuficiencia exocrina. No se encontraron diferencias significativas en la aparición de ninguna de estas dos insuficiencias entre los grupos del estudio.

Tabla 45. Insuficiencia endocrina y exocrina *de novo* en el seguimiento.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Insuf End	13 (14,9%)	2 (10%)	2 (7,7%)	0,123
Insuf Exo	23 (26,3%)	6 (30%)	7 (26,9%)	0,838

4.1.5.9 Recidiva en el seguimiento.

No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de recidiva entre los pacientes de los tres grupos del estudio (Tabla 46).

Tabla 46. Recidiva tumoral en el seguimiento.

	Grupo A (n=87)	Grupo B (n=20)	Grupo C (n=26)	P
Recidiva	54 (62,1%)	6 (30%)	14 (53,8%)	0,219

4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

4.2.1 ANÁLISIS MULTIVARIANTE A EN BASE A LA PRESENCIA DE FÍSTULA (SI VS NO).

Tabla 47. Distribución de los grupos de estudio en función de la presencia de fístula.

FÍSTULA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NO	87	65,41%
SI (A+B+C)	46	34,59%

Inicialmente se ha llevado a cabo un estudio basado en regresiones logísticas univariantes de los siguientes factores:

4.2.1.1 Factores preoperatorios.

El calibre del Wirsung dilatado según las pruebas radiológicas preoperatorias, demostró ser un factor protector de la presencia de fístula (OR 0,313 con IC 0,313-0,712) con un resultado estadísticamente significativo (Tabla 48).

Tabla 48. Variables preoperatorias.

	OR	IC 95%	P
Wirsung dilatado Vs normal	0,313	0,313-0,712	0,005
Calibre vía biliar (mm)	0,913	0,485-1,721	0,779
Prótesis biliar previa (Si Vs No)	1,337	0,641-2,788	0,438
MELD Na	0,957	0,884-1,036	0,276

El calibre de la vía biliar según las pruebas radiológicas no presenta influencia según nuestro estudio en la presencia de fístula pancreática ($p=0,779$). Del mismo modo, la colocación de prótesis biliar previa tampoco influye en la aparición de fístula pancreática ($p=0,438$). De la misma manera, el MELD Na no presentó influencia estadísticamente significativa en la aparición de fístula pancreática (Tabla 48).

4.2.1.2 Factores intraoperatorios.

En cuanto al estudio de los factores intraoperatorios, encontramos que el calibre del Wirsung mayor de 3 mm (OR 0,712 con IC 0,587-0,685) y la consistencia dura de la glándula pancreática (OR 0,303 con IC 0,131-0,704) fueron los únicos factores con significación estadística que se pudieron considerar protectores para la aparición de fístula pancreática (Tabla 49).

Tabla 49. Variables intraoperatorias.

	OR	IC 95%	P
Anastomosis PY (clásica vs Blumgart)	0,530	0,172-1,633	0,269
Calibre Wirsung intraoperatorio (en mm)	0,712	0,587-0,685	0,006
Wirsung >3mm vs Wirsung <3mm	0,139	0,061-0,315	0,001
Consistencia páncreas blando vs normal	2,381	0,628-9,030	0,202
Consistencia páncreas duro vs normal	0,303	0,131-0,704	0,005
Preservación pilórica Si vs No	0,546	0,265-1,126	0,101
Tutor pancreático externo vs No tutor	2,571	0,986-6,709	0,053
Tutor pancreático interno vs No tutor	2,357	0,769-7,222	0,133

El resto de las variables intraoperatorios objeto de este estudio, no han mostrado significación estadística como factores de riesgo o protectores de la aparición de fístula.

Al realizar el modelo multivariable, muchos de los factores con significación estadística del análisis univariante perdieron su significación, quedando como factor a destacar el hecho de presentar un calibre de Wirsung dilatado como factor protector (OR 0,306 con IC 0,117-0,799) de la aparición de fístula pancreática (Tabla 50).

Tabla 50. Modelo multivariable en base a la presencia de fístula pancreática.

	OR	IC	P
Wirsung dilatado (3 o más mm)	0,306	0,117-0,799	0,015

4.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN BASE A LA PRESENCIA DE FÍSTULA B O C.

Basándonos en la presencia de fístula grado B o C obtuvimos la siguiente

distribución:

Tabla 51. Distribución de los grupos de estudio en función de la presencia de fístula BC.

FÍSTULA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NO + A	107	80,4%
B + C	26	19,6%

4.2.2.1 Factores preoperatorios.

De las variables preoperatorias analizadas, no se objetivó ningún impacto estadísticamente significativo sobre la aparición de fístula pancreática B o C (Tabla 52).

Tabla 52. Variables preoperatorias.

	OR	IC	P
Wirsung dilatado Vs normal	0,521	0,187-1,448	0,211
Calibre vía biliar (mm)	1,048	0,511-2,146	0,899
Prótesis biliar previa (Si Vs No)	1,332	0,556-2,188	0,520
MELD Na	0,967	0,879-1,063	0,486

4.2.2.2 Factores intraoperatorios.

El calibre del Wirsung (en mm) y la variable categorizada derivada de la anterior, considerando el grupo de pacientes con un calibre del Wirsung > 3 mm, constituyeron los únicos factores que mostraron una relación estadísticamente significativa con la aparición de fístula BC. De manera que por cada mm que aumenta el calibre del Wirsung el riesgo de presentar fístula B o C es aproximadamente un 29% menor (OR 0,711 con IC 0,552-0,917). Al categorizar esa variable tenemos que los pacientes con Wirsung > 3 mm tienen un 80% (OR 0,198 con IC 0,076-0,515) de riesgo menor de presentar una fístula grado B o C. El resto de variables analizadas no mostraron correlación significativa (Tabla 53).

Tabla 53. Variables intraoperatorias.

	OR	IC	P
Anastomosis PY (clásica vs Blumgart)	0,905	0,231-3,553	0,886
Calibre Wirsung intraoperatorio (en mm)	0,711	0,552-0,917	0,008
Wirsung >3mm vs Wirsung <3mm	0,198	0,076-0,515	0,009
Consistencia páncreas blando vs normal	0,508	0,098-2,639	0,420
Consistencia páncreas duro vs normal	0,470	0,185-1,193	0,112
Preservación pilórica Si vs No	0,781	0,331-1,843	0,572
Tutor pancreático externo vs No tutor	1,200	0,386-3,732	0,752
Tutor pancreático interno vs No tutor	2,610	0,761-8,954	0,127

A raíz de los resultados obtenidos se ha creado un modelo de regresión logística multivariante ajustado que mostró los siguientes resultados:

Tabla 54. Modelo multivariable en base a presencia de fístula pancreática BC.

	OR	IC	P
Calibre Wirsung intraoperatorio (en mm)	0,754	0,579-0,982	0,036

Al crear el modelo multivariable a partir de las regresiones univariantes previamente analizadas, vimos que algunos de los factores perdían significación manteniéndose únicamente la relación con el calibre del conducto de Wirsung (Tabla 54).

4.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

4.3.1.1 Edad y sexo.

La edad no supuso un factor influyente en la supervivencia global. El sexo femenino se mostró como un factor favorecedor de la supervivencia global (HR 0,578 con IC 0,323-1,035) con tendencia a la significación estadística sin llegar a alcanzarla por completo ($p=0,065$) (Tabla 55).

Tabla 55. Influencia de edad y sexo en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Edad	1,014	0,992-1,038	0,218
Sexo femenino	0,578	0,323-1,035	0,065

4.3.1.2 Hábitos tóxicos.

Ni el tabaco ni el alcohol mostraron influencia estadísticamente significativa sobre la supervivencia global (Tabla 56).

Tabla 56. Influencia de tabaco y alcohol en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Exfumador	1,437	0,663-3,117	0,358
Fumador	1,694	0,910-3,152	0,096
Exbebedor	1,014	0,361-2,852	0,978
Bebedor	1,203	0,581-2,491	0,619

4.3.1.3 DM, HTA, IMC y MELD Na.

La presencia de DM o HTA no mostró una influencia significativa en la supervivencia global. Sin embargo, el valor del MELD Na si se mostró como un factor de mal pronóstico en cuanto a los resultados de supervivencia global (HR 1,090 con IC 1,037-1,146) (Tabla 57).

Tabla 57. Influencia de DM, HTA, IMC y MELD Na en la supervivencia global.

	HR	IC	P
DM	1,023	0,558-1,875	0,941
HTA	1,436	0,823-2,503	0,202
IMC	1	0,888-1,125	0,993
MELD Na	1,090	1,037-1,146	0,008

4.3.1.4 Riesgo ASA.

Como era de esperar, la clasificación ASA como ASA IV supuso un factor pronóstico negativo considerable y estadísticamente significativo ($p=0,031$) en la supervivencia global de los pacientes (HR 6,164 con IC 1,173-32,395) (Tabla 58).

Tabla 58. Influencia del ASA en la supervivencia global.

	HR	IC	P
ASA II	1,714	0,390-7,533	0,475
ASA III	3,794	0,890-16,16	0,071
ASA IV	6,164	1,173-32,395	0,031

4.3.2 FACTORES PREOPERATORIOS.

4.3.2.1 Sintomatología presente al diagnóstico.

La presencia de ictericia al diagnóstico constituyó un factor de mal pronóstico (HR 1,924 con IC 1,044-3,546) en cuanto a términos de supervivencia global. El resto de datos clínicos al diagnóstico (dolor, pérdida de peso...) no parece que presenten influencia significativa sobre la supervivencia global (Tabla 59).

Tabla 59. Influencia de la sintomatología al diagnóstico en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Ictericia	1,924	1,044-3,546	0,035
Dolor	1,365	0,787-2,367	0,267
Pérdida de peso	0,997	0,562-1,767	0,991
Obstrucción intestinal	2,003	0,264-15,204	0,501
Hemorragia digestiva	3,283	0,412-26,170	0,261
Hallazgo incidental	0,571	0,286-1,138	0,113

En cuanto a la presencia de sintomatología biliopancreática, los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 60.

Tabla 60. Influencia de sintomatología biliopancreática en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Pancreatitis	0,386	0,151-0,986	0,046
Colangitis	1,332	0,599-2,958	0,481
Colecistectomía	1,047	0,471-2,331	0,909

La presencia de datos clínicos al diagnóstico de pancreatitis parece tener una influencia positiva con significación estadística ($p=0,046$) sobre la supervivencia global.

4.3.2.2 Hallazgos radiológicos.

Ninguno de los hallazgos radiológicos estudiados presentó influencia sobre la supervivencia global de los pacientes del estudio (Tabla 61).

Tabla 61. Influencia de los hallazgos radiológicos en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Invasión vascular radiológica	0,735	0,228-2,370	0,606
Calibre vía biliar radiológica	0,773	0,490-1,220	0,268
Calibre Wirsung radiológico	0,639	0,353-1,157	0,139

4.3.2.3 Realización de procedimientos previos a la cirugía.

La realización de procedimientos previos tales como CPRE, CTPH, eco-endoscopia o colocación de prótesis previa no presentaron influencia pronóstica en la supervivencia global de los pacientes del estudio (Tabla 62).

Tabla 62. Influencia de procedimientos previos realizados en la supervivencia global.

	HR	IC	P
CPRE	1,313	0,757-2,279	0,332
CTPH	1,646	0,649-4,173	0,293
Eco-endoscopia	0,719	0,412-1,235	0,244
Prótesis previa:			
• Catéter I-E	2,731	0,630-11,835	0,179
• Prótesis metálica	1,716	0,744-3,959	0,205
• Prótesis plástica	1,288	0,669-2,480	0,449

4.3.2.4 Tratamiento neoadyuvante.

La realización de un tratamiento neoadyuvante tanto radio como quimioterápico no mostró influencia pronóstica significativa sobre la supervivencia global (Tabla 63).

Tabla 63. Influencia del tratamiento neoadyuvante en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Quimioterapia neoadyuvante	0,743	0,180-3,061	0,681
Radioterapia neoadyuvante	0,769	0,106-5,586	0,795

4.3.2.5 Marcadores tumorales.

Los resultados del Ca 19.9 en el momento del diagnóstico constituyeron un factor de mal pronóstico sobre la supervivencia global (HR 1,5 con IC 1,251-1,753). Estos resultados resultaron estadísticamente significativos ($p=0,035$). El CEA no ha mostrado influencia sobre la supervivencia global de los pacientes de nuestro estudio (Tabla 64).

Tabla 64. Influencia de los marcadores tumorales en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Ca 19.9	1,5	1,251-1,753	0,035
CEA	1,002	0,999-1,004	0,143

4.3.3 FACTORES INTRAOPERATORIOS.

4.3.3.1 Tiempo quirúrgico y necesidad de transfusión.

La necesidad de transfusión supuso un factor de mal pronóstico (HR 3,549 con IC 1,876-6,714) en los resultados en base a la supervivencia global. El tiempo quirúrgico no mostró influencia estadísticamente significativa (Tabla 65).

Tabla 65. Influencia del tiempo quirúrgico y la necesidad de transfusión en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Tiempo quirúrgico	1,039	0,932-1,158	0,492
Transfusión	3,549	1,876-6,714	0,001

4.3.3.2 Datos en relación a la técnica quirúrgica.

Ninguno de los factores analizados en relación a la técnica quirúrgica mostró influencia significativa en la supervivencia global de los pacientes del estudio (Tabla 66).

Tabla 66. Influencia de la técnica quirúrgica en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Preservación pilórica	0,695	0,398-1,216	0,202
Uso de tutor pancreático:			
• Externo	0,797	0,412-1,541	0,500
• Interno	0,956	0,477-1,915	0,898
Anastomosis PY tipo Blumgart	0,463	0,063-3,416	0,450

4.3.3.3 Consistencia del páncreas y tamaño Wirsung intraoperatorio.

Aunque estas dos variables sí han mostrado algún tipo de relación con la aparición de fístula pancreática; a la hora de valorar su influencia en la supervivencia global del estudio no hemos obtenido resultados con significación estadística (Tabla 67).

Tabla 67. Influencia de la consistencia del páncreas y el tamaño del Wirsung en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Consistencia páncreas:			
• Blando	0,282	0,038-2,094	0,215
• Duro	0,956	0,541-1,691	0,878
Tamaño mm Wirsung intraoperatorio	1,005	0,924-1,093	0,915

4.3.3.4 Grado de resección y localización del tumor.

El grado de resección tumoral no presentó influencia pronóstica sobre la supervivencia global. Los pacientes con patología asentada en el duodeno presentaron peor pronóstico (HR 18,610 con IC 3,841-90,172) en cuanto a los datos de supervivencia global obtenidos, con resultados estadísticamente significativos (p=0,003) (Tabla 68).

Tabla 68. Influencia del grado de resección y localización tumoral en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Resección R1	1,541	0,836-2,841	0,165
Localización del tumor:			
• Ampuloma (vs cabeza)	1,380	0,644-2,958	0,407
• Colédoco (vs cabeza)	2,206	0,516-9,424	0,285
• Duodeno (vs cabeza)	18,610	3,841-90,172	0,003

4.3.4 DATOS HISTOPATOLÓGICOS.

El grado de diferenciación tumoral presentó influencia pronóstica sobre la supervivencia global, concretamente los pacientes con más bajo grado de diferenciación (HR 2,910 con IC 1,142-7,416) presentaron peor pronóstico.

Tanto la positividad de la N, como el número de ganglios positivos obtenidos mostraron una influencia negativa sobre la supervivencia global, con resultados estadísticamente significativos.

Los resultados obtenidos en cuanto a la invasión microvascular no mostraron influencia significativa sobre la supervivencia global. La invasión neural si mostró influencia pronóstica negativa (HR 2,066) con tendencia a la significación ($p=0,054$) sobre la supervivencia global de los pacientes del estudio (Tabla 69).

Tabla 69. Influencia de los datos histopatológicos en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Estirpe tumoral:			
• Colangiocarcinoma (vs adenocarcinoma)	1,228	(0,435-3,467)	0,698
• Otros	0,084	(0,020-0,354)	0,007
Grado de diferenciación:			
• Moderadamente dif (vs bien dif)	1,813	(0,847-3,880)	0,125
• Pobrementemente dif (vs bien dif)	2,910	(1,142-7,416)	0,025
N +	2,740	(1,471-5,103)	0,001
Nº ganglios +	1,165	(1,063-1,277)	0,001
Invasión microvascular	1,365	(0,641-2,910)	0,419
Invasión nerviosa	2,066	(0,987-4,321)	0,054

4.3.5 FACTORES POSOPERATORIOS.

4.3.5.1 Complicaciones en el posoperatorio.

Ninguna de las complicaciones del posoperatorio aquí reflejadas influyó de manera estadísticamente significativa en los resultados de la supervivencia global de los pacientes del estudio (Tabla 70).

Tabla 70. Influencia de las complicaciones posoperatorias en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Fístula pancreática:			
• Fístula BC Vs No	1,114	(0,565-2,194)	0,755
• Fístula A Vs No	0,721	(0,282-1,844)	0,494
Fístula biliar	1,494	(0,591-3,778)	0,396
Retraso vaciamiento gástrico	1,262	(0,726-2,195)	0,409
Hemorragia posoperatoria	1,501	(0,675-3,339)	0,319

4.3.5.2 Tiempo de ingreso en UCI y hospitalario.

El tiempo de ingreso en UCI constituyó un factor con influencia negativa (HR 1,107 con IC 1,061-1,156) estadísticamente significativo sobre la supervivencia global. El tiempo de ingreso hospitalario no influyó en la supervivencia global (Tabla 71).

Tabla 71. Influencia del tiempo de ingreso en UCI y hospitalario en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Tiempo ingreso en UCI	1,107	1,061-1,156	0,001
Tiempo ingreso hospitalario	1,012	0,997-1,028	0,104

4.3.5.3 Factores en el seguimiento.

De las variables estudiadas en el seguimiento, se comprobó que la aparición de una recidiva o la morbilidad presentada en los primeros 90 días, tuvieron una influencia pronóstica negativa sobre la supervivencia global. Como es de esperar también se comprobó que a mayor tiempo libre de enfermedad mejora la supervivencia global (HR 0,905 con IC 0,875-0,937) (Tabla 72).

Tabla 72. Influencia de los factores en el seguimiento en la supervivencia global.

	HR	IC	P
Reintervención	1,211	0,589-2,490	0,603
Insuficiencia endocrina	0,604	0,214-1,710	0,342
Insuficiencia exocrina	0,500	0,243-1,029	0,059
Recidiva	3,817	1,981-7,354	0,001
Tiempo libre de enfermedad	0,905	0,875-0,937	0,001
Morbilidad en primeros 90 días	2,745	1,220-6,179	0,014

4.3.6 MODELO MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA.

A la hora de realizar el modelo multivariante a raíz de los modelos univariantes previamente descritos, se demostró que únicamente el tiempo libre de enfermedad y el ser mujer constituyeron los factores verdaderamente influyentes en la supervivencia global. El resto de variables analizadas perdieron significación estadística (Tabla 73).

Tabla 73. Modelo multivariante sobre la supervivencia global.

	HR	IC	P
Sexo mujer	0,412	0,207-0,822	0,011
Tiempo libre de enfermedad	0,898	0,865-0,931	0,001

4.3.7 CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.

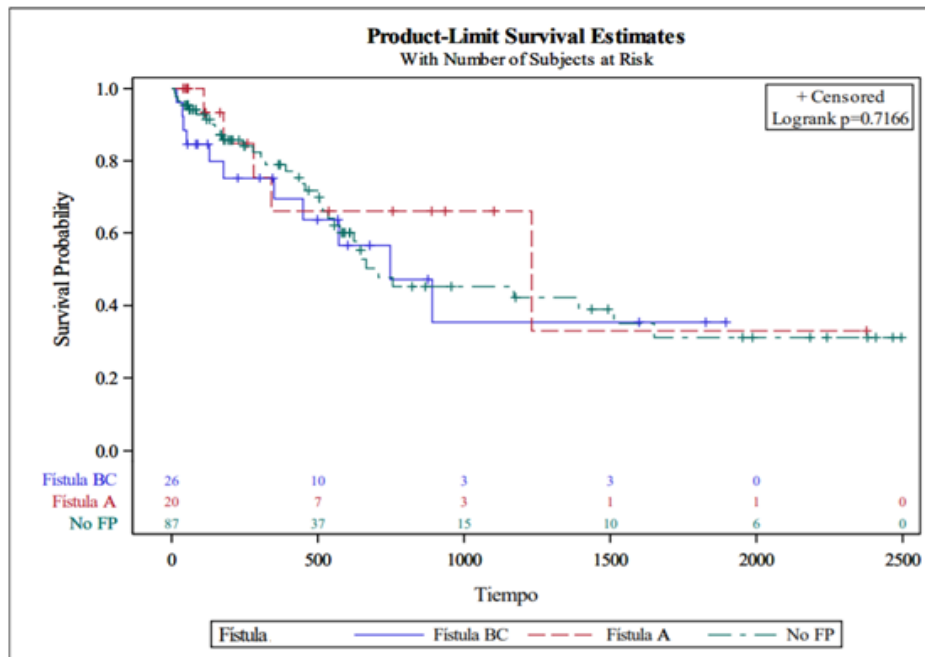


Figura 29. Curva de supervivencia global.

4.3.8 CURVA DE SUPERVIVENCIA 90 DÍAS.

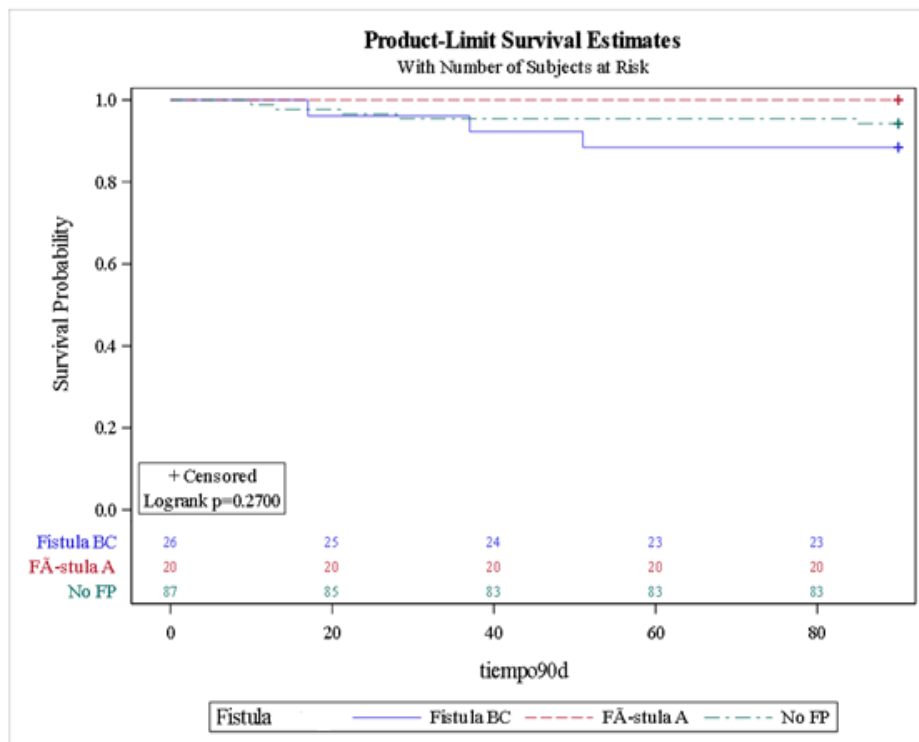


Figura 30. Curva de supervivencia a 90 días.

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La DPC constituye el tratamiento más adecuado para la mayoría de las patologías que afectan a la cabeza del páncreas y a la región periampular¹⁴⁵. A pesar de los avances en el campo oncológico, la DPC continúa siendo el único tratamiento curativo; por ello, el esfuerzo invertido en mejorar los resultados perioperatorios en el último siglo ha sido considerable.

La fístula pancreática es la complicación más temida y a pesar de los avances, la incidencia continúa siendo alta, constituyendo la principal causa de morbilidad del posoperatorio ^{146,147}. En centros de alto volumen se describen tasas de morbilidad de hasta un 40-50% y de mortalidad posoperatoria del 4% ¹⁴⁸. En nuestro estudio tenemos tasas de morbilidad de hasta el 20% (Dindo-Clavien igual o mayor a un grado III) y un 4,5% de mortalidad perioperatoria.

La mediana de edad en nuestro estudio ha sido de 71,5 años, con un aumento de la edad media con el tiempo de estudio y predominio del sexo masculino en los tres grupos de estudio (57% hombres, 43% mujeres). Estos resultados son comparables a los publicados en la literatura, como en la serie de Winter et al ⁴⁹ (1423 DPC realizadas en el Hospital de John Hopkins de Boston) con una edad media de 66 años, que se vio incrementada desde el comienzo del estudio en los años 70; o la experiencia publicada en el Hospital de Bellvitge ¹⁴⁹ con 204 casos donde el 28% de los pacientes del estudio superaban los 70 años de edad (42,9% en el nuestro), con predominancia del sexo masculino en hasta un 62%. Ninguno de los dos factores se ha visto asociados a la aparición de fístula pancreática.

En nuestra serie hasta el 24% de los pacientes eran fumadores, presentando un 17% antecedentes de enolismo. Estos resultados son también equiparables a los publicados en la literatura. Así en la serie de Winter et al ⁴⁹ hasta un 24% y un 12% de los pacientes presentaban historia de consumo de tabaco y alcohol, respectivamente siendo ambos factores conocidos implicados en la carcinogénesis ¹⁵⁰, pero no relacionados con la aparición de fístula pancreática en nuestra serie.

La incidencia de HTA y DM también ha estado incrementada en nuestra muestra, por lo avanzado de la edad de los pacientes, al ser patologías claramente vinculadas a la edad y al debut de la propia enfermedad ^{151,152} con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que, sin embargo, no constituía un factor influyente en la aparición de fístula en el análisis multivariable. Llama la atención la existencia de un 65% de antecedentes cardiovasculares en nuestra muestra, que probablemente se asocien a la edad avanzada de los pacientes ^{151,152}. Esta misma prevalencia de DM e HTA se da en otros estudios ^{49,153}, sin embargo, la incidencia de enfermedad cardiovascular está generalmente por debajo del 35% ^{49,153}, reflejando una mayor laxitud en la selección de pacientes en cuanto a criterios cardiovasculares en nuestra serie. La incidencia de antecedentes respiratorios y oncológicos no se recogen en muchas de las series publicadas en la literatura, pero su distribución en los grupos no parece tener una implicación significativa en la aparición de fístula.

La obesidad constituye un factor de riesgo relacionado con el cáncer de páncreas, ya que las alteraciones hormonales que conlleva están implicadas en el proceso carcinogénico del cáncer de páncreas ¹⁵⁴. En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas ($p=0,482$) en cuanto a la distribución de la mediana del IMC en los tres

grupos. Sin embargo, sí está publicada la relación positiva entre la obesidad y la infiltración grasa de la glándula pancreática, lo cual suele asociarse a una consistencia glandular más blanda y un conducto de Wirsung más pequeño, reconocidos factores de fístula pancreática ¹⁵⁵. Para demostrar estos resultados, en el estudio de Fang et al ¹⁵⁵, se analizó la relación del IMC y la morfología del remanente pancreático con la aparición de fístula, concluyendo que un IMC >26 y un volumen de remanente pancreático (medición radiológica en el preoperatorio) > 27,8 ml, eran los únicos dos factores de riesgo independientes predictivos de fístula pancreática. El volumen del remanente pancreático está directamente relacionado con el volumen de secreción de líquido pancreático producido, lo cual se puede relacionar con una mayor incidencia de fístula.

La consistencia glandular pancreática constituye un factor importante en el riesgo de desarrollar una fístula pancreática. Múltiples estudios consideran la consistencia glandular clasificada como “blanda” como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de fístulas pancreáticas clínicamente relevantes ^{132,133}. Es por ello que forma parte de múltiples índices predictivos de fístula pancreática ^{131,156}. En nuestro estudio, más de la mitad (62,1%) de los pacientes del grupo A (no fístula) presentaron una consistencia glandular dura, comportándose como un factor protector de fístula en el análisis de regresión univariante (OR=0,303) con significación estadística, aunque ésta se perdía al realizar el estudio multivariante.

Uno de los síntomas más frecuente en pacientes candidatos a una DPC es la ictericia obstructiva ¹⁵⁷, presente hasta en un 75% de los pacientes sintomáticos. La presencia de ictericia preoperatoria se ha considerado tradicionalmente como un signo de mal pronóstico, produciendo un impacto negativo sobre los resultados de morbilidad

^{158,19}. Un número cada vez mayor de estudios y metaanálisis demuestran un efecto negativo del drenaje biliar previo a la cirugía sobre la morbilidad posoperatoria.¹⁶⁰ La cifra de corte de bilirrubina a partir de la cual se considera un factor de mal pronóstico se mueve entre los 7.5 mg/dl a 17.6 mg/dl. En el estudio de Bolm et al ¹⁶¹ determinaron el corte en 15 mg/dl; sin embargo, tras analizar sus datos objetivaron que sólo un 33% de los pacientes a los que se les colocó un stent biliar preoperatorio, presentaban historia de ictericia. En estos pacientes (con historia previa de ictericia), no hubo diferencias significativas al compararlos con el grupo de pacientes a los que no se sometió a un drenaje biliar preoperatorio. Sin embargo, los que no presentaron historia de ictericia y sí fueron sometidos a un drenaje biliar previo (66%) presentaron mayor ratio de complicaciones posoperatorias. A raíz de este estudio las guías alemanas únicamente recomiendan el drenaje biliar preoperatorio en caso de colangitis, o en pacientes con un tumor localmente avanzado que sean candidatos a neoadyuvancia y presenten datos clínicos y analíticos claros de ictericia ¹⁶².

En nuestro estudio el 67.1 % (81) de los pacientes debutaron con clínica de ictericia obstructiva, documentándose episodios de colangitis previos a la cirugía en 14 de los 133 pacientes. La presencia de ictericia al diagnóstico mostró una influencia negativa sobre la supervivencia; de manera que los pacientes ictéricos al diagnóstico tenían 1,9 veces más riesgo de fallecer (IC 1,044-3,564 con p =0.035).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la realización de CPRE, CTPH o colocación de algún tipo de prótesis previa en cada uno de los grupos del estudio, y tampoco tuvieron influencia relevante en el estudio de supervivencia realizado ni con respecto a la aparición de fístula pancreática.

No hemos encontrados diferencias estadísticamente relevantes en relación a la aparición de fístula pancreática o a su gradación, con respecto a los valores analíticos preoperatorios. Sin embargo, en el estudio de supervivencia realizado en nuestro trabajo, si se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa del MELD-Na y la supervivencia global; constatándose este valor como un factor de mal pronóstico con un HR=1,090 (IC: 1,034-1,146) con p=0,008. Esta influencia pronóstica sobre la supervivencia global ya ha sido descrita en otros estudios sobre cáncer gástrico y pancreático ¹⁶³.

No hemos encontrado diferencias en cuanto a la mediana de marcadores tumorales en nuestra muestra. Sin embargo, como ya afirman numerosas publicaciones ^{164,165,166} en la literatura, el valor del Ca 19.9 al diagnóstico (preoperatorio en este trabajo) se comportó como un factor de mal pronóstico de supervivencia global; de manera que cada unidad de aumento del valor de Ca 19.9 implicaba 1,5 veces más de riesgo de fallecer (IC: 1,251-1,753) con p=0,035.

Un incremento de 1000 unidades en el valor del Ca 19.9 al diagnóstico puede llegar a aumentar hasta un 9% el riesgo de mortalidad (95% CI, 4 a 14%, p=0,001); tratándose el Ca 19.9 como un factor independiente de mal pronóstico¹⁶⁴. Es importante interpretar con precaución el valor del Ca 19.9 ya que, aunque se pueda relacionar con la agresividad tumoral y el riesgo de recurrencia, no es un marcador exclusivo del cáncer de páncreas y existen múltiples etiologías de carácter benigno que pueden elevarlo ¹⁶⁵. De ello se deriva la necesidad de poder apoyarse en otros marcadores tumorales como el CEA o el Ca 125 para mejorar la previsión pronóstica y poder identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante o de un

tratamiento postquirúrgico más agresivo ¹⁶⁶. En nuestro trabajo el valor del CEA no se correlacionó de manera estadísticamente significativa con el grado de supervivencia de los pacientes de la muestra.

Los valores de los marcadores tumorales no tuvieron ninguna correlación con la aparición de fístula pancreática ni su gradación en nuestro estudio.

El abordaje terapéutico de los pacientes con neoplasias pancreáticas localmente avanzadas o “borderline” continúa siendo controvertido ^{49,167,168}. Muchos de los pacientes con este tipo de lesiones que se someten a resección quirúrgica de entrada presentan recurrencias locales y a distancia en menos de 24 meses ⁴⁹, por lo que ha ido creciendo el interés por la terapia neoadyuvante. Los defensores de su uso subrayan su ventaja al tratar precozmente micrometástasis ocultas al diagnóstico presentes en muchos de los pacientes con enfermedad borderline o localmente avanzada, presentando, en aquellos que llegan a completar el tratamiento, una mejoría en la supervivencia global mayor que si se trataran después de la cirugía. La controversia reside en que de un 8 a un 14% de los pacientes seleccionados para recibir tratamiento neoadyuvante presentan progresión metastásica de la enfermedad durante el mismo ¹⁶⁷. En nuestra muestra, tan sólo 8 de los 133 pacientes (6%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, asociándose tratamiento radioterápico en 2 de ellos. La distribución de estos pacientes entre los 3 grupos del estudio no resultó estadísticamente significativa, así como tampoco se demostró influencia en la supervivencia global. Sin embargo, sí que pudimos observar, aunque sin significación estadística, que de los 8 pacientes que recibieron neoadyuvancia, 7 no presentaron fístula pancreática clínicamente significativa. El tratamiento neoadyuvante está relacionado con tamaños tumorales más

pequeños y con disminución de la afectación ganglionar, lo que parece conseguir mejores tasas de resección R0; además, con los resultados de los estudios disponibles, sin aumentar la morbimortalidad perioperatoria de la DPC ¹⁶⁸. Incluso recientemente, se han publicado mejores resultados en cuanto a la aparición de fístula pancreática clínicamente relevante en aquellos pacientes que han recibido un tratamiento neoadyuvante al compararlos con aquellos sometidos a cirugía directamente. Sin embargo, una vez presentada la fístula pancreática la supervivencia a largo plazo está más mermada en los pacientes con neoadyuvancia ¹⁶⁹.

Otro de los objetivos de la neoadyuvancia es mejorar la tasa de resecciones R0 en pacientes con enfermedad reseccable “borderline”. En el estudio prospectivo publicado por Murphy J et al ⁹¹ se comprobaba que el tratamiento con FOLFIRINOX seguido de una indicación individualizada de radioterapia previa a la resección mejoraba la ratio de resecciones R0 y prolongaba la supervivencia global.

La supervivencia tras la resección quirúrgica de los pacientes con cáncer de páncreas ha aumentado en los últimos años gracias a la mejora de la quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, hasta un 70% de los pacientes que se intervienen con intención curativa presentan algún tipo de recurrencia durante el seguimiento¹⁷⁰.

La influencia del grado de resección sobre la supervivencia global y sobre la tasa de recurrencia ha sido analizada en numerosos estudios con resultados diferentes. Así en la serie publicada de M. D. Anderson Cancer Centre ¹⁷¹ encontraron que el número de ganglios positivos, las complicaciones perioperatorias mayores o las necesidades transfusionales eran factores independientes que afectaban a la supervivencia global, sin embargo, la afectación de los márgenes de resección no. La serie publicada de

Heidelberg ¹⁷² si mostró asociación entre el grado de resección R1 y la supervivencia, analizándose 561 pacientes con tasa de resección R1 del 80% (449 pacientes). En la serie publicada por Ghaneh et al ¹⁷³, los pacientes con resecciones R1 presentaron una reducción significativa de la supervivencia global al compararlo con los pacientes con resecciones R0. Además, objetivaron que los pacientes con afectación directa del margen de resección y aquellos con afectación del margen vascular estaban asociados a un mayor índice de recurrencia ¹⁷³.

En nuestro estudio el grado de resección R0 se alcanzó en el 69% de la muestra, siendo R1 en el restante 31%. En las series publicadas por Hartwig et al ¹⁷⁴ y Winter et al ⁴⁹, las tasas de R1 fueron del 40% y del 42%, respectivamente. Los márgenes de resección más frecuentemente afectados fueron el vascular y el posterior. Ni el grado de resección, ni la localización de márgenes afectados pareció mostrar influencia sobre la aparición de fístula pancreática en nuestro estudio, ni sobre la supervivencia global de nuestros pacientes.

Existen numerosas técnicas y modificaciones acerca de la anastomosis pancreática, dirigiendo todos los esfuerzos a intentar disminuir la incidencia de fístula pancreática, o a disminuir su relevancia clínica.

A lo largo de las décadas se han publicado varios estudios aleatorizados que comparan la pancreatogastrostomía frente a la pancreatoyeyunostomía, sin poderse determinar grandes diferencias entre las dos técnicas en cuanto a la incidencia de complicaciones posoperatorias, centrando el interés en la fístula pancreática ^{175,176}. Los defensores de la anastomosis pancreatogástrica justifican que el ambiente acidificado del estómago disminuye la secreción pancreática exocrina; y la mayor red vascular del estómago o su

idoneidad topográfica a la hora de realizar la anastomosis con el remanente pancreático, permiten mejorar los resultados en cuanto a incidencia de fístula pancreática se refiere¹⁷⁷. Sin embargo, parece que los resultados tienen más un efecto centro-dependiente que, de la propia técnica en sí, sin poder demostrarse superioridad de una técnica sobre otra.

En nuestro estudio tan sólo se realizó anastomosis pancreatogástrica en 5 de los 133 pacientes de la muestra (3,75%). En el estudio descriptivo la distribución de estos pacientes en los tres grupos no tuvo significación estadística, sin embargo 3 de los 5 tuvieron una fístula pancreática clínicamente significativa, además también presentaron mayor incidencia de hemorragia posoperatoria. Posiblemente parte de estos resultados estén ligados a la menor experiencia en nuestro centro a la hora de realizar este tipo de anastomosis.

En el resto de los pacientes (128) se realizó una anastomosis pancreaticoyeyunal. En nuestro estudio la técnica que se usó predominantemente fue la ducto-mucosa clásica, que se llevó a cabo en 108 pacientes. En los 20 restantes se usó la técnica de Blumgart. En el estudio multivariante realizado se pudo observar que este aspecto de la técnica anastomótica no presentó influencia estadísticamente significativa en el desarrollo de fístula pancreática ni en la relevancia clínica de ésta.

Existen innumerables estudios que comparan diferentes técnicas para la confección de la anastomosis pancreatoyeyunal. Li YT et al¹⁷⁸ avala la anastomosis tipo Blumgart como un procedimiento factible y seguro, pues en su experiencia esta técnica disminuye el tiempo quirúrgico, así como la severidad de las fístulas pancreáticas posoperatorias, aunque reconoce que precisa por el momento mayor promoción, así como estudios de

mayor validez científica. Lee YN et al ¹⁷⁹ publican un estudio retrospectivo obteniendo resultados favorables para la técnica Blumgart, al compararla con la anastomosis ductomucosa clásica, en cuanto a necesidad de transfusión y tiempo quirúrgico. Además, aunque sin significación estadística también obtienen menor tasa de fístula pancreática clínicamente relevante, de hemorragia perioperatoria y de retraso del vaciamiento gástrico. Kojima T et al ¹⁸⁰ publicaron un interesante estudio en el que compararon tres técnicas anastomóticas, el método de Cattel-Warren, el método de Kakita y la técnica Blumgart usando el “método de packing completo” el cual consiste en lavar la cavidad abdominal con 10.000 ml de suero salino al final de la intervención, colocar los drenajes con vacío y cubrir los orificios de entrada con material hermético. De esta manera, los pacientes en los que se utilizó esta última técnica tuvieron menor incidencia de fístula pancreática y menor estancia hospitalaria. El estudio multivariable mostró que la consistencia dura del páncreas y la técnica de Blumgart modificada con el “método de packing completo” fueron los únicos factores independientes protectores de la aparición de fístula pancreática. Esto último se explica porque la contaminación bacteriana intraoperatoria constituye un factor de riesgo de desarrollo de fístula pancreática clínicamente significativa, por lo que al evitar dicha contaminación necesariamente se reduciría el riesgo de fístula ¹⁸¹.

También existen estudios que comparan los resultados en cuanto a la aparición de fístula pancreática comparando técnicas invaginantes frente a la técnica ductomucosa clásica, sin poderse demostrar superioridad de una técnica sobre la otra ^{182,183}.

Peng et al ¹⁸⁴ publicó en 2002 una técnica invaginante, con resultados prometedores. Según el autor el éxito de su técnica se basa primero, en que la capa seromuscular del

yeyuno cubre al remanente pancreático, evitando la fuga de jugo pancreático y yeyunal y favoreciendo la cicatrización; segundo las suturas de la anastomosis se realizan directamente sobre la mucosa yeyunal evitando así lesionar la capa seromuscular; y por último la capa mucosa que cubre el remanente pancreático se destruye para evitar su secreción y favorecer la cicatrización de la anastomosis.

Otro de los aspectos a mencionar sobre la anastomosis pancreatoyeyunal es la tutorización o no de ésta, el tipo de tutorización y cómo influye en la aparición de fístula pancreática. En nuestro estudio, se usó tutor externo para la realización de la anastomosis en el 51,9% de los pacientes de la muestra y tutor interno en 21,8%. La incidencia global de fístula pancreática y sus tipos en cada uno de los grupos (tutor externo, tutor interno y no tutor) no mostró diferencias estadísticamente significativas. En los análisis multivariados realizados, llama la atención que cuando se compara el uso de tutor externo frente a no tutor, observamos una mayor incidencia, con tendencia a la significación estadística ($p=0,053$), de fístula bioquímica (grado A) en el grupo de tutorización del Wirsung. Aunque esto pueda interpretarse como que el uso del tutor externo se comporta como un factor de riesgo de FP, en el estudio multivariable realizado qué diferencia el grado B y C de FPs frente a la ausencia de éstas y el grado A o fístula bioquímica, no se objetivaron diferencias significativas ni correlación de riesgo con respecto a la tutorización de la anastomosis.

En la literatura, varios son los artículos que tratan este tema, siguiendo vivas aún las controversias respecto al mismo. Varios son los autores que defienden la tutorización externa de la anastomosis pancreatoyeyunal frente a la no tutorización en función del estudio de sus propios resultados, basándose no solo en la reducción del riesgo de fístula

pancreática sino en la disminución de la repercusión clínica de la misma ^{78,79,80}. Algunas de las argumentaciones usadas para justificar estos resultados era que al externalizar la producción enzimática del páncreas remanente disminuye la acción digestiva de éste, reduciendo así la incidencia de fístula pancreática. Sin embargo, cuando se compara la tutorización externa con la tutorización interna los resultados obtenidos no arrojan superioridad de una frente a la otra ^{81,82,83}.

En general, ninguno de los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica tuvo influencia en el análisis de supervivencia realizado en nuestro estudio.

En nuestro estudio, la mediana de tamaño del Wirsung medido en las pruebas radiológicas en los tres grupos, resultó diferente de forma estadísticamente significativa. De la misma manera la medición intraoperatoria del conducto de Wirsung también presentó diferencias significativas entre los tres grupos del estudio, perteneciendo los diámetros más pequeños al grupo de fístula clínicamente relevante (grupo C). De hecho, en los dos modelos multivariantes realizados en nuestro estudio el diámetro del Wirsung es el único factor que mostró influencia estadísticamente significativa sobre la aparición de fístula.

En cuanto a la consistencia de la glándula pancreática en el estudio de regresiones logísticas univariantes obtuvimos que la consistencia dura del páncreas se comportaba con un factor protector de la presencia de fístula (OR 0,303 con IC 0,131-0,704) con una $p=0,005$.

El índice propuesto por Callery et al ¹³¹ es el más citado y usado como modelo predictivo de fístula pancreática; en el que el tamaño del Wirsung, la consistencia glandular y la pérdida hemática juegan un papel importante. Posteriormente a este, han surgido otros

muchos incorporando la nueva definición de fístula pancreática del ISGPS 2016, y excluyendo la pérdida hemática como factor predictivo del riesgo ¹³⁰. Esto último probablemente se basa en la falta de precisión para poder cuantificar ésta, ya que, aunque se hayan publicado numerosas formas de estimar las pérdidas hemáticas, su medición puede resultar imprecisa en numerosas ocasiones ^{135,136}.

En nuestro estudio, la pérdida hemática no fue cuantificada. Sí registramos la necesidad de transfusión de hemoderivados, sin embargo, no encontramos diferencias significativas en cuanto las necesidades transfusionales en los tres grupos de estudio y tampoco presentó potencial riesgo en el estudio multivariable realizado; pero sí se comportó como un factor de mal pronóstico en el análisis de supervivencia, de manera que los pacientes que requirieron transfusión presentaban 3,5 veces más riesgo de fallecer que los que no requirieron transfusión.

En 2019 se publicó un estudio multicéntrico en el que se estudió el impacto de la pérdida hemática durante la DPC sobre los resultados postoperatorios, concluyendo que la pérdida sanguínea constituía un factor independiente de mal pronóstico en cuanto a resultados medidos en términos de morbilidad y mortalidad. Se comprobó que factores tales como la neoadyuvancia, la asociación de resecciones vasculares o multiorgánicas, el uso de tutores transanastomóticos o el tiempo operatorio tienden a incrementar las pérdidas hemáticas. Mientras que la cirugía mínimamente invasiva, la textura blanda de la glándula, la preservación pilórica o el volumen de cirugías realizadas en un centro son factores que disminuyen el índice de pérdidas hemáticas¹³⁴.

La presencia de datos clínicos de pancreatitis tuvo una influencia positiva con significación estadística ($p=0,046$) sobre la supervivencia global en nuestro estudio. Una

de las posibles interpretaciones de este resultado, es que la presencia de pancreatitis se relaciona con una consistencia más dura de la glándula pancreática, lo cual a su vez se relaciona con una disminución del riesgo de presentar fístula pancreática. Otra interpretación posible es que en los pacientes con sintomatología biliopancreática de algún tipo, el diagnóstico de la patología de base puede ser más precoz.

A pesar de su influencia en la aparición de fístula pancreática, ni la consistencia de la glándula ni el tamaño del conducto de Wirsung tuvieron influencia sobre la supervivencia global de los pacientes de nuestro estudio.

A la hora de analizar el estudio histopatológico de las piezas de resección de los pacientes de nuestra muestra, cabe destacar no tanto su influencia en la aparición de fístula pancreática, sino su influencia en el análisis de supervivencia realizado. De modo que, en nuestro estudio, la localización duodenal de la lesión, la estirpe tumoral (adenocarcinoma y colangiocarcinoma), el grado pobremente diferenciado y el número de ganglios invadidos por tumor constituyeron, con significación estadística, factores de mal pronóstico.

La clasificación TNM y el grado de diferenciación tumoral se han comportado clásicamente como factores predictores independientes de mal pronóstico ¹⁷⁴

En nuestra serie el grado pobre de diferenciación tumoral constituyó un factor de mal pronóstico presentando 2,91 veces más riesgo de fallecer (HR 2.91 con IC 1.142-7.416) que aquellos con tumores bien diferenciados ($p=0,025$); como ya han demostrado otras publicaciones de la literatura ¹⁸⁵. En nuestro estudio también los pacientes con ganglios positivos presentaban 2,74 veces más riesgo de fallecer que aquellos sin adenopatías afectas (HR 2,74 con IC 1,471 – 5,103); esta diferencia fue estadísticamente significativa

($p=0,001$). La afectación ganglionar también ha presentado influencia sobre la supervivencia, aumentando la supervivencia a 5 años hasta casi un 20% cuando no existe afectación ganglionar ¹⁷⁴. Los resultados publicados por el grupo de Ferrone ¹⁸⁶ establecieron que los márgenes quirúrgicos negativos y la ausencia de adenopatías positivas eran los principales factores clínico-patológicos significativos capaces de predecir la supervivencia a 5 y 10 años. Sin embargo, curiosamente, el 41% de los supervivientes a largo plazo tenían ganglios positivos, y el 24% márgenes quirúrgicos afectados.

Aunque existen varios estudios aleatorizados en los que se afirma que las linfadenectomías extensas en la DPC tienen un efecto positivo sobre la supervivencia ^{70,71}; un metaanálisis recientemente publicado no logró demostrar relación con la supervivencia, implicando eso sí, un aumento del tiempo operatorio, de la necesidad de transfusión hemática y de la tasa de complicaciones globales ¹⁸⁷.

En nuestro estudio los pacientes con invasión nerviosa en el resultado histológico tenían 2,1 veces más riesgo de fallecer. En un estudio publicado por el grupo finlandés ¹⁸⁸, sólo la invasión microvascular, no así la perineural, mostró su implicación pronóstica en el análisis de supervivencia realizado.

Ninguno de los datos histopatológicos analizados mostró influencia en la aparición de fístula pancreática ni en su gradación.

En relación al RVG, basándonos en su definición según la última actualización de la ISGPS, la incidencia global en nuestro estudio es del 43,6%. Sí existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de estudio, de manera que en el grupo C no sólo es mayor la incidencia de RVG, sino que también es mayor su

graduación, de forma que casi un 20% de los pacientes del grupo C presentaron un grado C de RVG, frente a un 10% en el grupo B y un 0% en el grupo A. Nuestra incidencia es algo mayor que la media de RVG publicada en algunos de los trabajos en la literatura (9-16%)^{189,190}. Sin embargo, muchos de estos estudios no son comparables ya que la incidencia depende de la definición que usen del RVG, no siendo la misma en muchos de ellos. En la mayoría de ellos en lo que sí coinciden es en la ausencia de diferencias en cuanto a la preservación pilórica. Sin embargo, cuando la incidencia de RVG se basa en la definición de ISGPS, como es el de Welsch et al ¹⁹¹, la frecuencia aumenta hasta el 44%.

En relación a la HPO, el 27% de los pacientes del grupo C presentaron algún grado de hemorragia posoperatoria, frente a un 7% en el grupo B y un 1% en el grupo A. Estos resultados, aunque no alcanzaron la significación estadística, sí presentaron tendencia ($p=0,054$). La incidencia de hemorragia posoperatoria en nuestro estudio está en consonancia con los estudios publicados a nivel nacional, estando aceptado una hasta una incidencia del 21% como estándar de calidad ¹²⁵.

De la misma manera que la fístula pancreática, ni la incidencia de retraso del vaciamiento gástrico ni la aparición de hemorragia posoperatoria tuvieron influencia en el análisis de supervivencia.

Hasta el 34,6% de los pacientes del grupo C de fueron reintervenidos, frente a un 15% en el grupo B y un 10,3% en el grupo A. Sin embargo, la necesidad de reintervención no pareció influir en nuestro estudio de supervivencia global. En el estudio publicado por Busquets et al ¹⁴⁹ presentan una tasa de reintervención del 13% de los pacientes del

estudio. Nuestras cifras de reintervención (18%) se encuentran dentro de los estándares de calidad publicados, por debajo del 20% ¹²⁵.

En cuanto a la estancia en UCI no hubo diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la estancia en UCI sí que supuso un factor de riesgo asociado a mortalidad en nuestro estudio de supervivencia. De manera que, por cada día de estancia en UCI el riesgo de mortalidad se multiplicaba por 1,1. En el estudio publicado por Winter et al ⁴⁹ la estancia mediana fue de 9 días, en el estudio nacional de Sabater et al ¹²⁵ fue de 18 días. En nuestro estudio la mediana se situó en 22 días, siendo significativamente mayor en los pacientes del grupo C.

Con el inicio del siglo XX, la creciente tendencia a la centralización de patologías y la mejora en la técnica quirúrgica, los centros de mayor volumen internacionales han logrado mejorar sus cifras de mortalidad tras la DPC. De manera que, en EEUU, el hospital Johns Hopkins publica una mortalidad del 2% tras al menos 1500 DPC ⁴⁹. En Heidelberg (Alemania) reportan una mortalidad del 3,9% tras más de 2000 resecciones pancreáticas ¹⁷⁴. En un estudio japonés con más de 8575 DPCs, la mortalidad comunicada es del 2,8% ¹⁹². En 2018 se publicó en nuestro país un artículo que recogía los estándares de calidad en cirugía oncológica pancreática aceptados en base a los resultados recogidos en un total de 15 series publicadas entre 2010 y 2016. La mortalidad fue evaluada en un total de 15 series (1972 pacientes), obteniéndose una media ponderada de mortalidad del 4%, con un límite de calidad aceptable < 10% ¹²⁵.

En nuestro estudio la media global ponderada de mortalidad en los primeros 90 días posoperatorios sumando los pacientes de los tres grupos de estudio fue del 4,5%.

A la hora de analizar los resultados de mortalidad de nuestro estudio y los de nuestro país y compararlos con los resultados de los otros centros internacionales anteriormente mencionados, los de nuestro país muestran cifras de mortalidad más elevadas. A nivel nacional una de las series más largas publicadas es la de Herrera-Cabezón et al ¹⁹³ con 480 pacientes publicada en 2015 y donde se evidencia una mortalidad del 1,05%, seguida de la de Busquets et al ¹⁴⁹ publicada en 2010 con 204 pacientes, donde la mortalidad recogida llega al 7%. La lectura que se puede extraer de este análisis es que cuanto mayor sea el volumen de DPCs realizadas en un centro, mayor es la especialización y menores son las tasas de mortalidad perioperatoria obtenidas.

Hemos podido observar, tras un análisis exhaustivo, que no existen diferencias significativas de mortalidad entre los tres grupos de nuestro estudio, y que, además, en el análisis de supervivencia realizado la fístula pancreática no muestra influencia sobre ésta.

Enmarcando las limitaciones del estudio, el tamaño muestral de éste, el hecho de ser retrospectivo y que los pacientes hayan sido intervenidos por varios cirujanos, constituyen factores que pudieran contribuir al sesgo de resultados.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Del estudio ya presentado, extraemos las siguientes conclusiones:

1. En el análisis bivariante, según los datos radiológicos e intraoperatorios, el calibre del Wirsung <3 mm y la consistencia blanda del páncreas fueron los únicos factores que influyeron de forma estadísticamente significativa sobre la aparición de una fístula pancreática clínicamente relevante (grados B y C).
2. Se pudo comprobar una incidencia significativamente mayor de la estancia hospitalaria y tasa de complicaciones posoperatorias (reintervenciones, retraso en vaciamiento gástrico, hemorragia digestiva y fístula biliar) y de mayor gravedad asociadas a las fístulas grado B y C.
3. En el análisis multivariable, el Wirsung dilatado se confirma como factor protector del desarrollo de fístula pancreática.
4. La fístula pancreática ha sido la responsable de la mayor parte de la morbilidad asociada a la DPC, aunque no ha influido significativamente sobre la supervivencia a corto y a largo plazo.
5. En el análisis multivariable, los factores de mal pronóstico sobre la supervivencia global de los pacientes fueron: la ictericia preoperatoria, la transfusión intraoperatoria, la invasión tumoral del duodeno, ganglionar o neural, así como la mala diferenciación histológica, el tiempo de ingreso en UCI, la recidiva tumoral o la morbilidad durante los 3 primeros meses pos-DPC.
6. El sexo femenino y el tiempo libre de enfermedad se presentaron como factores protectores de mayor supervivencia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Androulakis J, Colborn GL, Skandalakis PN, et al. Embryologic and anatomic basis of duodenal surgery. *Surg Clin North Am.* 2000;80:171-199.
2. Avisse C, Flament JB, Delattre JF. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects. *Surg Clin North Am.* 2000;80:201-212.
3. Blumgart LH, Hann LE. Surgical and radiologic anatomy of the liver, biliary tract and pancreas. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Vol I 5th ed.* Philadelphia: Saunders; 2012.p.49-52.
4. Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:473-479.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.
6. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010;21:1794-1803.
7. Fernández JA. Tumores quísticos del páncreas: revisión de la literatura. *Cir Esp.* 2003;73:297-308.
8. Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasm of the pancreas. *Pancreatology.* 2001;1:641-647.
9. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science.* 2008;321:1801-1806.
10. Surveillance Epidemiology and End Results Stat Fact Sheets: Pancreas. Available at seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html.

11. Wang L, Brune KA, Visnanthan K. Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preven.* 2009;18:2829-2834.
12. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 1999;10:82-84.
13. Yeo TP. Epidemiology of pancreatic cancer. Blumgart LH et al. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Vol I. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.* 49-52.
14. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005;7:189-197.
15. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol.* 2004;5:655-633.
16. Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RC. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of the pancreas. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:67-68.
17. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology.* 1999;213:107-111.
18. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1039-1049.
19. Lopez NE, Prendergest C, Lowy MA. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J Gastroenterol.* 2014;20:10740-10751.
20. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000;356:190-193.
21. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:803-809.
 22. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg*. 2009;250:81-87.
 23. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009; 250:957-963.
 24. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1286-1292.
 25. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11:CD009323.
 26. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5313-5327.
 27. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, et al. Exocrine pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.337

28. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2023-2030.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2017
30. Isaji S, Mizumo S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018;18:2-11.
31. Halsted W. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Johns Hopkins Hosp Bull.* 1900;11:1.
32. Mayo W. Cancer of the common bile duct: report of a case of carcinoma of the duodenal end of the common duct with successful excision. *St Paul Med J.* 1901;3:374.
33. Witzel O. Aus der Klinik des Herrn Prof. Trendelenburg. Beiträge zur Chirurgie der Bauchorgane. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1886;24:326-354.
34. Schnelldorfer T, Sarr MG. Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 2009;144:1179-1184.
35. Kausch W. Das Carcinoma der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir.* 1912;78:29-41.
36. Tenani O. Contributo alla Chirurgia della Papilla di Vater. *Policlinico.* 1922;29:291.
37. Howard JM, Hess W. History of the pancreas: mysteries of a hidden organ. New York: Kluger Academic/Plenum Publishers; 2002.

38. Whipple AO. Rationale of radical surgery of cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg.* 1941;114:612-615.
39. Whipple AO. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935;102:765-779.
40. Cattell RB. Resection of the pancreas, discussion of special problems. *Surg Clin North Am.* 1943;23:753-766.
41. Child CG. Carcinoma of duodenum: one-stage radical pancreaticoduodenectomy preserving the external pancreatic secretion, case report. *Ann Surg.* 1941;118:838-842.
42. Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1946;82:623-631.
43. Varco RL. A method of implanting the pancreatic duct into the jejunum in the Whipple operation for carcinoma of the pancreas. *Surgery.* 1945;32:569-573.
44. Watson K. Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection. *Br J Surg.* 1944;31:368-373.
45. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146:959-962.
46. ReMine W. Total pancreatectomy. *Ann Surg.* 1970;172:595-604.
47. Brooks JR, Culebras JM. Cancer of the pancreas: palliative operation, Whipple procedure or total pancreatectomy. *Am J Surg.* 1976;131:516-520.
48. Müller MW, Friess H, Kleeff J, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg.* 2007;246:966-974.

49. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1199-1210.
50. Dudeja Vikas, Allen Peter J. Chapter 60 - Cystic neoplasms of the pancreas : Epidemiology, clinical features, assessment, and management, Blumgart's *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas (Sixth Edition)*, edited by Jarnagin William R. MD FACS, 2017,958-970.
51. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc.* 1994;8:408-410.
52. Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg Endosc.* 2010;24:1646-1657.
53. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1727-1733.
54. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1651-1660.
55. Weitz J, Rahbari N, Koch M, et al. The "artery first" approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;210:1-4.
56. Negoi N, Hostiuc S, Runcanu A, et al. Superior mesenteric artery first approach versus standard pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16:127-138.
57. Rose BJ, Rocha F, Alseidi A, et al. Posterior "Superior Mesenteric Artery First" approach for resection of locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1927-1928.

58. Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, et al. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Soy J Surg.* 2010;199:65-68.
59. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery.* 1973;73:307-320.
60. Siriwardena H, Siriwardena A. Systematic review of outcome of synchronous portal superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg.* 2006;93:662-673.
61. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1106-1115.
62. Roch AM, House MG, Cioffi J, et al. Importance of portal vein invasion and extent of invasion in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:479-487.
63. Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The role of venous and arterial resection in pancreatic cancer surgery. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:51-58.
64. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:701-706.
65. Adsay NV. The number of lymph nodes identified in a simple pancreatoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment. *Mod Pathol.* 2009;22:107-112.
66. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg.* 1988;208:215-220.

67. Tsuchiya R, Tsunoda T, Yamaguchi T. Operation of choice for resectable carcinoma of the head of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 1990;6:295-306.
68. Sun J, Yang Y, Wang X, et al. Meta-analysis of the efficacies of extended and standard pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *World J Surg.* 2014;38:2708-2715.
69. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg.* 1998;228:508-517.
70. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, 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;236:355-366.
71. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005;138:618-628.
72. Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:230-241.

73. Yang J, Wang C, Huang Q. Effect of Billroth or Roux-Y reconstruction for the gastrojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:955-963.
74. Tran K, Van Eijck C, Di Carlo V, et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2002;236:422-428.
75. Sauvent A. Les anastomoses pancréatico-jéjunales après duodéno pancréatectomie céphalique. *Chirurgie Viscérale* 2017;154:278-287.
76. Hirono S, Kawai M, Okada KI, et al. Modified Blumgart mattress suture versus conventional interrupted suture in pancreatojejunostomy during pancreaticoduodenectomy. Randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2019;269:243-251.
77. Buc E, Sauvanet A. Duodenopancreatectomía cefálica. *EMC Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo* 2012;28:16-23.
78. Kuroki T, Tajima Y, Kitasato A, et al. Stenting versus nonstenting in pancreaticojejunostomy: a prospective study limited to a normal pancreas without fibrosis sorted by using dynamic MRI. *Pancreas.* 2011;40:25-29.
79. Motoi F, Egawa S, Rikijama T, et al. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg.* 2012;99:524-531.
80. Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg.* 2011;253:879-885.

81. Tani M, Kawai M, Hirono S, et al. A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2010;199:759-764.
82. Jan JY, Chang YR, Kim SW, et al. Randomized multicenter trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2016;103:668-675.
83. Shin YC, Jang JY, Chang YR, et al. Comparison of long-term clinical outcomes of external and internal pancreatic stents in pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled study. *HPB.* 2019;21:51-59.
84. Buc E, Sauvanet A. Duodenopancreatectomía cefálica. *EMC Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo* 2012;28:8.
85. Klaiber U, Probst P, Hüttner FJ, et al. Randomized Trial of Pylorus-Preserving vs. Pylorus-Resecting Pancreatoduodenectomy: Long-Term Morbidity and Quality of Life. *J Gastrointest Surg.* 2020;24:341-352.
86. Klaiber U, Probst P, Strobel O, et al. Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy. *Fr J Surg.* 2018;105:339-349.
87. Park YC, Kim SW, Jang JY, et al. Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2003;196:859-865.
88. Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, et al. Effect of Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Dig Surg.* 2016;33:15-25.

89. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol.* 1997;15:928-937.
90. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Resectable Borderline Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Phase III Randomized PREOPANC Test. *J Clin Oncol.* 2020. doi: 10.1200 / JCO.19.02274 (pendiente de publicar).
91. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:963-969.
92. Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016;114:737-743.
93. Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2013;42:1311-1315.
94. Sadot E, Doussot A, O`Reilly EM, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3512-3521.
95. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2015;261:12-17.

96. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23:33-40.
97. Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). NCCN Guías de práctica clínica en oncología. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
98. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Gemcitabine induction and stereotactic body radiotherapy for locally advanced non-metastatic pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:15-22.
99. Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in phase II and III studies of GERCOR. *J Clin Oncol*. 2007;25:326-331.
100. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer for an optimal benefit of consolidated chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007;110:47-51.
101. Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A, et al. Long-term results of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 2012;118:3026-3035.
102. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy versus chemotherapy on survival in patients with locally advanced controlled pancreatic cancer after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: randomized clinical trial LAP07. *JAMA*. 2016;315:1844-1853.
103. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, et al. How does chemoradiotherapy after induction of FOLFIRINOX improve results in locally advanced or resected

- borderline pancreatic adenocarcinoma? A multicenter AGEO-FRENCH cohort. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:109-117.
- 104.Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:2544-2556.
- 105.Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2324-2328.
- 106.Ducieux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:56-68.
- 107.Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:267-277.
- 108.Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473-1481.
- 109.Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014;32:504-512.
- 110.Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, et al. Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer*. 2016;122:2979-2987.

111. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011-1024.
112. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1073-1081.
113. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230:776-782.
114. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358:1576-1585.
115. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-1210.
116. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138:8-13.
117. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244:931-937.

118. Vin Y, Sima CS, Getrajdman GI, et al. Management and outcomes of postpancreatectomy fistula, leak, and abscess: results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005. *J Am Coll Surg*. 2008;207:490-498.
119. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Pancreas*. 2017;161:584-591.
120. Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, et al. Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomies. *HBP*. 2017;19:264-269.
121. Dindo D, Demartines N, Clavien PA, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187-196.
122. Allen PJ. Pancreatic adenocarcinoma: putting a hump in survival. *J Am Coll Surg*. 2007;205:76-80.
123. Simons JP, Shah SA, Ng SC, et al. National complication rates after pancreatectomy: beyond mere mortality. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1798-1805.
124. Büchler MW, Friess H, Wagner M, et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg*. 2000;87:883-889.
125. Sabater L, Mora I, Gámez del Castillo JM, et al. Estándares de calidad en la cirugía oncológica pancreática en España. *Cir Esp*. 2018;96:342-351.
126. Pulvirenti A, Ramera M, Bassi C, et al. Modifications in the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:107-110.

127. Jianhong Tan W, Wei Chien Kow A, Hin Liao K, et al. Moving towards the New International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definitions in pancreaticoduodenectomy: a comparison between the old and new. *HPB*. 2011;13:566-572.
128. Mc Millan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Pancreatic fistula risk for pancreaoduodenectomy: an international survey of surgeon perception. *HPB* 2017;19:515-524.
129. Abbot DE, Tzeng C, Mc Millan MT, et al. Pancreas fistula risk prediction: implication for hospital costs and payments. *HPB* 2017;19:140-146.
130. Mungroop TH, Van Rijssen LB, Van Klaveren D, et al. Alternative fistula risk score for pancreatoduodenectomy (a-FRS): design an international external validation. *Ann Surg*. 2019;269:937-945.
131. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Ann Coll Surg*. 2013;216:1-14.
132. Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, et al. In patients with a soft pancreas, a thick parenchyma, a small duct, and fatty infiltration are significant risks for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:846-854.
133. Ansorge C, Strömmer L, Andrén-Sandberg A, et al. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complication after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012;99:1076-1082.
134. Seykora TF, Ecker BL, McMillan MT, et al. The beneficial effects of minimizing blood loss in pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2019;270:145-157.

135. Rothermel LD, Lipman JM. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery*. 2016;160:946-953.
136. Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery womans Health*. 2010;55:20-27.
137. McMillan MT, Soi S, Asbun HJ, et al. Risk-adjusted outcomes of clinically relevant pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a model for performance evaluation. *Ann Surg*. 2016;264:344-352.
138. Antolovic D, Koch M, Galindo L, et al. Hepaticojejunostomy analysis of risk factors for postoperative bile leaks and surgical complication. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:555-561.
139. Burkhart R, Relles D, Pineda D, et al. Defining treatment and outcomes of hepaticojejunostomy failure following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:451-460.
140. Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)-An international Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142:20-25.
141. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761-768.
142. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6:51.

- 143.Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth* 2014;113:424-432.
- 144.Chun YS, Milestone BW, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2832-2838.
- 145.Pallisera A, Morales R, Ramia JM, et al. Tricks and tips in pcreatoduodenectomy. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6:344-350.
- 146.Bassi C, Falconi M, Salvia R, et al. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg*. 2001;18:453-457.
- 147.Gouma DJ, Van Geenen RC, Van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*. 2000;232:786-795.
- 148.NIH National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: pancreatic cancer [internet] 2019. Avalilabl from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
- 149.Busquets J, Fabregat J, Jorba R, et al. Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica (Parte 1). Complicaciones posoperatorias en 204 casos en un centro de referencia. *Cir Esp*. 2010; 88:299-307.
- 150.Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44:186-198.
- 151.Vanuzzo D, Giampoli S. 70 th anniversary of the Framingham Heart Study. Cardiovascular epidemiology from the past to the future. *G. Ital Cardiol*. 2018;19:601-605.

152. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999-1008.
153. Strobel O, Brangs S, Hinz U, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of chyle leak after pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2017;104:108-117.
154. Gumbs AA, Bessler M, Milone L, et al. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surgery for obesity and related disease*. 2008;4:186-193.
155. Fang C, Chen QS, Yang J, et al. Body mass index and stump morphology and increased incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2016;40:1467-1476.
156. El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience). *World J Surg*. 2013;37:1405-1418.
157. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterology*. 2016;22:9694-9705.
158. Dixon J, Armstrong C, Diffy S, et al. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut*. 1983;24:845-852.
159. Lacaine F, Fourtanaier G, Fingerhut A, et al. Surgical mortality and morbidity malignant obstructive jaundice: a prospective multivariable analysis. *Eur J Surg*. 1995;161:729-734.
160. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: a meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161:939-950.

161. Bolm L, Petrova E, Woehrmann L, et al. The impact of preoperative biliary stenting in pancreatic cancer. A case-matched study from the German nationwide pancreatic surgery registry (DGAV StudoQ/Pancreas). *Pancreatology*. 2019;19:985-993.
162. Seufferlein J, Porzner M, Becker T, et al. 53-guideline exocrine pancreatic cancer. *ZFür Gastroenterol*. 2013;51:1395-1440.
163. Engin H, Bilir C. MELD-sodium score and its prognostic in malignancy-related ascites of pancreatic and gastric cancer. *Support care cancer*. 2013;21:1153-1156.
164. Uson PLS, Gallego D, Bugaro D, et al. Predictive value of serum carbohydrate antigen 19-9 for early mortality in advanced pancreatic cancer. *JGastrointest Canc*. 2018;49:481-486.
165. Goh SK, Laca Oro G, Christophi C, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: a mini review for surgeons. *ANZ J Surg*. 2017;87:987-992.
166. Xu HX, Liu L, Xiang JF, et al. Postoperative serum CEA and Ca 125 levels are supplementary to perioperative Ca 19.9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*. 2017;161:373-384.
167. Tsai S, Christians KK, George B, et al. A Phase II clinical trial of molecular profiler neoadjuvant therapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;268:610-619.
168. Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal

- adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Anns Surg Oncol.* 2013;20:3794-3801.
169. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association between pancreatic fistula and long-term survival in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Jama Surg.* 2019;154:943-951.
170. Kleef J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16022.
171. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246:52-60.
172. Strobel O, Hank J, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery: the new R status counts. *Ann Surg.* 2017;265:565-573.
173. Ghaneh P, Kleef J, Halloren C, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2019;269:520-529.
174. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium. Better prediction of outcome. *Ann Surg.* 2011;253:311-319.
175. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy vs pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: a results of a comparative study. *Ann Surg.* 2005;242:767-773.
176. Duffas JP, Suc B, Msika S, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2005;189:720-729.

177. Topal B, Fiews S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic of periampullary tumors: a multivariable randomized trial. *The Lancet*. 2013;14:655-662.
178. Li YT, Zhang HY, Xing C, et al. Effect of Blumgart anastomosis in reducing the incidence rate of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2019;25:2514-2523.
179. Lee YN, Kim WY. Comparison of blumgart versus conventional duct-to-mucosa anastomosis for pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2018;22:253-260.
180. Kojima T, Niguma T, Watanabe N, et al. Modified Blumgart anastomosis with the "complete packing method" reduces the incidence of pancreatic fistula and complication after resection of the head of the pancreas. *Am J Surg*. 2018;216:941-948.
181. Sugiura T, Mizuro T, Okamura Y, et al. Impact of bacterial contamination of the abdominal cavity during pancreaticoduodenectomy on surgical site infection. *Fr J Surg*. 2015;102:1561-1566.
182. Bai X, Zhang Q, Geo S, et al. Duct-to-mucosa vs invagination for pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized controlled trial from a single surgeon. *J Ann Coll Surg*. 2016;222:10-18.
183. El Nakeeb A, El Hemaly M, Askr W, et al. Comparative study between duct to mucosa and invagination pancreaticojejunostomy after

- pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized study. *Int J Surg.* 2015;16:1-6.
184. Peng S, Mou Y, Cai X, et al. Binding pancreaticojejunostomy is a new technique to minimize leakage. *Am J Surg.* 2002;183:283-285.
185. Helm J, Centeno BA, Coppola D, et al. The histological characteristics improve the predictive value of the staging of the "American Joint Committee on Cancer" in resectable pancreatic cancer. *Cancer.* 2009;115:4080-4089.
186. Ferrone CR, Pieretti-VanMarcke R, Bloom JP, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery.* 2012;152:43-49.
187. Orci LA, Meyer J, Combescure C, et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatodudodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB.* 2015;17:565-572.
188. Seppäen H, Jvuti A, Mustoren H, et al. The results of pancreatic resections and long-term survival for pancreatic ductal adenocarcinoma: a single-institution experience. *Scand J Surg.* 2017;106:54-61.
189. Diener MK, Knaebel HP, Heukafer C, et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007;245:187-200.
190. Tani M, Teresawa H, Kawai M, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006;243:316-320.

191. Welsch T, Borm M, Degrate L, et al. Evaluation of the ISGPS definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *Br J of Surg.* 2010;97:1043-1050.
192. Kimura W, Miyata H, Goton M, et al. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single race population (Japanese) using a web-based data entry system: The 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2014;259:773-780.
193. Herrera-Cabezón FJ, Sánchez Acedo P, Zazpe-Ripa C, et al. Estándares de calidad en 480 resecciones pancreáticas: estudio prospectivo observacional. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:152-161.

ANEXO I. TABLAS

Tabla 1. Clasificación histológica de la OMS de los TNEp.

Tabla 2. Factores de riesgo del cáncer de páncreas.

Tabla 3. Estadificación del cáncer de páncreas (8ª edición de la AJCC).

Tabla 4. Criterios de reseabilidad, irreseabilidad y borderline.

Tabla 5. Tabla comparativa de los distintos tipos de tutorización y su relación con la aparición de fístula pancreática.

Tabla 6. Clasificación de Clavien-Dindo.

Tabla 7. Riesgo anestésico según el ASA.

Tabla 8. Tipos de resección venosa.

Tabla 9. Tipos histopatológicos de las piezas reseadas de los pacientes de la muestra.

Tabla 10. Clasificación de la fístula pancreática (versión ISGPS 2016).

Tabla 11. Clasificación del retraso del vaciamiento gástrico (versión ISGPS 2016).

Tabla 12. Clasificación de la hemorragia digestiva (versión ISGPS 2016).

Tabla 13. Clasificación de la fístula biliar propuesta por Burkhart et al.

Tabla 14. Clasificación de las complicaciones propuesta por Clavien-Dindo.

Tabla 15. Edad y sexo.

Tabla 16. Hábitos tóxicos.

Tabla 17. DM, FRCV y antecedentes médicos.

Tabla 18. IMC y riesgo ASA.

Tabla 19. Manifestaciones clínicas.

Tabla 20. Antecedentes de patología biliopancreática.

Tabla 21. Hallazgos radiológicos preoperatorios.

Tabla 22. Procedimientos realizados previos a la cirugía.

Tabla 23. Tratamiento oncológico previo.

Tabla 24. Valores analíticos preoperatorios.

Tabla 25. Marcadores tumorales y MELD Na.

Tabla 26. Tiempo quirúrgico y transfusión de hemoderivados.

Tabla 27. Técnica quirúrgica.

Tabla 28. Consistencia de la glándula pancreática.

Tabla 29. Grado de resección y margen afecto en caso de R1.

Tabla 30. Medición del tamaño intraoperatorio del conducto de Wirsung.

Tabla 31. Estirpe tumoral.

Tabla 32. Localización tumoral.

Tabla 33. Citología intraoperatoria, grado de diferenciación y pancreatitis crónica.

Tabla 34. Tamaño del tumor.

Tabla 35. Número de ganglios con invasión tumoral.

Tabla 36. Invasión tumoral vascular y nerviosa.

Tabla 37. Estadío tumoral.

Tabla 38. Complicaciones según clasificación Dindo-Clavien.

Tabla 39. Fístula biliar.

Tabla 40. Aparición de RVG y HPO.

Tabla 41. Otras complicaciones del posoperatorio.

Tabla 42. Estancia en UCI y estancia hospitalaria.

Tabla 43. Necesidad de reintervención.

Tabla 44. Morbilidad y mortalidad en los primeros 90 días.

Tabla 45. Insuficiencia endocrina y exocrina de novo en el seguimiento.

Tabla 46. Recidiva tumoral en el seguimiento.

Tabla 47. Distribución de los grupos del estudio en función de la presencia de fístula.

Tabla 48. Variables preoperatorias.

Tabla 49. Variables intraoperatorias.

Tabla 50. Modelo multivariable en base a la presencia de fístula pancreática.

Tabla 51. Distribución de los grupos del estudio en función de la presencia de fístula BC.

Tabla 52. Variables preoperatorias.

Tabla 53. Variables intraoperatorias.

Tabla 54. Modelo multivariable en base a la presencia de fístula pancreática BC.

Tabla 55. Influencia de edad y sexo en la supervivencia global.

Tabla 56. Influencia de tabaco y alcohol en la supervivencia global.

Tabla 57. Influencia de DM, HTA, IMC y MELD Na en la supervivencia global.

Tabla 58. Influencia del ASA en la supervivencia global.

Tabla 59. Influencia de la sintomatología al diagnóstico en la supervivencia global.

Tabla 60. Influencia de sintomatología biliopancreática en la supervivencia global.

Tabla 61. Influencia de los hallazgos radiológicos en la supervivencia global.

Tabla 62. Influencia de los procedimientos previos realizados en la supervivencia global.

Tabla 63. Influencia del tratamiento neoadyuvante en la supervivencia global.

Tabla 64. Influencia de los marcadores tumorales en la supervivencia global.

Tabla 65. Influencia del tiempo quirúrgica y la necesidad de transfusión en la supervivencia global.

Tabla 66. Influencia de la técnica quirúrgica en la supervivencia global.

Tabla 67. Influencia de la consistencia del páncreas y del tamaño del Wirsung en la supervivencia global.

Tabla 68. Influencia del grado de resección y localización tumoral en la supervivencia global.

Tabla 69. Influencia de los datos histopatológicos en la supervivencia global.

Tabla 70. Influencia de las complicaciones posoperatorias en la supervivencia global.

Tabla 71. Influencia del tiempo de ingreso en UCI y hospitalario en la supervivencia global.

Tabla 72. Influencia de los factores en el seguimiento en la supervivencia global.

Tabla 73. Modelo multivariante sobre la supervivencia global.

ANEXO II. FIGURAS

Figura 1. Anatomía quirúrgica del páncreas (atlas de Anatomía Humana 4^{ed}, Netter).

Figura 2. Relaciones anatómicas del páncreas.

Figura 3. Clasificación de Ishikawa.

Figura 4. Curvas de supervivencia por estadio según el programa SEER.

Figura 5. Técnica de Whipple en dos tiempos: derivación biliodigestiva (A) y posterior resección pancreatoduodenal sin reconstrucción pancreática (B).

Figura 6. Técnica de Whipple en un tiempo: resección pancreatoduodenal (A) y reconstrucción biliodigestiva sin reconstrucción pancreática (B).

Figura 7. Estaciones ganglionares relacionadas con el cáncer de páncreas.

Figura 8. Linfadenectomía de los ejes vasculares principales en cáncer de páncreas.

Figura 9. Anastomosis termino-lateral directa (técnica de Cateell-Warren).

Figura 10. Anastomosis termino-lateral ducto-mucosa.

Figura 11. Anastomosis invaginante termino-terminal (técnica clásica).

Figura 12. Anastomosis invaginante según técnica de Peng.

Figura 13. Anastomosis invaginante según técnica de Blumgart.

Figura 14. Tutorización interna-externa de conducto de Wirsung.

Figura 15. Tutorización interna de conducto de Wirsung.

Figura 16. Anastomosis bilioentérica con sutura continúa.

Figura 17. Anastomosis bilioentérica con sutura entrecortada.

Figura 18. Ascenso antecólico vs retrocólico de asa yeyunal.

Figura 19. Clasificación de fístula pancreática (ISGPS 2016).

Figura 20. Diagrama de flujo de la muestra y su distribución por grupos.

Figura 21. Cálculo de MELD Na Score.

Figura 22. Disección primero de AMS (*). VMI, VCI, VRI, VMS.

Figura 23. Transección pancreática en la técnica “non touch”.

Figura 24. Anastomosis latero-terminal mediante sutura ductomucosa.

Figura 25. Anastomosis mediante sutura transfixiante tipo Blumgart.

Figura 26. Tutorización interna-externa de anastomosis pancreatoyeyunal.

Figura 27. Tutorización interna de anastomosis pancreatoyeyunal.

Figura 28. Resección de vena porto-mesentérica y tipos de reconstrucción.

Figura 29. Curva de supervivencia global.

Figura 30. Curva de supervivencia a 90 días.

