

Marta Leticia Gutiérrez Díez

Evaluación de la morbilidad  
postoperatoria y de la función y  
morfología a largo plazo del  
remanente pancreático tras  
duodenopancreatectomía cefálica:  
estudio comparativo entre  
anastomosis y cierre del  
remanente

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
García Gil, Francisco Agustín

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD  
POSTOPERATORIA Y DE LA  
FUNCIÓN Y MORFOLOGÍA A LARGO  
PLAZO DEL REMANENTE  
PANCREÁTICO TRAS  
DUODENOPANCREATECTOMÍA  
CEFÁLICA: ESTUDIO  
COMPARATIVO ENTRE  
ANASTOMOSIS**

Autor

Marta Leticia Gutiérrez Díez

Director/es

García Gil, Francisco Agustín

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016





**Universidad**  
Zaragoza

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA  
Y DE LA FUNCIÓN Y MORFOLOGÍA A LARGO PLAZO  
DEL REMANENTE PANCREÁTICO TRAS  
DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA:  
ESTUDIO COMPARATIVO  
ENTRE ANASTOMOSIS Y CIERRE DEL REMANENTE**

AUTORA

Marta Leticia Gutiérrez Díez

DIRECTOR

Dr. Francisco Agustín García Gil

Zaragoza, Noviembre 2015



**Universidad**  
Zaragoza

El Dr. D. Francisco Agustín García Gil, profesor titular de Cirugía del Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Zaragoza, **hace constar:**

**Que la Tesis doctoral titulada:** “Evaluación de la morbilidad postoperatoria y de la función y morfología a largo plazo del remanente pancreático tras duodenopancreatectomía cefálica: Estudio comparativo entre anastomosis y cierre del remanente”,

presentada por D<sup>a</sup> Marta Leticia Gutiérrez Díez bajo mi dirección, reúne los requisitos adecuados para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza

Zaragoza, Noviembre de 2015

Fdo.: Francisco Agustín García Gil

Quisiera dar las gracias a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo.

Al Dr. Agustín García Gil, director y tutor de esta tesis, por brindarme la oportunidad de haber llevado a cabo este trabajo. Por su disponibilidad, ayuda y confianza depositadas.

Al Dr. Eloy Tejero, por su motivación para la realización de esta Tesis doctoral, por su generosidad docente y por ser un ejemplo a seguir.

A mis compañeros y amigos, Sandra Paterna, Nieves Sánchez, María Herrero, Jessica Martínez, Isabel Gascón, Juan Artigas, porque ha sido un placer formarme como especialista junto a vosotros y especialmente a Carlos Gracia, sin cuya colaboración este proyecto me hubiera sido más arduo.

A mi familia, por su cariño, apoyo y estímulo constante. Por haberme inculcado que “Empezar las cosas es tenerlas medio acabadas”. Y a todas aquellas personas que de forma desinteresada me han brindado su apoyo y me han infundido ánimo e ilusión para concluir este proyecto.



ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE ANEXOS.....	6
ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	11
1. FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS.....	11
1.1. Páncreas exocrino.....	11
1.1. Páncreas endocrino.....	19
2. TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA....	34
2.1. Variaciones técnicas .....	34
2.1.1. Duodenopancreatectomía estándar moderna.....	36
2.1.2. Preservación pilórica.....	41
2.1.3. Gastroenteroanastomosis: Ruta antecólica o retrocólica.....	43
2.1.4. Linfadenectomía estándar vs extendida.....	44
2.1.5. Tumores borderline y cirugía de reconstrucción vascular.....	46
2.2. Tratamiento del remanente pancreático.....	48
2.2.1. Anastomosis pancreatointestinales.....	48
2.2.1.1. Pancreatogastrostomía.....	48
2.2.1.2. Pancreatoyeyunostomía.....	50
2.2.1.2.1 Termino-terminal con intususpección.....	50
2.2.1.2.2 Termino-lateral.....	51
2.2.1.2.3 Ducto-mucosa.....	52
2.2.1.2.3 Con drenaje tutor.....	53
2.2.2. Oclusión del conducto principal pancreático como alternativa a su anastomosis.....	55
3. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE LA DPC.....	58
3.1. Complicaciones quirúrgicas.....	58
3.2. Clasificación de Clavien –Dindo.....	77
4. INSUFICIENCIA EXOCRINA.....	80
4.1. Bases fisiopatológicas y Clínica.....	80
4.2. Métodos diagnósticos.....	83
4.3. Tratamiento.....	92
5. INSUFICIENCIA ENDOCRINA.....	94
5.1 Clínica.....	94
5.2. Métodos diagnósticos.....	94
5.3. Tratamiento.....	99

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	104
MATERIAL Y MÉTODO.....	106
1. Ámbito.....	106
2. Tipo de estudio.....	106
3. Duración del estudio.....	106
4 Métodos diagnósticos aplicados para la valoración de la función exocrina y endocrina.....	106
5. Criterios de inclusión/exclusión.....	107
5.1 Criterios de inclusión.....	107
5.2 Criterios de exclusión.....	107
6. Desarrollo del trabajo.....	108
6.1 Fuentes de información.....	108
6.2 Metodología de recogida de datos.....	108
6.3 Técnica quirúrgica.....	108
7. Variables de estudio.....	110
7.1 Datos demográficos.....	110
7.2 Comorbilidades y riesgo ASA.....	111
7.3 Parámetros analíticos al diagnóstico.....	111
7.4 Variables preoperatorios.....	111
7.5 Variables intraoperatorias.....	112
7.6 Variables anatomopatológicas.....	112
7.7 Variables postoperatorias.....	112
7.8 Variables postoperatorias a largo plazo.....	113
8. Definición de las complicaciones postoperatorias específicas de la DPC.....	113
9. Estudio estadístico.....	115
RESULTADOS.....	117
1. Globales.....	117
1.1 Datos demográficos.....	117
1.2 Riesgo ASA y comorbilidades.....	119
1.3 Distribución por índice de masa corporal.....	120
1.4 Distribución por manifestaciones clínicas que condujeron al diagnóstico.....	121
1.5 Drenaje biliar preoperatorio.....	121
1.6 Intervención quirúrgica.....	122
1.6.1 Técnica quirúrgica.....	122
1.6.2 Duración.....	122
1.6.3 Necesidad transfusional intraoperatoria.....	122

1.6.4	Hallazgos morfológicos intraoperatorios de la glándula pancreática.....	122
1.7	Estudio anatomopatológico.....	123
1.8	Postoperatorio.....	124
1.8.1	Estancia en UCI.....	124
1.8.2	Estancia hospitalaria.....	124
1.8.3	Complicaciones quirúrgicas postoperatorias.....	124
1.9	Complicaciones a largo plazo.....	125
1.9.1	Alteración de la función endocrina.....	125
1.9.2	Alteración de la función exocrina.....	125
2.	Resultados según técnica quirúrgica.....	126
2.1	Datos demográficos.....	126
2.2	Riesgo ASA y comorbilidades.....	127
2.3	Distribución por índice de masa corporal.....	128
2.4	Drenaje biliar preoperatorio.....	129
2.5	Intervención quirúrgica.....	129
2.5.1	Técnica quirúrgica.....	129
2.5.2	Duración.....	130
2.5.3	Necesidad transfusional intraoperatoria.....	130
2.5.4	Hallazgos morfológicos intraoperatorios de la glándula pancreática.....	130
2.6	Estudio anatomopatológico.....	131
2.7	Postoperatorio.....	132
2.7.1	Estancia en UCI.....	132
2.7.2	Estancia hospitalaria.....	132
2.7.3	Complicaciones quirúrgicas postoperatorias.....	132
2.8	Complicaciones a largo plazo.....	136
2.8.1	Alteración de la función endocrina.....	136
2.8.2	Alteración de la función exocrina.....	137
3.	Análisis inferencial.....	139
	DISCUSIÓN.....	141
	CONCLUSIONES.....	153
	ANEXOS.....	155
	BIBLIOGRAFÍA.....	160

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Distribución por sexo.....	116
Gráfica 2: Distribución por edades.....	116
Gráfica 3: Distribución por riesgo ASA.....	119
Gráfica 4: Distribución por comorbilidades.....	120
Gráfica 5: Distribución por IMC.....	120
Gráfica 6: Distribución por manifestaciones clínicas al diagnóstico.....	121
Gráfica 7: Distribución por patología.....	123
Gráfica 8: Distribución por localización tumoral.....	123
Gráfica 9: Distribución por sexo según técnica quirúrgica.....	126
Gráfica 10: Distribución por edades según técnica quirúrgica.....	127
Gráfica 11: Distribución por riesgo ASA según técnica quirúrgica.....	127
Gráfica 12: Distribución por comorbilidades según técnica quirúrgica.....	128
Gráfica13: Distribución por IMC según técnica quirúrgica.....	128
Gráfica 14: Distribución por TNM según técnica quirúrgica.....	131
Gráfica 15: Distribución de las complicaciones quirúrgicas postoperatorias según técnica quirúrgica.....	135
Gráfica 16: Distribución por grado de Clavien-Dindo según técnica quirúrgica.....	135
Gráfica 17: Distribución de la DM y del tratamiento con ADO/Insulina pre y postoperatoria según técnica quirúrgica.....	137
Gráfica 18: Medias de los requerimientos de unidades de enzimas pancreáticos/ según técnica quirúrgica.....	138
Gráfica 19: Distribución por presencia de esteatorrea a largo plazo según técnica quirúrgica.....	138
Gráfica 20: Distribución de la ganancia de peso según técnica quirúrgica.....	138

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definición de consenso según el International Study Group of Pancreatic Surgery de RVG.....	61
Tabla 2: Parámetros de gradación de vaciamiento gástrico retardado.....	61
Tabla 3: Parámetros de gradación de fístula pancreática postoperatoria.....	63
Tabla 4: Gradación de la fístula pancreática propuesta por Strasberg.....	64
Tabla 5: Clasificación de complicaciones quirúrgicas. Daniel Dindo.....	78
Tabla 6: Distribución por estadios TNM.....	123
Tabla 7: Distribución por complicaciones quirúrgicas postoperatorias y gravedad (Clavien-Dindo).....	125
Tabla 8: Distribución por IMC según técnica quirúrgica.....	129
Tabla 9: Distribución por duración de la cirugía según técnica quirúrgica.....	130
Tabla 10: Distribución anatomopatológica según técnica quirúrgica.....	131
Tabla 11: Distribución de las complicaciones quirúrgicas postoperatorias en el grupo de oclusión ductal.....	133
Tabla 12: Distribución de las complicaciones quirúrgicas postoperatorias en el grupo de anastomosis pancreática.....	134

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recogida de datos.....	155
---	-----

## ABREVIATURAS

**AGL:** Ácidos grasos libres

**AMPc:** Adenosin monofosfato cíclico

**ApoA-IV:** Apolipoproteína A-IV

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero

**ATP:** Adenosin trifosfato

**CCK:** Colecistocinina

**CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

**CP:** Cáncer de páncreas

**DAG:** Diacilglicéridos

**DDP-IV:** Dipeptidil-peptidasa IV

**DM:** Diabetes mellitus

**DPC:** Duodenopancreatectomía cefálica

**DPCPP:** Duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

**EF-1:** Elastasa 1 fecal

**FP:** Fístula pancreática

**GABA:** Ácido gamma aminobutírico

**GIP:** Péptido inhibidor gástrico

**GLP-1:** Péptido similar al glucagón 1

**GRPP:** Polipéptido relacionado con el glucagón

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad

**HPP:** Hemorragia postoperatoria postpancreatectomía

**NADPH:** Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

**NPY:** Neuropeptido Y

**PBP:** Prótesis biliar plástica

**PG:** Pancreatogástrica

**PIV:** Polipéptido intestinal vasoactivo

**PKA:** Proteín-kinasa A

**PLG:** Polipéptido liberador de gastrina

**PP:** Polipéptido pancreático

**PTFE:** Politetrafluoroetileno

**PY:** Pancreaticoyeyunostomía

**PYY:** Péptido YY

**RVG:** Retraso del vaciamiento gástrico

**SNG:** Sonda nasogástrica

**SOG:** Sobrecarga oral de glucosa

**TCMD:** TAC multidetector

**TVMP:** Tronco venoso mesentéricoportal

**VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad

**VMI:** Vena mesentérica inferior

**VMS:** Vena mesentérica superior

**VP:** Vena porta



## INTRODUCCIÓN

# 1. FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS

## 1.1 PÁNCREAS EXOCRINO

### HISTOLOGÍA Y ESTRUCTURA DEL PÁNCREAS EXOCRINO

El páncreas es una glándula mixta compuesta por dos tipos de tejido, endocrino y exocrino, que se agrupan formando lóbulos macroscópicamente visibles y separados entre sí por septos de tejido conjuntivo que contienen vasos sanguíneos, linfáticos y nervios.

En el ser humano, aproximadamente un 80-85% es de naturaleza exocrina, un 10-15% corresponde a la matriz extracelular y los vasos sanguíneos, mientras que el 2% lo constituye la porción endocrina<sup>1</sup>.

Las células endocrinas se distribuyen en forma de acúmulos por todo el espesor del páncreas exocrino formando los islotes de Langerhans, que están rodeados por una red capilar en la que vierten su secreción. El páncreas exocrino está formado por los acinos y el sistema ductal. Cada unidad funcional básica está formada por células secretoras acinares, células centroacinares dispuestas en grupos redondeados o tubulares.

Las células acinares disponen de un aparato de Golgi grande, rodeado de numerosos gránulos de zimógeno, que contienen en el interior las enzimas constituyentes de la secreción pancreática. En la membrana basolateral asientan receptores para las hormonas y neurotransmisores que regulan su secreción. Las células ductales y centroacinares tienen, en cambio, el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático poco desarrollados y sin gránulos<sup>2</sup>.

Los conductos intercalares concurren para formar los conductos intralobulares, que a su vez van confluyendo para formar los interlobulares. Finalmente, estos van convergiendo hasta formar los conductos pancreáticos principales de Wirsung y de Santorini<sup>3</sup>.

## SECRECIONES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

### Características del jugo pancreático:

El jugo pancreático es un líquido incoloro, acuoso, de densidad entre 1.007 y 1.035 según la concentración de proteínas, con pH alcalino, que contiene 2 tipos de secreciones: la enzimática y la hidroelectrolítica.

La enzimática es la causante de la hidrólisis de las sustancias nutritivas de los alimentos, mientras que la hidroelectrolítica actúa como vehículo de la enzimática y proporciona un medio alcalino, necesario para la actuación de las enzimas, debido a su alta concentración de bicarbonato que consigue la neutralización en el duodeno del quimo ácido procedente del estomago<sup>4</sup>.

El volumen de secreción de jugo pancreático oscila entre 0,2-0,3 ml/min en condiciones basales y 5 ml/min cuando se estimula de forma adecuada, produciendo entre 1 y 4 L de volumen total diario<sup>1,5,6,7</sup>.

### Secreción hidroelectrolítica

La secreción hidroelectrolítica está producida por las células ductales y centroacinares, está constituida fundamentalmente por agua, en un 98% y es muy rica en sodio y bicarbonato.

La concentración de los cationes es similar a la del plasma; los principales son sodio ( $154 \pm 7$  mEq/L), potasio ( $4,8 \pm 0,9$  mEq/L), calcio ( $1,7 \pm 0,3$  mEq/L) y magnesio ( $0,27 \pm 0,08$  mEq/L)<sup>8</sup>. Los aniones son principalmente el cloro y el bicarbonato, que se encuentran en proporciones variables. El bicarbonato procede de la hidratación del CO<sup>2</sup> catalizada por la anhidrasa carbónica y del cotransporte de Na<sup>+</sup> a través de la membrana basolateral<sup>9,10</sup> y su concentración varía desde aproximadamente 70 mEq/L, a velocidades bajas de secreción, hasta más de 100 mEq/L a velocidades altas. Las concentraciones de bicarbonato y de cloro varían en proporción recíproca.

La secreción hidroelectrolítica esta estimulada por la secretina, que provoca un aumento de secreción de bicarbonato al activar la adenilciclasa que aumenta el adenosin monofosfato cíclico (AMPC). En la membrana luminal se activa el canal de

cloro aumentando este anión en la luz ductal. Este incremento está acoplado a un intercambiador de  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  que produce la sustitución de cloro por bicarbonato. En la membrana basolateral estimula al co-transportador de  $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ <sup>6</sup>.

### **Secreción enzimática**

La síntesis de enzimas tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso de las células acinares y posteriormente se transportan al aparato de Golgi donde se lleva a cabo una glicosilación y concentración. Finalmente son transportadas a los gránulos de zimógeno, que se secretan mediante exocitosis.

La mayoría de las enzimas pancreáticas se secretan en forma de zimógenos o proenzimas inactivas para evitar la autodigestión y la consiguiente lesión del propio páncreas. Además el páncreas secreta el péptido inhibidor de tripsina, que evita su activación antes de llegar al duodeno. A este nivel, el tripsinógeno se convierte en tripsina por acción de la enterocinasa de la mucosa duodenal, y esta tripsina produce la activación en cascada del resto de las proenzimas pancreáticas<sup>3</sup>.

Las enzimas pancreáticas se clasifican en 4 grupos según la función que desarrollan: proteolíticas, lipolíticas, glucolíticas y nucleolíticas.

Las enzimas proteolíticas pueden ser de dos tipos, endopeptidasas y exopeptidasas. Las endopeptidasas (tripsina, quimotripsina y elastasa) hidrolizan enlaces peptídicos en lugares específicos de las cadenas polipeptídicas. La elastasa humana presenta 2 isoformas: la elastasa 1 o proteasa E y la elastasa 2. Las exopeptidasas hidrolizan enlaces peptídicos en el extremo carboxiterminal liberando aminoácidos y son la carboxipeptidasa A y B.

En el grupo de las enzimas glucolíticas está la amilasa, que es una  $\alpha$ -1,4-glucosidasa que digiere el almidón en pequeños polímeros.

En cuanto a las enzimas lipolíticas, la lipasa pancreática escinde los triacilglicéridos en ácidos grasos libres y monoacilglicéridos. Para que la lipasa sea plenamente activa requiere de la activación de interfase con la colipasa en presencia de sales biliares. La fosfolipasa A2 escinde ácidos grasos de los fosfolípidos.

Finalmente, el grupo de enzimas nucleolíticas esta formado por ribonucleasas y desoxirribonucleasas, que son fosfodiesterasas capaces de hidrolizar los enlaces fosfodiésteres de los ácidos nucleicos.

## **REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DEL PÁNCREAS EXOCRINO**

### **Fases de la secreción del páncreas exocrino**

Se distinguen dos períodos de secreción, el interprandial y el digestivoposprandial.

Durante el periodo interprandial o de reposo gastrointestinal la secreción pancreática es mínima, cíclica y está relacionada con las 4 fases interdigestivas de la motilidad gastrointestinal y controlada por mecanismos nerviosos y hormonales. La regulación nerviosa se realiza mediante control principalmente parasimpático, con conexiones enteropancreáticas. El sistema nervioso simpático influye inhibiendo la secreción y la motilidad interprandial. Las hormonas con un mayor papel en este período son la motilina y el polipéptido pancreático, que estimulan e inhiben respectivamente la secreción. Se considera que esta regulación interdigestiva es importante para desalojar o limpiar el tracto gastrointestinal superior de partículas alimentarias, descamación celular y flora intestinal. Así, cuando sucede una alteración en la regulación se ocasiona frecuentemente un sobrecrecimiento bacteriano.

En el período digestivo se produce la mayor secreción exocrina del páncreas, inducida por los estímulos hormonales y nerviosos provocados por los alimentos. La respuesta pancreática a las comidas es trifásica: cefálica, gástrica e intestinal. La fase cefálica, en la que se produce del 10% al 15% de la secreción pancreática, es desencadenada por vía vagal (mediada exclusivamente por la acetilcolina) en respuesta a un estímulo psíquico, la vista, el olfato y, especialmente, la masticación. La fase gástrica, responsable del 10% al 15% de la secreción, está mediada por un mecanismo colinérgico, producido por la distensión gástrica, además de la liberación de gastrina inducida por la llegada del bolo alimenticio al estómago, estímulo, aunque débil, de la secreción pancreática al unirse a los receptores de colecistocinina (CCK). El ritmo de vaciamiento de los alimentos desde el estómago modula la fase intestinal, que constituye el período en que se produce el mayor flujo de secreción pancreática exocrina (70-75%). La fase intestinal comienza con el paso del quimo al duodeno

proximal. La secretina, secretada por células de la porción superior del duodeno y el reflejo vagovagal enteropancreático son los dos principales mecanismos que inducen la secreción ductal jugo y  $\text{HCO}_3^-$ . La cuantía de la secreción pancreática en esta fase depende de los principios inmediatos que llegan al duodeno y al yeyuno proximal, de la concentración de sales biliares y de la secreción ácida que llega del estómago al fomentar la liberación de secretina y CCK<sup>11,12</sup>.

### **Regulación neurohormonal:**

Numerosas hormonas y el sistema nervioso central y periférico regulan la secreción pancreática a través de receptores celulares localizados en la membrana basolateral y sus cascadas de transducción de señales<sup>13</sup>.

Las hormonas que regulan la secreción del páncreas exocrino son fundamentalmente la secretina, que estimula la secreción hidroelectrolítica como respuesta al ácido y a los productos de digestión de los lípidos, y la CCK, que estimula la secreción enzimática en respuesta a los productos de digestión de los lípidos y de las proteínas. Ambas son liberadas a sangre por la mucosa del intestino delgado.

Se han encontrado 2 tipos de receptores de CCK en los acinos pancreáticos: receptores CCK-A y CCK-B. Los receptores CCK-A son específicos de la CCK, mientras que tanto la gastrina como la CCK se unen a los CCK-B con alta afinidad<sup>14</sup>. Los receptores CCK-A son mayoritarios en acinos pancreáticos de roedores y en nervios aferentes del vago. Según estudios recientes, las células acinares humanas no poseen receptores funcionales CCK - A y sólo expresan los receptores CCK-B. Se ha observado que la CCK actúa a través de fibras aferentes vagales colinérgicas intrapancreáticas para estimular la secreción pancreática exocrina.

Otras hormonas reguladoras son la insulina, que estimula la secreción, mientras que el glucagón, la somatostatina y el polipéptido pancreático (PP) la inhiben.

La regulación nerviosa esta mediada por el sistema nervioso parasimpático, que estimula la secreción a través de vías vagales colinérgicas liberadoras de acetilcolina y el simpático, que inhibe la secreción, en parte, por disminuir el flujo sanguíneo pancreático.

El polipéptido intestinal vasoactivo (PIV) es el neuropéptido que desempeña el papel más importante en la regulación, y su acción es estimular la secreción hidroelectrolítica. La secreción pancreática posprandial rica en enzimas está controlada por la serotonina, liberada por las células enterocromafines de la mucosa intestinal, que estimula el reflejo vagovagal por activación de receptores 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub>, y activa las neuronas posganglionares colinérgicas del páncreas<sup>15</sup>. Así mismo, el polipéptido liberador de gastrina (PLG) estimula la secreción enzimática, mientras que el neuropéptido Y (NPY) localizado en las fibras simpáticas posganglionares junto con las catecolaminas, inhibe la secreción exocrina, principalmente por su potente acción vasoconstrictora. Otros neurotransmisores inhibidores son la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)<sup>16</sup> y el péptido YY (PYY). Este último es liberado por el íleon y el colon e inhibe la secreción pancreática por un mecanismo desconocido, aunque se ha sugerido que podría inhibir la liberación de CCK, estimular fibras adrenérgicas inhibitorias, o actuar directamente sobre receptores de polipéptidos pancreáticos<sup>17,18</sup>.

Por otra parte, también se ha observado que la secreción ductal de bicarbonato también está influenciada por factores luminares como la presión intraductal, la concentración de Ca<sup>2+</sup>, la activación patológica de proteasas y el reflujo biliar<sup>19</sup>.

### **Regulación por retroalimentación**

La secreción pancreática exocrina también está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa mediado por la presencia de enzimas pancreáticas en el duodeno, particularmente por la tripsina. Después de las comidas la tripsina que queda libre inactiva al péptido liberador de CCK y al péptido liberador de secretina intraluminal, por lo que se inhibe la secreción de CCK y la secreción pancreática<sup>12,20,21</sup>.

Por otro lado, existe un mecanismo de retroalimentación negativa que implica al páncreas endocrino. La estimulación vagal colinérgica que se produce en el período posprandial no solamente estimula a los ácinos pancreáticos, sino que también actúa en los islotes de Langerhans para que secreten el PP. Esta hormona actúa de forma presináptica en las vías vagales reduciendo la liberación de acetilcolina y, por tanto, inhibe la secreción hidroelectrolítica y enzimática del páncreas exocrino<sup>6</sup>.

### **Inhibición por nutrientes y sales biliares**

Se han descrito efectos inhibidores de la secreción pancreática exocrina por parte de nutrientes, sales biliares y algunas hormonas gastrointestinales. La elevación de los niveles sanguíneos de aminoácidos o de glucosa inducido por la ingesta o tras estímulo con CCK producen una inhibición de la secreción pancreática mediada por el glucagón y la somatostatina. La elevación de ácidos grasos en sangre también produce una inhibición de la secreción pancreática mediada por el péptido YY. Asimismo, se ha observado que el aumento de la concentración de sales biliares en el duodeno provoca una disminución en la tasa de secreción enzimática del páncreas y, por el contrario, su disminución produce un aumento de la liberación de CCK y de la secreción enzimática<sup>22</sup>.

### **Reserva funcional:**

El páncreas dispone funcionalmente de una gran reserva secretora que rebasa hasta 10 veces las necesidades digestivas de la nutrición normal, tanto de lípidos como de proteínas. De esta forma, cuando esta capacidad se reduce a menos del 10%, aparece esteatorrea y creatorrea, los signos característicos de la insuficiencia pancreática<sup>23</sup>

## **INTEGRACIÓN DE LA FUNCIÓN EXOCRINA PANCREÁTICA EN LOS PROCESOS DIGESTIVOS**

En el mundo occidental la ingesta de grasas varía por término medio entre 90 y 140 g/día, a los que se añaden unos 40-50 g depositados en el intestino de carácter endógeno. La hidrólisis de los triglicéridos se inicia mediante la lipasa gástrica (resistente al pH ácido), previa emulsión del bolo alimenticio en el estómago, lo que supone un 20-30% de la digestión lipídica total. La digestión de los lípidos se produce mayoritariamente en el duodeno y en el yeyuno. Para ello, se necesita la participación simultánea de diferentes agentes, como las sales biliares que permiten la emulsión con formación de micelas mixtas de lípidos-sales biliares, aumentando la superficie sobre la que actúan las enzimas digestivas; el bicarbonato, que mantiene el pH duodenal por encima de 5; la colipasa pancreática (cofactor de activación de la lipasa), y especialmente de la lipasa pancreática, que efectúa la hidrólisis de los triglicéridos.

En general, la digestión de las grasas no tiene mecanismos complementarios en la mucosa intestinal, por lo que un fallo significativo de la reserva funcional exocrina del páncreas producirá su deficiente digestión, en contra de lo que ocurre con las proteínas y los hidratos de carbono, donde existen mecanismos compensatorios en la pared intestinal.

Las proteínas de la dieta suponen en el mundo occidental, por término medio, unos 70-100 g/día, a lo que se añaden unos 30-50 g de proteína endógena (secreciones, descamación celular, moco, etc.). Su digestión se produce por la secreción gástrica, pancreática y de la mucosa intestinal. Las diferentes proteasas que proceden de la secreción pancreática (tripsina, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasas) normalmente hidrolizan mayoritariamente las proteínas de la ingesta. Al igual que con la lipasa, para que se realice la acción hidrolítica de estas enzimas es necesario un pH superior a 5 en la luz intestinal. La existencia de mecanismos compensatorios a esta acción de las enzimas pancreáticas, como la pepsina gástrica, resistente a pH ácido, y las dipeptidasas y tripeptidasas de la mucosa intestinal permiten que la insuficiencia pancreática en la digestión de las proteínas sea menos frecuente<sup>3</sup>.

Por lo general, en los países occidentales los glúcidos constituyen entre el 40 y el 50% de las calorías ingeridas, entre 200 y 300 g/día. Su digestión se produce inicialmente por la  $\alpha$ -amilasa salival, sobre todo parotídea, que al llegar al estómago es progresivamente inactivada por el pH ácido, y posteriormente en el duodeno por la secreción pancreática de  $\alpha$ -amilasa, enzima que escinde las uniones  $\alpha$ -1-4 glucosídicas, completando la digestión las disacaridasas y la  $\alpha$ -dextrinasa del borde en cepillo de la mucosa intestinal.

En humanos se ha observado que aumentando la proporción calórica de lípidos y proteínas de la dieta durante 2 semanas se induce un aumento global del volumen de secreción de las enzimas pancreáticas. Sin embargo, cuando este incremento de la proporción calórica es efectuado a expensas de glúcidos reduciendo el aporte de lípidos y proteínas, disminuye subsiguientemente la secreción pancreática, incluida la amilasa, tanto del período posprandial como del interdigestivo<sup>24</sup>

## 1.2 PÁNCREAS ENDOCRINO

### HISTOLOGÍA Y ESTRUCTURA DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

La unidad anatómica funcional del páncreas endocrino son los islotes de Langerhans, descubiertos en 1869. Están formados por racimos ovoides de células poliédricas diseminados por todo el páncreas, siendo más abundantes en la cola que en cabeza y cuerpo. Existen entre 1 y 2 millones de islotes de Langerhans, cuya masa corresponde al 1-2% del peso total del páncreas. Cada islote presenta un diámetro en torno a 0,3 mm y contiene entre 50 y 200 células<sup>25</sup>.

Las células endocrinas pancreáticas maduras derivan de un subconjunto de células del epitelio primitivo ductal que expresan transitoriamente Neurogenina 3. Tras la diferenciación celular se desprenden del epitelio y migran hacia el mesenquima donde se agregan en racimos. Varios estudios sugieren que las células progenitoras son unipotenciales y que las células postmitóticas que engendran dan lugar a 5 tipos de células endocrinas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , PP y  $\epsilon$ ) a través de la expresión de una cascada de diferentes factores de transcripción<sup>26,27,28,29</sup>.

La perfusión de los islotes es mayor que la del tejido acinar, donde cada islote es irrigado por una o dos arteriolas. Esta rica vascularización dentro del islote asegura una rápida detección de los niveles de glucosa en plasma por las células endocrinas, lo que permite una respuesta secretora apropiada<sup>30</sup>. Las células de los islotes se organizan en torno a capilares fenestrados en los que vierten las hormonas, los cuales drenan directamente en los plexos capilares del tejido exocrino, formando una circulación portal intrapancreática<sup>31</sup>.

Se ha observado en roedores que las células  $\beta$  se sitúan de forma contigua y están rodeadas por grupos más pequeños de células no  $\beta$  dispuestos a lo largo de invaginaciones de la superficie exterior del islote<sup>32,33</sup>. Asimismo, algunos autores han propuesto que la sangre fluye primero a través de las regiones de células  $\beta$  y luego a través de las regiones de células no- $\beta$ . Sin embargo, en los estudios de Cabrera y colaboradores<sup>34</sup>, no hallaron subdivisiones obvias en islotes humanos, sino que las células endocrinas se mostraban entremezcladas libremente en todo el islote y tenían acceso equivalente y al azar a los vasos sanguíneos dentro del islote, descartando la posibilidad de que las diferentes células endocrinas se organicen en capas alrededor

de los vasos sanguíneos y que exista un orden en la perfusión de las células.

La secreción hormonal de los islotes esta regulada por la inervación vegetativa, por nutrientes y por señales sensoriales y paracrinas, a través de comunicaciones intercelulares que permiten que cada hormona influya a su vez en la secreción del resto de hormonas<sup>30</sup>.

Al contrario que los islotes de ratón, células endocrinas de los islotes humanos están escasamente inervadas por los axones del sistema nervioso autónomo. En su lugar, los axones simpáticos eferentes inervan preferentemente a las células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Este patrón de inervación sugiere que, en lugar de actuar directamente sobre las células endocrinas, los nervios simpáticos pueden controlar la secreción hormonal mediante la modulación del flujo sanguíneo<sup>35</sup>.

Hay cuatro tipos principales de células que se diferencian por sus características morfológicas, secretoras y de tinción. Las células  $\alpha$  producen glucagón y constituyen entre un 20 y un 30 % del total. Las células  $\beta$  son la población principal, ya que suponen entre un 40 y un 60 % de la masa celular, y son productoras de insulina y de amilina, una hormona peptídica de 37 aminoácidos que es segregada conjuntamente con la insulina (en un ratio aproximado 1:100 respecto a la insulina). Las células  $\delta$  producen somatostatina y representan un 10% del total. Por último, existe al menos otro tipo celular, las células PP o F, que representan menos del 1%, presentes, sobre todo, en la zona de la cabeza pancreática, que son secretoras del PP, un péptido de 36 aminoácidos que interviene inhibiendo la secreción exocrina del páncreas, como ya se ha mencionado anteriormente<sup>36,37</sup>.

## CÉLULAS BETA E INSULINA

### Síntesis y degradación de Insulina

La insulina es una hormona de naturaleza proteica formada por 2 cadenas polipeptídicas conectadas por dos enlaces disulfuro, la cadena A formada por 21 aminoácidos y la cadena B constituida por 30<sup>38</sup>.

El gen que codifica la síntesis de insulina se localiza en el brazo corto del cromosoma 11<sup>39</sup>. El primer péptido resultante de su transcripción a ARNm y posterior traducción, es la pre-proinsulina, que es transportada al retículo endoplásmico rugoso donde una peptidasa rompe el péptido señal generando la proinsulina, que se pliega espacialmente formándose posteriormente los puentes disulfuro para establecer su estructura original. La proinsulina es transportada al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción, en los cuales por la acción de enzimas proteolíticas se elimina el péptido C, que servía de conexión entre las cadenas A y B, formándose así la molécula madura de insulina<sup>40</sup>.

La progresión de los gránulos hacia la membrana plasmática se hace a través de microtúbulos impulsados por filamentos ciliares contráctiles y por gradientes de potencial electroquímico. Finalmente, los gránulos se fusionan con la membrana y la insulina y el péptido C son liberados por exocitosis<sup>41</sup>.

La vida media de la insulina es aproximadamente de unos 5-6 minutos, mientras que la del péptido C es de 30 minutos (por ello, aunque la insulina y el péptido C se secretan en cantidades iguales, la concentración plasmática de este último suele ser cinco veces mayor). La medición de las concentraciones de péptido C en ayunas o post estímulo de glucagón, es una buena expresión de la síntesis y secreción de insulina, lo que se puede medir aún en los pacientes que reciben insulina exógena, ya que esta última no tiene reacción cruzada con el péptido C.

Se degrada mayoritariamente en el hígado y en menor medida en riñones y músculos. En cambio, la eliminación del péptido C y de la proinsulina ocurre fundamentalmente a nivel renal.

**Regulación de la Secreción de Insulina:**

Durante el día, la secreción de insulina se produce en dos periodos, uno de estimulación y otro basal; el primero sucede cuando se ingieren alimentos y se da una sincronización perfecta entre los niveles de glucosa y los de insulina plasmática. El segundo se presenta en el periodo de ayunas, que conlleva una secreción promedio de 0'25 a 1'5 UI/h y constituye cerca del 50% de la secreción total de insulina en 24 horas, la cual se realiza de forma pulsátil de 5 a 8 minutos.

La secreción de insulina está regulada principalmente a cuatro niveles: presencia de nutrientes; señales del sistema nervioso autónomo parasimpático (acetilcolina) y simpático (epinefrina, norepinefrina, adrenalina); hormonas gastrointestinales: gastrina, CCK, secretina, péptido inhibidor gástrico (GIP) y péptido similar al glucagón 1 (GLP-1); y otras señales intercelulares paracrinas y autocrinas.

La glucosa representa el factor fisiológico más importante; esta difunde a través de la membrana plasmática de la célula  $\beta$  mediante un transportador específico, el transportador de glucosa 2 (GLUT-2), el cual la introduce y equilibra las concentraciones intra y extracelulares. Una vez dentro de la célula la glucosa se metaboliza por glucólisis. Inicialmente es fosforilada por la glucocinasa y tras ello se produce ATP, aumentando la relación ATP/ADP, que ocasiona el cierre de los canales de potasio de la membrana celular, despolarizándola, lo que condiciona la apertura de los canales lentos de calcio con el consiguiente paso de calcio dentro de la célula, que genera cambios en la calmodulina y la protein-kinasa C, que estimulan la agregación de microtúbulos y liberación de gránulos de insulina<sup>42,43</sup>.

La interregulación entre glucosa e insulina es capaz de mantener los niveles de glucemia en un estrecho margen fisiológico. La célula beta tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios de la glucemia, respondiendo de inmediato con una secreción insulínica proporcional. En condiciones normales, si existe mayor demanda por una elevación mantenida de la glucosa, aumenta la sensibilidad a ella y luego es capaz de estimular la replicación de las células beta. Estos efectos tienen una distinta secuencia temporal: en segundos responde a los cambios de la glucemia, en minutos aumenta la sensibilidad y en semanas se adapta incrementando la masa celular.

Los aminoácidos individuales en concentraciones fisiológicas son pobres secretagogos de insulina. Sin embargo, ciertas combinaciones de aminoácidos en

concentraciones fisiológicas o superiores pueden aumentar la secreción de insulina<sup>44</sup>. Así, la glutamina por sí sola no estimula la secreción de insulina pero una combinación de glutamina con leucina puede mejorar secreción de insulina inducida por glucosa<sup>45</sup>. Por otra parte, algunos aminoácidos pueden influir indirectamente en la secreción de insulina de las células  $\beta$ . Durante el período de ayuno, las proteínas en el músculo esquelético son catabolizadas y los aminoácidos se metabolizan posteriormente para la generación de energía. Los aminoácidos libres, incluyendo alanina y glutamina, se liberan en la sangre y sirven como potentes secretagogos de glucagón. Esto se traduce en una elevación de los niveles de glucosa en la sangre, que a su vez desencadena la secreción de insulina. Los aminoácidos dietéticos también pueden inducir la secreción de insulina a través de mecanismos dependientes de las incretinas.

Los triglicéridos, los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos estimulan con debilidad la secreción de insulina como consecuencia de un aumento de concentración de calcio intracelular.

Los ácidos grasos libres (AGL) influyen en la secreción de insulina de las células  $\beta$ . En la diabetes tipo 2 potencian la secreción esta hormona para compensar el aumento de las necesidades a consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos<sup>46,47</sup>. Los AGL también pueden mejorar la secreción de insulina estimulada por glucosa mediante su administración exógena<sup>48,49</sup>. Recientemente, se ha descubierto que las células  $\beta$  tienen un receptor de ácidos grasos libres, a través del cual, los AGL pueden influir en la función de las células  $\beta$ . El metabolismo intracelular de AGL es la fuente para la síntesis de moléculas de señal lipídicas tales como acil-CoA de cadena larga y DAG implicados en la secreción de insulina<sup>50,51</sup>.

La ingestión de lípidos conduce a la síntesis y secreción de apolipoproteína A-IV (apoA-IV) por los enterocitos. Esta proteína puede circular de forma libre o asociada a HDL al igual que la apoA-I y la apoA-II. Estas apolipoproteínas aumentan la expresión de ARNm y la secreción de insulina dependiente de glucosa por la activación de los canales de potasio ATP dependientes y la elevación intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . Además la administración exógena de apoA-IV reduce la ingesta de alimentos y se ha sugerido que podría ser utilizado como un tratamiento terapéutico en la diabetes tipo 2<sup>52,53,54</sup>.

El sistema nervioso autónomo es un importante modulador de la secreción insulínica. El parasimpático la estimula y el simpático la inhibe. El efecto adrenérgico es complejo, pues la estimulación de los  $\alpha 2$  receptores inhibe la secreción, mientras la estimulación crónica de los  $\beta$  receptores la incrementa.

Diversas hormonas intervienen en la secreción de insulina favoreciendo o inhibiendo su secreción. Entre las que contribuyen a su secreción se encuentran el glucagón, catecolaminas por estímulo betaadrenérgico, GIP, CCK, PIV, GPL-1, PLG, acetilcolina, hormona de crecimiento, cortisol y hormonas sexuales (progesterona y estrógenos). Entre las hormonas que impiden la secreción están el neuro péptido Y, galanina, somatostatina y las catecolaminas a través de estímulo alfa.

Los agentes potenciadores como el glucagón, GLP-1, secretina, pancreozimina, GIP y la acetilcolina, estimulan la adenilciclase y así incrementan la concentración de AMP cíclico que a su vez activa proteinkinasa AMP dependientes. Los neurotransmisores: adrenalina, noradrenalina y somatostatina, que actúan como inhibidores, ejercen su efecto modulando el metabolismo del inositol en la membrana, cuya hidrólisis genera diacylglicerol, activador endógeno de las proteinkinasa C <sup>55</sup>.

Las incretinas son hormonas secretadas por las células endocrinas intestinales en respuesta a la ingesta de alimentos. Se han identificado dos principales: el GPL-1 y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, que son sintetizados y liberados por las células L del íleon, y por las células K del yeyuno respectivamente. Las incretinas regulan la homeostasis de la glucosa a través de múltiples acciones, incluyendo la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la supresión postprandial de glucagón y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico. El efecto incretina es responsable aproximadamente del 60% de la liberación total de insulina después de una comida, fundamentalmente por la acción del GPL-1 <sup>56,57,58, 59</sup>.

La grelina es una hormona orexígena liberada por las células endocrinas gástricas en fase de ayuno. Se ha observado en roedores que la grelina contrarresta los efectos insulínicos mediado por GPL-1 previniendo la elevación intracelular de calcio y los niveles de AMPc. También se ha descrito que la grelina regula el efecto de la somatostatina en la secreción de la insulina, en situaciones de hipoglucemia los niveles de grelina aumentaron mientras que se produce una disminución de la somatostatina.

La respuesta de la insulina a secretagogos es bifásica: una fase precoz y rápida que dura 10 minutos y otra más tardía, menos intensa y sostenida. La primera presumiblemente se debe a secreción de gránulos preformados y la segunda, a biosíntesis de novo. Se ha demostrado que esta respuesta bifásica es indispensable para obtener la homeostasis de la glucosa<sup>60</sup>.

### **Efectos metabólicos de la Insulina:**

La insulina tiene un destacado rol en la regulación metabólica. Se le define como una hormona anabólica (promueve el depósito de sustratos energéticos y la síntesis de proteínas) y anticatabólica (frena la movilización de sustratos). El aumento de secreción tras una comida, induce una vasodilatación (por su efecto de síntesis de óxido nítrico al estimular la óxido nítrico sintetasa endotelial) que facilita la distribución de sustratos hacia los tejidos. Si bien sus efectos son más evidentes en la regulación de la homeostasis de la glucosa, tiene un papel fundamental en la metabolización de aminoácidos, ácidos, grasos, cetoácidos y lipoproteínas. Sus efectos fisiológicos in vivo deben considerarse en el contexto de su relación con las hormonas catabólicas (glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y hormona de crecimiento).

#### **Efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono:**

Favorece la utilización de la glucosa (oxidación y depósito) y frena su producción endógena. En el tejido muscular y adiposo estimula el transporte de glucosa a través de la membrana y aumenta la oxidación de la glucosa al activar la pirúvico dehidrogenasa. En el hígado, en donde el transporte de glucosa es independiente de insulina, activa la glucocinasa y la glucógeno sintetasa, favoreciendo su oxidación y el depósito como glucógeno. Deprime la glucogenolisis y la neoglucogénesis y en consecuencia, la producción hepática de glucosa. Inhibe la glucosa fosfatasa que regula la glucogenolisis. La neoglucogénesis se reduce porque frena el catabolismo muscular y el flujo de alanina hacia el hígado e inhibe las enzimas responsables del paso de fosfoenolpirúvico a glucosa.

#### **Efectos en el metabolismo de los lípidos:**

Favorece la síntesis de triglicéridos, y frena su hidrólisis. Disminuye la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y su entrega al hígado. Inhibe la

cetogénesis hepática y facilita la utilización periférica de los cetoácidos. La síntesis de triglicéridos está estimulada por una mayor concentración de glicerofosfato y de acetil CoA derivados de la glucólisis y también por mayor formación de NADPH, derivado del metabolismo de la glucosa por la vía de las pentosas. La insulina inhibe la lipasa hormona-sensible intracelular y por ello reduce la hidrólisis de los triglicéridos y el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado. Incrementa la concentración de malonil CoA, inhibidor de la acyl carnitin transferasa, con lo que se reduce la penetración de ácidos grasos a la mitocondria, su beta-oxidación y ulterior transformación en cetoácidos. Además, estimula la utilización de estos últimos en la periferia. La insulina se define como una hormona anticetogénica, ya que reduce la movilización de ácidos grasos hacia el hígado, reduce su penetración a la mitocondria y favorece su incorporación hacia el ciclo de Krebs y la síntesis de triglicéridos.

Efectos en el metabolismo de las proteínas:

Aumenta la captación de aminoácidos a nivel muscular, favorece la síntesis proteica e inhibe la proteólisis. Reduce la concentración de aminoácidos ramificados en la sangre, la degradación de proteínas a aminoácidos y su oxidación.

Efectos en el metabolismo de las lipoproteínas:

La insulina estimula la lipasa lipoproteica, favoreciendo el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones). Además, reduce el catabolismo de las HDL.

## **CÉLULAS ALFA Y EL GLUCAGÓN**

### **Síntesis y degradación**

El glucagón es una hormona peptídica, sintetizada y secretada por las células alfa del páncreas. El gen que codifica la molécula de glucagón se encuentra en el cromosoma 2 humano. Su producto final es una cadena polipeptídica de 180 aminoácidos conocida como proglucagón. Este gen no sólo se expresa en las células  $\alpha$  del páncreas, sino también en las células L del íleon y en menor medida en el cerebro. El proglucagón es capaz de liberar, además de glucagón, otros péptidos, a través de un proceso de post-traducción tejido específico.

En el páncreas, el producto mayoritario del procesamiento del proglucagón es el glucagón, junto con el polipéptido relacionado con el glucagón (GRPP). Por otro lado, en el intestino y el cerebro, no se produce glucagón y éste se encuentra formando parte de un fragmento mayor llamado glicentina. Sin embargo, la glicentina puede ser procesada liberándose el GRPP y oxintomodulina. Además, también se procesa la parte N-terminal del proglucagón generándose GLP-1 y GLP-2

La hormona madura del glucagón consta de una cadena polipeptídica de 29 aminoácidos carente de puentes disulfuro y con un peso molecular de 3485 daltons. La vida media del glucagón es corta, alrededor de 5 minutos, comenzando su degradación en el torrente sanguíneo debido a la acción de una serin-proteasa denominada dipeptidil-peptidasa IV (DDP-IV). Sin embargo, es mayoritariamente degradado en el riñón, y una pequeña parte en el hígado<sup>61,62</sup>.

### **Regulación de la Secreción de Glucagón:**

La secreción de glucagón también está interregulada por sustratos, por el sistema nervioso autónomo, por hormonas y señales intercelulares. La concentración de la glucosa es la señal fisiológica fundamental: Las células  $\alpha$  pancreáticas están dotadas con canales específicos que generan potenciales de acción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en ausencia o con niveles bajos de insulina, mientras que la elevación de la glucosa inhibe la secreción de glucagón al elevarse la proporción citosólica de ATP/ADP que bloquea los canales de  $\text{K}^+$  dependientes de ATP despolarizando la membrana, lo que inactiva otros canales<sup>63</sup>. Estudios iniciales sugerían que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos inhibían la secreción. Sin embargo, en los estudios de Bollheimer<sup>64</sup>, Olofsson<sup>65</sup> y Hong<sup>66</sup> en 2004 y 2005 se observó que la exposición a corto plazo a ácidos grasos libres estimulaba la liberación de glucagón dependiendo de la longitud de la cadena, la configuración espacial y el grado de saturación del ácido graso.

Los aminoácidos también son relevantes en la modulación de la función de las células  $\alpha$ . Aminoácidos tales como arginina, alanina y glutamina son potentes estimuladores de la secreción de glucagón<sup>67,68</sup>. Sin embargo, algunos ácidos como la aminoisoleucina también puede inhibir la secreción, mientras que la leucina tiene un doble efecto, en concentraciones fisiológicas es un estímulo positivo, pero a niveles elevados la inhibe<sup>69</sup>.

Tanto el sistema vagal como el simpático y el péptido inhibidor gástrico en concentraciones fisiológicas, también son estimuladores. La hormona de crecimiento y el cortisol en cantidades elevadas producen un efecto activador del glucagón. Por posibles mecanismos paracrinos, la insulina, la somatostatina y el GPL-1 ejercen un efecto inhibitorio<sup>70,71,72</sup>.

La falta de inhibición de la secreción de glucagón en condiciones de hiperglicemia secundarias a insuficiencia insulínica, se debe a una reducción de efecto inhibitorio de la insulina, que en condiciones normales se efectúa a través del sistema venoso tipo portal y por acción paracrina.

Otros moduladores de las células  $\alpha$  son los mensajeros extracelulares como el neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA) que es liberado por exocitosis en vesículas por las células  $\beta$  estimulando los receptores GABA de las células  $\alpha$  disminuyendo la liberación de glucagón mediante hiperpolarización de la membrana plasmática<sup>73</sup>. En situaciones de hipoglucemia, el neurotransmisor L-glutamato es cosecretado junto con glucagón, lo que induce la liberación de GABA por las células  $\beta$  y la consiguiente inhibición de las células  $\alpha$ , por lo que se le define como una molécula reguladora de la función endocrina<sup>74</sup>.

Otro regulador es el polipéptido pancreático amiloide de los islotes o amilina. Este polipéptido es una hormona de 37 aminoácidos sintetizado principalmente en las células  $\beta$  y es cosecretado junto con la insulina por exocitosis produciendo un efecto inhibitorio sobre las concentraciones basales de glucagón<sup>75</sup>.

### **Mecanismo de actuación**

El mecanismo a través del cual el glucagón ejerce sus efectos implica la unión de la hormona a sus receptores específicos y la transducción de señales mediante segundos mensajeros intracelulares: Se activa la adenilato-ciclasa aumentando los niveles de AMP cíclico, que a su vez, produce la estimulación de la PKA<sup>76</sup>.

El Receptor del glucagón está presente en múltiples tejidos como el hígado, páncreas, corazón, riñones, cerebro y tejido muscular liso.

### **Acciones metabólicas del Glucagón:**

Es una hormona catabólica y tiene una importante función en la movilización de sustratos. Estimula la neoglucogénesis y la glucógenolisis, activando la producción hepática endógena de glucosa, asegurando un suministro adecuado de glucosa para el cuerpo y el cerebro y al mismo tiempo, disminuye la glucogénesis y la glucólisis. Los receptores de glucagón en el hígado son altamente selectivos para el glucagón, pero presentan una modesta afinidad para los péptidos similares al glucagón<sup>77</sup>. Activa la lipólisis y el transporte de ácidos grasos hacia el hígado. Tiene un rol fundamental en la cetogénesis hepática, incrementando los niveles de carnitina y reduciendo los niveles de malonil CoA. Con ello se acelera el paso de ácidos grasos a la mitocondria y en condiciones de déficit insulínico, su transformación en cetoácidos. A nivel muscular, favorece la degradación de proteínas a aminoácidos, su salida hacia el hígado y su posterior transformación en glucosa, especialmente de los aminoácidos alanina, glicina y prolina (neoglucogénesis)<sup>30,78</sup>.

## **CÉLULAS DELTA Y LA SOMATOSTATINA**

### **Síntesis y degradación**

La somatostatina es un tetradecapéptido cíclico de 14 aminoácidos unidos por un puente disulfuro formado entre 2 residuos de cisteína.

Esta hormona producida por las células  $\delta$  de los islotes pancreáticos es la misma que es secretada por el hipotálamo para inhibir la liberación de la hormona del crecimiento por parte de la adenohipófisis. Además, también es segregada por el sistema nervioso central, las amígdalas, el sistema límbico, la corteza cerebral hipocámpica y la neocorteza, actuando como neurotransmisor, y por la mucosa gastrointestinal en las células D de las criptas de las vellosidades intestinales<sup>79,80</sup>.

El gen responsable de su síntesis se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3. Su expresión da lugar a la "pre-prosomatostatina" (121 aminoácidos), que tras la liberación del péptido señal, genera la llamada prosomatostatina-1 (97 aminoácidos), que posteriormente es procesada según un patrón específico de tejido en dos isoformas mayoritarias, una de 28 y otra de 14 aminoácidos (SST-28 y SST-14, respectivamente). La SST-14 puede generarse a partir de la SST-28 por acción de la

enzima SST-28 convertasa. SST-14 es la forma mayoritaria en el sistema nervioso central y al parecer, la única producida en el páncreas, y su efecto es mucho más potente en la inhibición de la secreción de insulina y glucagón. En cambio, SST-28 es la predominante en el intestino y el hipotálamo (en general la más abundante en la circulación sanguínea) y su acción es más efectiva en la inhibición de la secreción de la GH<sup>81</sup>.

La vida media plasmática de las somatostatinas SST-14 y SST-28 es de 2 y 6 minutos respectivamente, mucho más corta que la de la insulina y el glucagón. Esto es debido a que es muy susceptible a la degradación por la acción enzimática de amino y endopeptidasas. El riñón es el principal órgano implicado en su eliminación<sup>82</sup>.

### **Regulación de la secreción**

La glucosa estimula su secreción con una relación dosis-respuesta. Igualmente lo hacen los aminoácidos y cuerpos cetónicos. Las enterohormonas (gastrina, colecistokinina, GIP y secretina) estimulan la secreción de somatostatina, mientras el glucagón la inhibe posiblemente por un mecanismo paracrino. Los agentes colinérgicos y  $\beta$  adrenérgicos la estimulan y los  $\alpha$  2 adrenérgicos, la inhiben.

### **Mecanismo de actuación**

La somatostatina ejerce sus efectos mediante la unión a receptores específicos de membrana, de los cuales se han identificado cinco subtipos hasta el momento: STTR1, STTR2, STTR3, STTR4 y STTR5. Estos receptores son proteínas transmembrana que muestran entre un 42 y 60% de homología entre ellos. Esta multiplicidad de receptores explica la gran diversidad de funciones biológicas que presenta la somatostatina según el órgano o tejido sobre el que actúe. Los subtipos STTR1-4 no distinguen entre las dos isoformas de somatostatina (STT-28 y SST-14), mientras que el STTR5 presenta mayor afinidad por la STT-28. En humanos las evidencias muestran que son los subtipos STTR1, STTR2 y STTR5 los que juegan un papel en la inhibición de la secreción de la insulina y el glucagón. Una característica es común a todos ellos, pues siempre transmiten la señal mediante una proteína G inhibitoria ( $G_i$ ), homóloga estructuralmente a  $G_s$ , pero que inhibe a la adenilato-ciclase disminuyendo así los niveles de AMP cíclico<sup>82,83</sup>.

### **Mecanismos de liberación**

En el intestino delgado cuando los alimentos, específicamente el agua y electrolitos, se ponen en contacto con las células D, estas se activan y liberan somatostatina. Una vez que la somatostatina se libera hacia el torrente sanguíneo y se une a los receptores que segregan gastrina, glucagón, secretina y colecistoquinina, esta los inhibe e impide de esta forma la liberación de todas estas hormonas, de ahí el efecto inhibitorio sobre las funciones gastrointestinales que se le atribuye.

La liberación de somatostatina puede verse inhibida por la acetilcolina, al actuar sobre los receptores muscarínicos que inhibe las células D, y puede verse estimulada por la acción de las hormonas gastrina, la colecistoquinina, la leptina, la serotonina y la epinefrina.

Los receptores para la somatostatina actúan mediante 3 mecanismos de traducción: Inhibición de la síntesis de AMPc, disminución de las concentraciones intracelulares de calcio y por estimulación de una fosfoproteínfosfatasa.

La somatostatina que se encuentra en las neuronas del plexo mientérico y submucoso, cuando es liberada hacia el torrente sanguíneo, refuerza la acción de la somatostatina liberada por las células D.

Las somatostatinas 14 y 28 aumentan sus niveles circulatorios ante la presencia de grasa y de proteína en el intestino delgado, y de un pH ácido en la región antral del estómago y del duodeno.

### **Acciones fisiológicas**

Su principal efecto es modular la absorción intestinal de sustratos, ya que inhibe las funciones endocrinas, exocrinas y motoras del tracto gastrointestinal. Es posible que de forma indirecta regule la respuesta proporcional de insulina y glucagón de acuerdo a los requerimientos, oferta y disponibilidad de sustratos energéticos, debido a que existe una compleja interregulación entre las tres hormonas, ejerciendo la somatostatina un efecto inhibitorio sobre el glucagón e insulina, que evitaría una prolongada acción de estas hormonas, manteniendo la homeostasis de la glucemia<sup>84</sup>.

La somatostatina realiza múltiples acciones fisiológicas mediante cuatro mecanismos interrelacionados, como regulación neurohumoral, acción neurocrina, hormona endocrina y hormona paracrina/exocrina (mediante difusión local).

En el aparato digestivo actúa a distintos niveles, en las glándula salivares inhibe la secreción de saliva, en el estómago inhibe la secreción de ácido clorhídrico, de pepsina, de gastrina y el vaciamiento gástrico y presenta un efecto citoprotector por inhibición del índice mitótico y de síntesis ADN de las mucosas estomacal e intestinal. A nivel del intestino delgado y colon da lugar a una inhibición del crecimiento y la proliferación celular así como disminuye la absorción de agua, cloro, bicarbonato, glucosa, xilosa, aminoácidos, calcio, glucagón, glicerol, fructosa, lactosa y triglicéridos en el intestino y retarda el tránsito intestinal. En el páncreas inhibe la secreción exocrina y endocrina. En la vesícula inhibe la contracción y el vaciamiento de la vesícula biliar disminuyendo el flujo biliar y modifica la composición y las características fisicoquímicas de la bilis incrementando la concentración de monoglucurónido de bilirrubina, proteína total y disminución del pH. Reduce el flujo sanguíneo mesentérico y celiaco. Por acción paracrina inhibe la secreción de secretina, glucagón, polipéptido intestinal vasoactivo, péptido inhibitorio gástrico, motilina, colecistoquinina, neurotensina, sustancia P y de acetilcolina. Por acción autocrina se autorregula inhibiendo su propia secreción.

Otras acciones extradigestivas reconocidas son la inhibición de la liberación de las hormonas del crecimiento, la tirotropina y la paratohormona.

### **POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO**

El polipéptido pancreático es un péptido con 36 aminoácidos, compuesto por un carboxilo terminal que es una amida de la tirosina. Tiene función de neurotransmisor, con una alta relevancia en el sistema límbico y en el control hipotalámico. Este polipéptido es producido por las células D<sub>2</sub>F de los islotes pancreáticos, del páncreas exocrino y en pequeñas cantidades por el estómago, el duodeno y regiones adyacentes.

#### **Mecanismo de liberación**

Su liberación depende de diversos factores como son: ingestión de proteínas, ayuno, ejercicio, hipoglucemia intensa y estimulación vagal. Se inhibe por efecto de la somatostatina y la administración de glucosa por vía intravenosa. No obstante, el estímulo más poderoso para su liberación es el consumo de dietas hiperproteicas. El

polipéptido pancreático una vez liberado tiene gran afinidad por sus receptores  $Y_4$ - $Y_5$  localizados en las células diana, donde ejercen sus acciones.

### **Acciones fisiológicas**

Sus acciones son de tipo endocrino y paracrino. En el estómago incrementa el vaciamiento gástrico y estimula la secreción basal de ácido clorhídrico, pero inhibe la secreción estimulada con pentagastrina. Tiene un efecto trófico sobre el estómago, duodeno y el hígado. En el intestino delgado incrementa la motilidad gastrointestinal y el tránsito intestinal. Produce disminución del apetito. A nivel hepático incrementa la glucogenólisis. En el páncreas inhibe la secreción de bicarbonato, proteínas y enzimas pancreáticas. Inhibe la contracción de la vesícula biliar y aumenta el tono del colédoco sin afectar el flujo de bilis hepática<sup>37</sup>.

## 2. TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA DPC

### 2.1. VARIACIONES TÉCNICAS:

La primera duodenopancreatectomía cefálica (DPC) por cáncer de páncreas fue realizada por Alessandro Codivilla, cirujano italiano, en el año 1898. Resecó parcialmente el duodeno, páncreas, estómago distal y el conducto biliar distal. La continuidad fue restaurada mediante tres derivaciones, una anastomosis en Y de Roux, una gastroyeyunostomía y una colecistoyeyunostomía, sin anastomosis o cierre del muñón pancreático. El paciente falleció a los 18 días por caquexia y esteatorrea<sup>85</sup>.

En 1909, Walther Kausch<sup>86</sup>, cirujano alemán, fue el primero que intentó la resección en bloque del píloro, primera y segunda porción del duodeno junto con la cabeza del páncreas y reestableció la continuidad con un pancreaticoduodenostomía a la tercera porción del duodeno. La intervención fue efectuada en dos tiempos y el paciente sobrevivió nueve meses.

En 1918, Dragstedt demostró en perros que la duodenectomía total era compatible con la supervivencia ya que en aquella época se pensaba que el duodeno era esencial para la supervivencia humana.

Allen O. Whipple y sus colaboradores<sup>87</sup> iniciaron esta técnica, que hoy lleva su nombre, de forma sistemática, y publicaron en 1935 el primer informe de tres pacientes intervenidos de cáncer ampular en el Hospital Presbiteriano de Columbia en Nueva York. El procedimiento era llevado a cabo en dos etapas e incluía una resección radical del duodeno y la cabeza del páncreas, cierre del muñón pancreático, gastroenterostomía posterior, ligadura y sección del conducto biliar común y una colecistogastrostomía. En 1946, Whipple<sup>88</sup> publicó su experiencia de 10 años de escisiones radicales de la cabeza del páncreas y el duodeno. En este informe proponía varias modificaciones a su intervención original y abogaba por un procedimiento de una sola etapa. Resumió los pasos más significativos del procedimiento que incluían la resección completa del duodeno y la cabeza de páncreas, la restauración de la continuidad pancreatico-entérica mediante una anastomosis del conducto pancreático a una asa yeyunal y realizar una coledocoyeyunostomía en lugar de utilizar la vesícula biliar como un conducto para evitar la infección ascendente del tracto biliar y la estenosis. El descubrimiento de la

vitamina K en 1940 y el desarrollo de los bancos de sangre ayudaron a superar la coagulopatía en pacientes con ictericia<sup>85</sup>.

Inicialmente la DPC conllevaba una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. No fue hasta la década de 1990, cuando se informó de un descenso en la mortalidad por debajo del 5% gracias al desarrollo de la técnica quirúrgica, la mejora en el cuidado perioperatorio y la concentración de pacientes en centros de alto volumen<sup>89,90</sup>.

A pesar de esto, el procedimiento sigue estando asociado a una sustancial morbilidad, debido principalmente a problemas relacionados con la anastomosis entre el páncreas y el tracto gastrointestinal. La fuga incontrolada de esta anastomosis se asocia con importantes complicaciones que pueden dar comienzo a una espiral de sepsis, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte. En consecuencia, se han implementado e investigado numerosas variaciones técnicas, con el fin de disminuir la morbilidad. Estas incluyen la preservación pilórica propuesta por Traverso y Longmire<sup>91</sup> en 1978, diferentes técnicas de sutura, opciones de drenaje externo e interno, selladores tópicos, profilaxis farmacológica, incluyendo el octreotido y distintas opciones de derivación del remanente pancreático como son la pancreatoyeyunostomía (PY) y la anastomosis pancretogástrica (PG) en cara posterior<sup>92</sup>.

### 2.1.1. Duodenopancreatectomía estándar moderna

#### **Vía de acceso:**

El paciente es colocado en la mesa operatoria en decúbito supino, con los brazos en cruz. Puede ser útil que el enfermo apoye la región dorsal sobre una almohada para lograr una mayor exposición del campo operatorio. La vía de abordaje más frecuente es una incisión transversal bilateral entre el ombligo y el xifoides que permite una adecuada exposición, da lugar a menos eventraciones y parece que es mejor tolerada desde el punto de vista respiratorio que los abordajes verticales<sup>93</sup>.

#### **Evaluación preoperatoria:**

Para el estudio de la extensión locorregional y la evaluación de la resecabilidad del cáncer de páncreas (CP) preoperatoriamente es útil la realización de distintas pruebas de imagen. La tomografía computarizada helicoidal multicorte (TCMC) es la técnica diagnóstica inicial de elección en pacientes con sospecha clínica o ecográfica de CP y la técnica de primera elección para su estadificación con un grado de recomendación B. La ecoendoscopia es la técnica con mayor valor predictivo negativo para la detección del CP y además permite la obtención de material para el diagnóstico anatomopatológico y definir la invasión vascular. La Resonancia magnética se recomienda en casos en los que no puede realizarse la TCMC con contraste yodado o cuando las pruebas anteriores hayan dado resultados indeterminados, como en la caracterización de lesiones focales hepáticas<sup>94</sup>. Para evidenciar una carcinomatosis peritoneal algunos autores consideran la laparoscopia como el método más sensible y específico<sup>95,96</sup>.

Dos metaanálisis que comparaban la realización de drenaje biliar endoscópico con prótesis biliar plástica (PBP) frente a cirugía no demostraron diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones o mortalidad<sup>97,98</sup>, sin embargo en otros metaanálisis<sup>99,100</sup> se ha concluido que el uso de una PBP aumenta el riesgo de infección, por lo que en general, se considera que el drenaje biliar prequirúrgico sólo debe realizarse si el paciente tiene colangitis, función hepática deteriorada o en el caso de que la cirugía se demore más de dos semanas<sup>101</sup>.

Según el consenso acordado por el ISGPS<sup>102</sup>, la biopsia percutánea del tumor debe evitarse en pacientes con una masa en la cabeza pancreática sospechosa y

potencialmente resecable, dado que una citología negativa no es garantía de benignidad y puede coexistir una pancreatitis crónica dando lugar a falsos negativos. Además la punción puede diseminar el tumor disminuyendo de la supervivencia a largo plazo. Se reserva la confirmación histológica previa a la cirugía para aquellos casos en que el hecho de presentar o no un determinado diagnóstico pueda comportar un cambio en el manejo terapéutico.

#### **Exploración y evaluación de la resecabilidad:**

Se debe iniciar la intervención con una palpación sistemática del hígado, cúpulas diafragmáticas, peritoneo, intestino, sus mesos y fondo de saco de Douglas para descartar la presencia de metástasis hepáticas, ganglionares y carcinomatosis peritoneal. La exploración del páncreas, ligamento hepatoduodenal y la raíz del mesenterio incluyendo el ligamento de Treitz debe excluir la infiltración del tumor primario<sup>93</sup>.

#### **Movilización:**

Se realiza una liberación del ángulo hepático del colon para exponer plenamente el duodeno y la cabeza del páncreas. Posteriormente el duodeno y la cabeza del páncreas son movilizados mediante la maniobra de Kocher, consistente en la incisión del peritoneo parietal posterior del borde derecho de la segunda porción duodenal hasta el colédoco y continuar la disección lo largo de la fascia de Treitz (fascia dorsal del páncreas) para separar el duodeno y páncreas de la fascia de Gerota, vena cava inferior, vasos gonadales derechos, vena renal izquierda y aorta abdominal hasta la arteria mesentérica superior a la izquierda. En ocasiones, con el fin de obtener un margen libre posterior del páncreas puede ser necesario para incluir la parte superoanterior de la fascia Gerota. El ligamento gastrocólico se disecciona del colon transversal permitiendo el acceso a la transcavidad de los epiplones, para exponer totalmente la cabeza del páncreas y favorecer la identificación de la vena mesentérica superior.

### **Colecistectomía y disección del ligamento hepatoduodenal:**

La vesícula biliar se disecciona de forma anterógrada en continuidad con la vía biliar principal extrahepática. El conducto hepático común es rodeado y seccionado por debajo de la bifurcación dejando un corto muñón para la anastomosis biliar posterior. A continuación el conducto biliar principal se disecciona distalmente junto con el tejido linfático lateral a la vena porta y periarterial. La cara anterior del epiplón menor se abre transversalmente desde la línea de sección del conducto hepático hasta la pars flácida permitiendo la movilización de la curvatura menor del estómago. La arteria hepática común se identifica y movilizada a lo largo de su curso horizontal lo que favorece la identificación de la arteria gastroduodenal y la arteria pilórica. La arteria gastroduodenal se liga y se secciona. En esta etapa puede identificarse la vena porta hepática en el borde superior del cuello pancreático.

### **Gastrectomía parcial:**

La DPC según Whipple implica la extirpación del tercio distal del estómago con la intención de respetar una cirugía oncológica reseccionando la porción derecha del delantal epiploico del antro gástrico que recubre la cabeza del páncreas.<sup>103</sup>

El ligamento gastrocólico y epiplón mayor se diseccionan hasta la curva mayor del estómago. La sección del pedículo gastroepiploico permite contactar con la pared gástrica. El epiplón menor se disecciona posteriormente hasta contactar con la curvatura menor. La sección gástrica se realizará en el cruce del antro y cuerpo del estómago, a unos 10 cm por encima del píloro.

### **División del yeyuno:**

En la región inframesocólica, el ligamento de Treitz es seccionado lo que permite la movilización de la totalidad del duodeno. La primera parte del yeyuno es diseccionado y seccionado a unos 10 cm del ángulo duodenoyeyunal dejando una arcada vascular adecuado para el yeyuno distal. El segmento yeyunal proximal se libera seccionando su meso a ras de la pared digestiva. A continuación este segmento es recuperado a nivel supramesocólico mediante la maniobra de descruzamiento mesentérico.

### **Movilización y División del cuello del páncreas:**

La vena gastroepiplóica derecha y la rama del colon derecho que drenan en el tronco de Henle son ligadas y seccionadas al igual que el Tronco de Henle, que desemboca en la vena mesentérica superior. Mediante disección roma se procede a la liberación retroítmica, creando un túnel entre el cuello del páncreas y la pared anterior de la vena mesentérica superior y porta hepática. El cuello del páncreas es seccionado con bisturí frío. Si el tumor parece alcanzar el margen de resección, la pancreatectomía debe extenderse hacia la izquierda.

### **Disección de los vasos mesentéricos:**

Toda la pieza se retrae en bloque hacia la derecha. Esto facilita una tracción suave entre el páncreas y los vasos mesentéricos hacia la izquierda. Cada vaso, incluyendo las arterias y venas pancreatoduodenales inferiores y superiores, se identifica individualmente y es ligado y seccionado. El tejido linfático retroportal en la fascia dorsal del páncreas y a lo largo del borde lateral derecho de la arteria mesentérica superior es incluido con la pieza resecada. El tejido linfático a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores permanece. La esqueletización de la arteria mesentérica superior de todo el tejido linfático puede dar lugar a su denervación con el riesgo de diarrea postoperatoria grave<sup>104</sup>.

### **Reconstrucción: Reestablecimiento de la continuidad pancreaticobiliodigestiva:**

#### **Montaje según Child:**

Es la técnica de reconstrucción más conocida, descrita por Child en 1.943<sup>105</sup>. Este circuito es simple y asegura una rápida mezcla de bilis con las secreciones pancreáticas. La primera asa yeyunal, que generalmente es suficientemente móvil, pasa a nivel supramesocólico a través de un ojal transmesocólico y drena sucesivamente el páncreas, la vía biliar y el estómago.

Desde que Whipple en 1942 modificó la técnica de DPC mediante la realización de una pancreaticoyeyunostomía en lugar de la oclusión de remanente pancreático, este tipo de anastomosis se ha utilizado con mayor frecuencia para la reconstrucción de la continuidad pancreaticodigestiva, pero existen variaciones en la derivación pancreática, con el fin de disminuir las tasas de fuga. A continuación se realiza una

hepaticoyeyunostomía terminolateral a puntos sueltos de monofilamento reabsorbible de 4-0 que incluye todo el espesor del conducto hepático y la capa seromuscular del yeyuno. Esta anastomosis se confecciona a 20 -30 cm en sentido distal a la PY.

En el caso de una DPC estándar se practica una anastomosis gastroyeyunal antecólica o retrocólica a unos 40 cm de la anastomosis biliar. Para evitar el reflujo de los jugos pancreáticos y biliares en el muñón gástrico muchos cirujanos proponen la realización de una anastomosis yeyunoyeyunal laterolateral tipo Braun al pie del asa montada sobre el estómago. En una DPC con preservación pilórica se realiza una duodenoyeyunostomía terminolateral.

### **Montaje en Y de Roux:**

La anastomosis pancreática se realiza en una asa de yeyuno independiente que se sutura de forma terminolateral en Y de Roux al asa de yeyuno sobre la que se ha practicado la anastomosis biliar. La anastomosis gastroyeyunal se realiza a continuación en sentido distal al pie del asa. Parc recomienda la anastomosis biliodigestiva al menos a 40 cm por debajo de la anastomosis pancreaticoyeyunal<sup>106</sup>. El interés de este montaje es separar la anastomosis biliar y pancreática cuya mezcla precoz sería el origen de la activación de las proenzimas de la digestión.

## 2.1.2. Preservación pilórica

Traverso y Longmire reintrodujeron la DPC con preservación pilórica (DPCPP) para lesiones periampulares explosivamente benignas en 1978, ya que pretendían disminuir la incidencia de complicaciones post-gastrectomía<sup>107</sup>. En 1980, publicaron su experiencia en DPCPP que incluyó 12 pacientes con carcinomas periampulares precoces y 6 con pancreatitis crónica, con resultados alentadores de en cuando a un adecuado vaciamiento gástrico y una secreción ácida normal<sup>108</sup>. Desde entonces, la DPCPP se ha aplicado ampliamente a pacientes con lesiones periampulares, benignas o malignas siempre que no comprometa la radicalidad de la exéresis.

El tamaño y la posición del tumor en la cabeza del páncreas ayudan a determinar la idoneidad de una preservación pilórica. En este procedimiento se requiere preservar la arteria pilórica, rama de la hepática común, para mantener una buena vascularización del segmento duodenal conservado. Puede no ser necesario preservar la arteria gástrica derecha, a condición de que sólo se conserve un segmento corto de 1-2 cm de duodeno<sup>109</sup>.

Para la DPC con preservación pilórica el duodeno se disecciona y se secciona a 1-2 cm del píloro. Aquí también, las variantes son numerosas, la longitud del segmento duodenal conservado varía de 1 a 6 cm. El restablecimiento de la continuidad digestiva se realiza mediante una duodenoyeyunostomía terminolateral en un montaje tipo Child o sobre una Y de Roux.

La conservación del estómago durante la DPC no limita la posibilidad de lograr una linfadenectomía adecuada<sup>110</sup>. Sin embargo, en este caso, los ganglios linfáticos alrededor del píloro y a lo largo de la curvatura mayor y menor del antro gástrico no son resecaados. Estos ganglios linfáticos rara vez suelen estar metastatizados salvo que el tumor está situado en el borde anterosuperior de la cabeza pancreática<sup>103,111,112</sup>.

La conservación pilórica y de hecho la de los nervios de Latarjet parece un elemento esencial en el mantenimiento de la función de vaciamiento del estómago, evita el reflujo yeyunogástrico, y previene el síndrome de dumping, parámetros que constituyen un medio eficaz para luchar contra la desnutrición de los enfermos operados, aunque a pesar de los buenos resultados publicados, muchos cirujanos todavía cuestionan el beneficio de este procedimiento especial la alta incidencia de retraso del vaciamiento gástrico y, más importante, el impacto negativo que la

preservación del píloro tiene en la resección completa del tumor, recurrencia y supervivencia a largo plazo.

En comparación con la DPC estándar, existen controversias en cuanto al tiempo operatorio. Un estudio multicéntrico, randomizado y controlado no halló diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas, sin embargo, varios metaanálisis han mostrado un menor tiempo operatorio de 41 a 72 minutos<sup>113</sup>.

El retraso del vaciamiento gástrico (RVG) es una de las complicaciones más estudiadas según el tipo de DPC, y también se han publicado opiniones dispares al respecto. Una gran serie de casos de Japón que incluía 1.066 pacientes que se sometieron a DPCPP mostró una incidencia de RVG del 46%<sup>114</sup>, lo que apoyó la idea de un mayor RVG con DPCPP. También en otro ECA se demostró que el RVG fue del 15% en la DPC estándar frente al 64% en el grupo de DPCPP<sup>115</sup>. Sin embargo, dos estudios retrospectivos, un ECA multicéntrico y varios metaanálisis no han mostrado diferencias significativas en el RVG entre los dos grupos<sup>116,117,118,119,120,121</sup>.

En cuanto a los márgenes de resección, un estudio retrospectivo del año 1993 halló que el sitio más frecuente para un margen positivo tras DPCPP en tumores periampulares eran los tejidos blandos peripancreáticos seguidos por los bordes de resección pancreática y del conducto biliar, sin embargo no se identificó ningún margen duodenal positivo en el examen anatomopatológico<sup>122</sup>.

En las publicaciones de Mosca<sup>109</sup> y Takao<sup>123</sup> no se reveló ninguna diferencia respecto a la tasa de recurrencia tras DPCPP y DPC estándar.

La supervivencia a largo plazo se ha estudiado ampliamente, ya que es la principal medida de la eficacia de la cirugía del cáncer. Varios estudios retrospectivos y dos ECAs han demostrado que el tipo de resección no influye en la supervivencia<sup>109,115,116,123,124,125,126</sup>.

### 2.1.3. Gastroenteroanastomosis: Ruta antecólica o retrocólica

Clásicamente tras la etapa de resección de la DPC, la ruta empleada en la anastomosis gastroentérica había sido la retrocólica, pero en los últimos años ciertos grupos han empleado la ruta antecólica porque aprecian ciertas ventajas, como una posible disminución del RVG<sup>127,128</sup>.

Las ventajas teóricas de la anastomosis gastroyeyunal o duodenoyeyunal antecólica son múltiples. Se obtiene una mayor distancia a la anastomosis pancreática, disminuye la posible congestión venosa al paso retromesentérico del asa aferente, minimiza la posible angulación yeyunal, favorece el vaciamiento por gravedad y permite una gran movilidad de estómago y yeyuno<sup>127,129,130</sup>.

El grupo de Ramia<sup>131</sup> ha efectuado una revisión sistemática de la literatura para valorar si existe algún tipo de ruta en la reconstrucción gastroentérica que cause menos RVG. Han analizado 11 artículos, de los cuales 4 eran ECAs, un estudio prospectivo y 6 estudios retrospectivos y concluyen comentando que actualmente no se puede afirmar que ninguna de las 2 rutas de reconstrucción (antecólica vs. retrocólica) permita obtener un RVG menor, aunque la ruta antecólica parece asociarse a un menor RVG con una supuesta tasa del 15% frente al 30% de la ruta retrocólica<sup>128</sup>.

## 2.1.4. Linfadenectomía estándar vs extendida

### **Linfadenectomía estándar asociada a DPC:**

Los ganglios linfáticos que se resecan en bloque durante la DPC estándar incluyen los pancreatoduodenales posteriores (13a, 13b) y anteriores (17a, 17b), los ganglios linfáticos del lado derecho del ligamento hepatoduodenal (12b1, 12b2, 12c), los ganglios situados a la derecha de la arteria mesentérica superior y los localizados desde el origen de la arteria mesentérica superior en la aorta hasta la arteria pancreaticoduodenal inferior (14a, 14b).

Los ganglios linfáticos situados alrededor de la arteria hepática común (8a y 8p) no se eliminan de forma rutinaria en bloque como parte de la resección estándar; No obstante, se puede resecar un ganglio linfático 8a con fines de estadificación<sup>103</sup>.

Los estudios realizados por Nakao et al.<sup>112</sup>, Nagakawa et al.<sup>132</sup> e Ishikawa et al.<sup>133</sup> mostraron la ausencia de metástasis en los grupos ganglionares linfáticos suprapilóricos y un promedio del 8% de metástasis en los ganglios linfáticos infrapilóricos. Así pues, la DPC con preservación pilórica debe evitarse en los casos en que el tumor se encuentra cerca del borde superior de la cabeza del páncreas.

Según algunas publicaciones el número de ganglios linfáticos obtenidos en una DPC estándar deberían ser al menos de 10<sup>134,135</sup>. Sin embargo, para otros autores deberían ser resecados un mínimo de 15<sup>136</sup>. Los pacientes con ganglios linfáticos negativos tienen un mejor pronóstico que aquellos con ganglios positivos, al igual que los pacientes con ganglios negativos a los que se les ha resecado al menos 15 adenopatías frente a los que no se ha llegado a ese mínimo<sup>137,138</sup>.

### **Linfadenectomía extendida asociada a DPC:**

Incluye además los ganglios del hilio hepático, tronco celiaco, arteria mesentérica superior e inferior, los paraaórticos y ambos hilios renales<sup>139</sup>. Se han llevado a cabo dos revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes<sup>140,141</sup> que han incluido estudios en los que se compara la linfadenectomía estándar frente a la extendida y las principales conclusiones han sido que la linfadenectomía extendida no ofrece un beneficio claro en la supervivencia y que implica una tendencia a una mayor

morbilidad, sobre todo relacionada con diarrea postoperatoria durante el primer año (atribuido a la resección circunferencial del plexo neural de la arteria mesentérica superior) y un mayor retraso del vaciamiento gástrico, por lo que en la actualidad se recomienda como procedimiento de elección el la linfadenectomía estándar<sup>94</sup>.

### 2.1.5. Tumores borderline y cirugía de reconstrucción vascular

Se han identificado un subgrupo de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas considerados clásicamente como irresecables que actualmente se denominan "borderline" o en el límite de la resección. Este grupo supone menos del 5% de todos los CP<sup>94</sup>.

La descripción inicial de los tumores borderline pancreáticos resecables fue realizada por Varadhachary<sup>142</sup> en 2005-2006. Posteriormente Katz<sup>143</sup> en 2008 publicó la experiencia clínica más larga con pacientes clasificados objetivamente de CP borderline resecables, en la que incluye 3 subgrupos de pacientes. En el Tipo A incluye pacientes con uno más de los siguientes hallazgos radiológicos: a) el tumor contacta o engloba más de 180° de la circunferencia de un corto segmento de arteria hepática, típicamente en el origen de la gastroduodenal sin que se extienda al tronco celiaco, b) el tumor contacta con la arteria mesentérica superior en menos de 180° de la circunferencia, c) ocluye un corto segmento de la vena mesentérica superior (VMS), vena porta (VP) o del tronco venoso mesentéricoportal (TVMP) donde es posible la resección vascular y llevar a cabo una reconstrucción mediante derivación o injerto. En el tipo B incluía a aquellos con hallazgos sospechosos pero no diagnósticos de enfermedad metastásica en el Tronco Celiaco o con afectación ganglionar con confirmadas por biopsia. El tipo C engloba a pacientes con afectación del estado general por causas reversibles o con buen estado general pero con comorbilidades previas

En el año 2009 se publicó en el Annals of Surgical Oncology una declaración de consenso que concluyó que estos pacientes deberían recibir un tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia ya que permite resecciones R0 en un 38 -50% de los casos<sup>144</sup>.

#### **Cirugía de reconstrucción vascular para los tumores pancreáticos borderline resecables:**

Según el grado de afectación tumoral, la reconstrucción venosa puede realizarse mediante sutura lateral, anastomosis venosa término-terminal o mediante la interposición de un injerto. La sutura lateral es el procedimiento más simple pero su principal inconveniente es que es estenosante y conlleva riesgo de trombosis; por ello,

algunos autores asocian un parche con vena safena interna. La anastomosis término-terminal sin injerto es la más utilizada en la literatura y es factible de realizar si no se resecan más de 3-5 cm de vena. La interposición del injerto puede llevarse a cabo con vena autóloga (yugular interna o ilíaca externa), vena criopreservada proveniente de donante (VMS o ilíaca) o prótesis (PTFE anillado o Dacron)<sup>145</sup>

Cuando el tumor esta adherido a una pequeña región de la pared lateral o posterior de la VMS-VP es posible realizar una resección tangencial con un parche venoso (de vena safena interna o de yugular interna). Ocasionalmente puede evitarse el injerto venoso si el tumor invade la pared lateral de la confluencia directamente en la desembocadura de la vena esplénica. En este caso, el defecto venoso puede ser reparado transversalmente, ya que la ligadura de la vena esplénica con frecuencia permite una anastomosis terminoterminal entre la VMS y la VP.

La preservación de la vena esplénica es necesaria cuando la vena mesentérica inferior no desemboca en la vena esplénica para permitir la descompresión colateral del estómago y bazo. Si no hay una descompresión de la vena esplénica ligada a través de la VMI puede realizarse una anastomosis de la vena esplénica a la vena renal izquierda. La interposición de un injerto es necesaria en la mayoría de los pacientes en los que la VMS es resecada y la confluencia de la esplénica al TVMP está intacta<sup>146,147,148,149</sup>.

## 2.2. TRATAMIENTO DEL REMANTE PANCREÁTICO

### 2.2.1. Anastomosis pancreatointestinales

#### 2.2.1.1. Pancreatogastrostomía

En 1946, Waugh y Clagett<sup>150</sup> fueron los primeros cirujanos que introdujeron la pancreatogastrostomía en la práctica clínica. Hasta ahora se han descrito 2 tipos de pancreatogastrostomías:

En la anastomosis ductomucosa clásica se sutura el muñón pancreático a la capa seromuscular de la pared gástrica mientras que el Wirsung se sutura a todo el espesor de la pared del estómago con o sin un drenaje tutor en su interior<sup>151</sup>.

En la anastomosis con intususpección del muñón en el estómago tras una DPC con o sin preservación pilórica, se liberan los 5 cm proximales del remante pancreático del retroperitoneo. Puede introducirse un stent de unos 3-4 cm en ducto pancreático y se asegura con una sutura simple de 4 ceros para evitar el cierre accidental del ducto mientras se realiza la anastomosis y favorecer la permeabilidad. Habitualmente este stent suele salirse espontáneamente en una o dos semanas. Los puntos sangrantes de la cara de sección pancreática pueden hemostasiarse mediante puntos sueltos de 4 ceros. La anastomosis pancreatogástrica puede ser realizada en una o dos capas según la preferencia del cirujano. En la técnica de una capa se practica una sutura a puntos sueltos de seda 3 ceros entre la serosa de la cara anterior del páncreas, aproximadamente a unos 3 – 4 cm desde la línea de resección pancreática, y la seromuscular de la pared posterior gástrica. Una vez finalizada la línea de sutura se realiza una gastrostomía de 2-3 cm en la cara posterior gástrica, posteriormente se introducen de 2 a 3 cm del páncreas en la luz gástrica. La cara anterior de la anastomosis se completa con una sutura a puntos sueltos de seda 3 ceros entre la serosa de la cara posterior del páncreas y la pared posterior gástrica. En la técnica de dos capas se realiza además otra sutura continua circunferencial interna entre la superficie serosa del páncreas y el espesor completo de la pared posterior gástrica que favorece la hemostasia de la pared gástrica<sup>152</sup>.

Según varios autores, esta técnica aporta numerosas ventajas teóricas, entre ellas que la secreción pancreática a la luz del estómago previene de la activación de proenzimas proteolíticos ya que la enteroquinasa es precisada para la activación del

tripsinógeno en tripsina y de otros precursores enzimáticos pancreáticos. La enteroquinasa está presente en la mucosa de la pared del intestino delgado, pero no del estómago. Además la forma activa de esas enzimas requiere de un pH alcalino para su función por lo que el pH ácido del estómago protege del daño enzimático a la anastomosis pancreática y reduce el riesgo de fugas. Por otra parte, las secreciones alcalinas pancreáticas pueden ayudar a proteger la gastroyeyunostomía de la formación de una úlcera marginal. Se evita la presencia de una asa larga de yeyuno en la que se acumulen las secreciones pancreaticobiliares durante el postoperatorio temprano incrementando la presión intraluminal que puede causar tensión en las anastomosis yeyunales. Las ventajas técnicas son la proximidad anatómica de la pared posterior gástrica permite una anastomosis segura y sin tensión. La pared gástrica esta excelentemente irrigada y la anastomosis tiene menos riesgo de complicaciones isquémicas que la PY cuya irrigación puede verse comprometida durante la movilización. La aspiración nasogástrica puede retirar las secreciones pancreáticas disminuyendo la tensión de la anastomosis<sup>153,154</sup>.

Una encuesta distribuida entre los miembros de la Sociedad de cirugía Hepatobiliopancreática Canadiense en 2004 mostró que el 100% de los cirujanos de 20 centros con un alto volumen en cirugía pancreática estaban realizando una anastomosis PY. Por el contrario, en algunos centros, particularmente en Europa, eran más partidarios de la PG<sup>155</sup>.

Yeo et al.<sup>156</sup> fueron los primero en llevar a cabo un ensayo clínico aleatorio prospectivo (ECA) comparando la PY y la PG, pero no hallaron diferencias significativas en la incidencia de fístula pancreática. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de fístula pancreática, complicaciones postoperatorias o mortalidad en dos ECAs de Duffas et al.<sup>157</sup> y Bassi et al.<sup>158</sup>. En 2014 Menahem et al.<sup>159</sup> publicaron un metaanálisis de siete ECA con pacientes a los que se les había realizado una DPC, 562 con PG y 559 con PY. La tasa de fístula pancreática era significativamente menor en el grupo PG, 11,2% respecto a 18,7% en PY. La tasa de fístula biliar también fue significativamente menor en el grupo PG (2% frente a 4,8%). En los metaanálisis de Liu et al.<sup>160</sup> y He et al.<sup>161</sup> con los mismos ECA y estudios observacionales, en los que valoraron la morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria, reintervención, hemorragia y acumulo de líquido intraabdominal, observaron que además de tener menor incidencia de fístula biliar y pancreática, el grupo de PG mostró una incidencia significativamente menor de acumulo de líquido intraabdominal y la estancia hospitalaria fue más corta.

Recientemente, en un ECA multicéntrico llevado a cabo por Wellner y Kerck<sup>162</sup> en el que se compara la realización de una PG frente a una PY que incluyó a 320 pacientes desde mayo de 2011 a diciembre de 2012 recogidos de 14 centros alemanes especializados en cirugía pancreática en el que emplearon la clasificación estandarizada de fístula pancreática del grupo ISGPS, hallaron que la incidencia global de fístula pancreática de grado B/C fue del 21 %, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre un grupo u otro (20% vs 22%, P = 0.617). En el análisis multivariante, el único factor de riesgo para el desarrollo de fístula pancreática fue la existencia de un páncreas de textura blanda (odds ratio: 2.1, P = 0.016). Así mismo, también concluyen que las cifras de morbilidad parecen estar infraestimadas incluso en centros de alto volumen, con una mortalidad intrahospitalaria alcanzada en este estudio del 6%.

### 2.2.1.2. Pancreatoyeyunostomía

Es la más delicada, ya que el páncreas sano es frágil, se desgarrará fácilmente bajo la tracción de los hilos y porque a nivel de los puntos de paso de las agujas, una reacción aguda pancreática puede desembocar en una necrosis, una dehiscencia de anastomosis o fístulas postoperatorias. Se han descrito varios tipos de anastomosis pancreatoyeyunales con el fin de disminuir las tasas de fístula pancreática.

#### 2.2.1.2.1. Anastomosis pancreaticoyeyunal termino-terminal con intususcepción:

Es adecuada en los casos donde el páncreas restante es fino y puede introducirse en la luz del extremo yeyunal. Se requiere la liberación de varios centímetros del remanente pancreático para que pueda ser telescopado (introducido) en el duodeno<sup>163</sup>. El principio de la invaginación es cubrir completamente la superficie de sección pancreática para evitar la fístula pancreática que pueda provenir de ramas secundarias seccionadas en la periferia del parénquima pancreático o bien que hayan sido expuestas tras una necrosis parenquimatosa secundaria a las suturas que atraviesan la cápsula pancreática.

La anastomosis se realiza adosando la cara posterior del páncreas a la del asa yeyunal, con el borde mesentérico hacia abajo, mediante puntos sueltos a aproximadamente 3 cm de cada extremidad, suturando la superficie pancreática a la

capa seromuscular del yeyuno. Después se practica otra sutura a puntos sueltos desde el borde posterior de la sección pancreática al borde posterior de la extremidad digestiva cogiendo la muscular y la mucosa. Es conveniente evitar la sutura el conducto de Wirsung, a veces situado muy cercano. El plano anterior se realiza comenzando por la anastomosis de los bordes laterales y después por el adosamiento de las caras anteriores, completando así la invaginación del muñón<sup>93,164</sup>. La intususcepción puede ser más simple intubando el muñón pancreático en la luz digestiva mediante puntos en U confeccionados en los cuatro puntos cardinales, pero resulta difícil el cierre del borde libre del asa, en la parte posterior de la glándula<sup>163, 165</sup>.

Otro método que incluye algunas modificaciones es la técnica de Peng<sup>166,167</sup> descrita en 2002. Tras evertir 3 centímetros del extremo del corte distal del yeyuno, la mucosa yeyunal expuesta se destruye con coagulación eléctrica. El muñón de páncreas y la mucosa del yeyuno evertido se aproximan y se suturan con seda. A continuación, el remanente del páncreas es envuelto con el yeyuno evertido y se sutura al páncreas con algunas puntadas para su fijación. Por último, a 1 cm del extremo cortado del yeyuno, se enrolla un lazo Vicryl de 2-0 alrededor de toda la circunferencia de la anastomosis.

Los resultados de esta anastomosis fueron excelentes en un ECA llevado a cabo por el promotor de esta técnica, pero hasta el momento no se ha podido confirmar en dos estudios prospectivos realizados en 2010<sup>168,169</sup>. Más recientemente, un estudio prospectivo, pero no aleatorizado, mostró que el método descrito por Peng es seguro, pero no se asocia a una menor tasa de PF ni de la morbimortalidad en comparación con la anastomosis ducto- mucosa<sup>170</sup>.

#### **2.2.1.2.2. Anastomosis pancreaticoyeyunal termino-lateral**

Es preferible cuando el muñón pancreático tiene un diámetro demasiado grande como para ser intubado dentro del yeyuno.

La anastomosis se realiza en un solo plano con puntos sueltos entre los bordes superior e inferior del páncreas con la brecha longitudinal de 3-4 cm en el yeyuno en el borde antimesentérico, a 2 ó 3 cm de su extremo proximal orientada hacia abajo, cargando ampliamente el parénquima pancreático y la totalidad del espesor de la pared digestiva. La confección del plano posterior se realiza por delante, quedando los

hilos anudados en su interior. Es posible colocar un drenaje externo exteriorizado a 10 cm en sentido distal de la anastomosis<sup>164</sup>.

### **2.2.1.2.3. Anastomosis pancreaticoyeyunal termino-lateral ductomucosa**

Cuando el conducto de Wirsung está dilatado > 3mm y el parénquima pancreático es firme o duro, se puede confeccionar una anastomosis wirsungoyeyunal terminolateral en el borde antimesentérico de los primeros centímetros del asa de yeyuno de forma fácil y segura. Cuando el ducto es fino o el parénquima es blando éste procedimiento resulta más complejo.

Esta anastomosis comporta dos niveles de sutura, uno pancreaticoyeyunal para fijar el borde de sección pancreática a la serosa yeyunal y después una sutura wirsungoyeyunal propiamente dicha entre la pared del canal excretor y la mucosa yeyunal a puntos sueltos reabsorbibles. Como el acceso a los planos posteriores es incómodo, conviene proceder desde detrás hacia delante, confeccionando primero los planos posteriores. El conducto puede ser tutorizado mediante un dren fino perdido o exteriorizado a través del asa o incluso por el muñón gástrico<sup>158,171</sup>.

El asa yeyunal se coloca con el fondo de saco a la izquierda, y con una ligera rotación en sentido horario de manera que su borde antimesentérico esté en contacto con el borde de sección pancreático. Se realiza una incisión seromuscular longitudinal con una medida igual al área de la sección del páncreas. La mucosa yeyunal se abre de forma limitada frente al Wirsung. El plano posterior de la anastomosis término-lateral comienza con una sutura continua de fuera hacia adentro en el páncreas y luego desde dentro hacia fuera en la seromuscular del yeyuno (evitando una presión excesiva para evitar los desgarros). La sutura se inicia en el borde superior del área de sección y termina en la parte inferior. Posteriormente se realiza la sutura a puntos sueltos entre la pared del ducto y la mucosa del yeyuno. El plano anterior comienza con una sutura continua que sigue los mismos principios que el plano posterior. Los conductos secundarios sin coser no se encuentran incluidos en la apertura de la extremidad yeyunal, lo que puede determinar un riesgo bajo de fuga pancreática, pero sin repercusión clínica.

En 2002, Poon et al.<sup>172</sup> compararon la anastomosis ductomucosa con la PY termino terminal con intususpección y observaron que la ductomucosa era una anastomosis más segura.

Peng<sup>166</sup> publicó en 2003 una tasa de fístulas pancreáticas del 0% con su técnica y una disminución en cuando a morbimortalidad y estancia hospitalaria. En 2013, Bai et al.<sup>173</sup> llevaron a cabo un meta-análisis de ECAs comparando la anastomosis ductomucosa en 467 pacientes y la PY terminoterminal con invaginación en 235 pacientes. La tasa de fístula pancreática, mortalidad, morbilidad, reintervenciones y estancia hospitalaria fueron similares en ambas técnicas. Hayasshive<sup>174</sup> en 2008 publicó un estudio comparativo entre la realización de una anastomosis ductomucosa en páncreas firmes con el conducto dilatado y en páncreas blandos sin dilatación ductal y no halló diferencias estadísticamente significativas en cuando a la tasa de complicaciones postoperatorias incluida la fístula pancreática. Sin embargo, varios autores reportan mejores resultados con la PY terminoterminal con intususpección en pacientes con el parénquima pancreático blando y el conducto de pequeño tamaño<sup>175,176</sup>.

#### **2.2.1.2.4. Pancreatoyunostomías con drenaje tutor**

La finalidad de la colocación de un stent en la anastomosis es derivar el flujo de las secreciones pancreáticas con la ayuda de un catéter insertado en el Wirsung. Distinguimos entre un drenaje tutor interno perdido y un drenaje exteriorizado (o drenaje interno-externo).

La anastomosis con drenaje interno consiste en introducir un catéter con un diámetro equivalente al ducto durante la anastomosis. Posteriormente, el catéter se desplazará de forma espontánea (a los pocos días o semanas) en el yeyuno y se evacua por medios naturales. La eficacia de este procedimiento sólo se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado y fue negativo<sup>177</sup>. Este procedimiento parece especialmente útil para evitar la estenosis del conducto pancreático durante la anastomosis.

En la anastomosis con drenaje externo se procede a la introducción de un catéter en el conducto pancreático y exteriorizarlo a través de la pared intestinal (con invaginación o no del drenaje en la seromuscular del yeyuno según la técnica de Witzel) y posteriormente atravesar la pared abdominal. El drenaje se deja sin cerrar los primeros días del postoperatorio (generalmente 10-14 días), a continuación, se puede cerrar para que la secreción pancreática pase por la anastomosis una vez cicatrizada y retirarlo a las 4 o 6 semanas de la cirugía.

Tani et al<sup>178</sup> en 2010 comparó la colocación de un drenaje externo o interno en un estudio y concluyó que no hubo diferencias significativas entre ambos, resultado similar al publicado en un meta-análisis en 2012 en el que se afirmaba que el uso de un drenaje interno no afecta el desarrollo de fístulas y no es útil en páncreas de consistencia blanda<sup>179</sup>.

## 2.2.2. Oclusión del conducto principal pancreático como alternativa a su anastomosis

La mayoría de los autores consideran la fístula de la anastomosis pancreática la principal causa de morbilidad tras DPC<sup>180,181</sup>. Por ello, se han ideado otras opciones quirúrgicas para intentar minimizar los riesgos derivados de los efectos líticos de las enzimas pancreáticas tras la anastomosis gástrica o entérica del remanente pancreático.

Una opción es no realizar la anastomosis pancreático-entérica, que fue la técnica que empleó inicialmente Whipple en 1935 y que posteriormente se ha utilizado en múltiples ocasiones, mediante diversos métodos, sobre todo en pacientes afectados por pancreatitis crónica o en situaciones quirúrgicas de alto riesgo como páncreas blando, con infiltración grasa y ducto fino <3mm<sup>182,183</sup>.

Existen varias opciones para el tratamiento del remanente pancreático cuando no se realiza anastomosis pancreática. El procedimiento de dejar abierto el remanente pancreático produjo resultados relativamente pobres con tasas de fístula pancreática de hasta el 50%<sup>184</sup>. Su ventaja fue la ausencia de mortalidad perioperatoria. Otra técnica es la sección del cuello pancreático mediante una grapadora mecánica<sup>185</sup>, donde se describe una baja morbilidad o la identificación y la ligadura directa de conducto pancreático principal<sup>186</sup>, que en ocasiones puede combinarse con el sellado de la superficie de la zona de resección con fibrina, aunque en algunos pacientes el reflujo de la secreción pancreática dio lugar a una pancreatitis de retención y a una subsiguiente fístula pancreática<sup>187,188</sup>. Otro método es la oclusión del ducto con diversas sustancias químicas, para ello, tras la identificación del Wirsung, se realiza una sutura en bolsa de tabaco con un hilo de 4-0 y a continuación se canula con un catéter adecuado. El remanente pancreático se cierra con puntos sueltos para evitar fugas de secreción de conductos menores y se inyectan lentamente de 2 a 5 ml de la sustancia que se empleará para ocluir el ducto a través del catéter y éste se retira gradualmente. Finalmente se cierra la sutura en bolsa. Las sustancias químicas empleadas hasta el momento han sido: prolamina alcohólica (Ethibloc®, Ethicon, Norderstedt, Alemania)<sup>189</sup>, que se endurece en 15-20 minutos en un ambiente húmedo y que se desintegra en 11 días; neopreno (Du Pont de Nemours Italiana, Cologno Monzese, Italia)<sup>190,191</sup>, es un caucho sintético líquido, no reabsorbible, que en contacto con el jugo pancreático alcalino se polimeriza y endurece; pegamento de fibrina

(Tissucol® Baxter, Deerfield, IL, EE.UU.), que en contacto con la trombina se endurece y se disuelve en 7 días<sup>192,193</sup> y cianoacrilato (Glubran 2® GEM, Viareggio, Italia)<sup>164</sup>.

Algunos autores consideran que la ausencia de anastomosis del remante pancreático puede prevenir complicaciones durante el postoperatorio, ya que una fístula pancreática del remanente es menos peligrosa que una proveniente de la anastomosis pancreatoyeyunal debido a que al no existir un defecto intestinal no se produciría una activación de las enzimas pancreáticas<sup>194,195,196,197</sup>

Sin embargo, otros autores, como Hamamoto<sup>198</sup> o Konishi<sup>199</sup> han observado que la oclusión del Wirsung produce cambios histológicos similares a la pancreatitis crónica, con atrofia del parénquima pancreático con el consecuente riesgo de desarrollar una insuficiencia endocrina con diabetes mellitus (DM). Aunque la clara desventaja de estas técnicas es la pérdida completa de la función exocrina y la necesidad permanente de tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticos.

Tran y cols<sup>192</sup> realizaron un estudio prospectivo randomizado con 169 pacientes a los que sometieron a una DPC por neoplasia pancreática o periampular entre julio de 1994 y septiembre de 1998. En 86 casos el conducto pancreático fue ocluido con prolemina, neopreno y fibrina y en 83 se realizó una PY. La randomización se produjo durante la cirugía. No hubo diferencias respecto a las pérdidas sanguíneas, duración de la intervención, estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias. En cuanto a la insuficiencia exocrina, no hubo diferencias a los 3 y 12 meses de seguimiento en el número y la consistencia de las heces. Los pacientes con PY continuaban ganando peso a los 12 meses mientras que en el grupo de oclusión del remante el peso corporal se mantuvo igual. A los 3 meses los requerimientos de terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas fueron significativamente más altos en el grupo de oclusión, sin embargo a los 12 meses no existieron diferencias significativas. La función endocrina se evaluó midiendo la glucemia y observaron que tanto a los 3 meses del postoperatorio como a los 12 había, de forma significativa, un mayor número de pacientes con DM en el grupo de oclusión del remanente, pero ambos grupos estaban bien regulados con antidiabéticos orales o con insulina.

No obstante, otros autores como di Carlo et al<sup>191</sup>, que realizaron una oclusión del conducto pancreático con neopreno tras una DPC en 51 pacientes, obtuvieron una baja morbilidad y no observaron que se produjera ningún cambio significativo en la tolerancia a la glucosa, así como tampoco desarrolló DM ninguno de los pacientes.

Marczell y Stierer<sup>200</sup> publicaron en 1992 la oclusión del remanente pancreático en 44 pacientes mediante la inyección de un sellante de fibrina (Tisseel c, Immuno AG, Vienna, Austria) a través de una aguja o de un catéter de plástico en el ducto, el cual es ligado posteriormente y no realizaron anastomosis pancreaticodigestiva. No hubo mortalidad y en la evaluación a los dos o tres años de la cirugía se observó que la función endocrina estaba conservada en gran parte. Un paciente desarrollo pancreatitis necrotizante persistente por lo que precisó una pancreatectomía total y dos presentaron una fístula pancreática. Para suplir la falta de enzimas pancreáticos a todos los pacientes se les pautó suplementos enzimáticos orales.

Más recientemente, se ha realizado otro estudio retrospectivo en 93 pacientes en el que se comparan los resultados tras DPC con PY terminoterminal con invaginación vs oclusión del remante pancreático mediante grapado y sutura continua sin anastomosis. Los criterios para la oclusión del Wirsung fueron el hallazgo radiológico preoperatorio de oclusión ductal o la presencia de hiperpresión hidrostática intraductal observada durante el acto quirúrgico en el momento de la apertura del conducto. En este estudio hallaron un mayor tiempo quirúrgico en el grupo de anastomosis, un tiempo de estancia hospitalaria similar en ambos grupos y una menor morbilidad postoperatoria en el grupo de oclusión en cuanto a la incidencia de fístulas pancreáticas. No hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a necesidades de suplementos de enzimas pancreáticas, desarrollo de DM postoperatoria, dolor abdominal crónico, pancreatitis crónica, criterios oncológicos de resección ni en la supervivencia a largo plazo, por lo que concluyen comentando que la oclusión del remante pancreático es una técnica segura, técnicamente factible y capaz de reducir las complicaciones postoperatorias tras un procedimiento de Whipple<sup>201</sup>.

### 3. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE LA DPC

#### 3.1. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

La DPC constituye la técnica de elección para el tratamiento de tumores benignos y malignos del páncreas, así como de lesiones tumorales de la región distal del conducto biliar y del duodeno.

La mortalidad de esta cirugía ha descendido en estos últimos años y actualmente en centros con amplia experiencia en la técnica no supera el 5%<sup>202</sup>, Este descenso en la mortalidad operatoria es multifactorial: cirujanos con mayor experiencia, capaces de realizar la intervención en menos tiempo y con menor pérdida de sangre, mejores cuidados pre y postoperatorios, mejor técnica anestésica y soporte nutricional adecuado<sup>203</sup>.

Sin embargo, continúa asociándose a una morbilidad elevada que oscila entre el 30 y el 65%, y que se relaciona en algunos casos con las características generales de los pacientes, tales como edad avanzada con comorbilidades asociadas, desnutrición, etc. Sin embargo en la mayoría de los casos la morbimortalidad está directamente relacionada con la técnica quirúrgica<sup>180</sup>.

Las complicaciones pueden clasificarse como generales, o no quirúrgicas, derivadas del sistema cardiovascular, respiratorio o renal, y directamente relacionadas con la técnica quirúrgica. Las causas más frecuentes de morbilidad relacionada con la técnica son: vaciamiento gástrico retrasado, fístula pancreática, fístula biliar, fístula gastrointestinal, absceso intraabdominal hemorragia, pancreatitis y úlcera marginal. La incidencia de complicaciones generales en la cirugía exéretica del páncreas oscila entre un 9 y un 17%, y la de complicaciones relacionadas con la técnica entre un 25 y un 35%, que obligan a la reintervención en un 4-9% de los casos<sup>203</sup>.

El tratamiento de la morbilidad a largo plazo, como la regulación de la glucosa en sangre y la aparición de insuficiencia exocrina, también ha presentado una mejoría gracias al desarrollo de nuevas formulaciones de insulina y suplementos de enzimas pancreáticas<sup>154</sup>.

## RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO

El RVG es una complicación frecuente que aparece tras la DPC y que altera el curso normal del postoperatorio, fundamentalmente a expensas de prolongar la estancia y aumentar los costes, e incluso puede provocar complicaciones graves como neumonía o aspiración<sup>131</sup>.

Fue descrito por primera vez por Warshaw y Torchiana<sup>204</sup> en 1985 como una complicación asociada a la DPC con preservación pilórica, donde observaron un notable retraso en la instauración de la dieta oral plena de 16 días frente a 9,8 en comparación con el Whipple, con una incidencia en su serie del 70%. No obstante, otros estudios y revisiones sistemáticas posteriores han puesto de manifiesto que tanto la incidencia como la duración del RVG son similares en la DPCPP y en el Whipple clásico<sup>205,206,207,208,209</sup>.

La etiología del RVG, tras la duodenopancreatectomía, es desconocida y probablemente multifactorial. En su patogenia se han involucrado numerosos factores, tanto intraoperatorios como postoperatorios<sup>210,211</sup>.

Dentro de los factores intraoperatorios encontramos que la extirpación del duodeno produce cambios en los mecanismos neurohormonales, como disminución de la concentración de la motilina y CCK circulantes<sup>212</sup>. La motilina es una hormona producida fundamentalmente por las células enterocromafines del duodeno y la parte proximal del intestino delgado que tiene un papel importante en la motilidad gástrica. Yeo et al<sup>213</sup>, en un estudio prospectivo y aleatorizado, demostraron que el uso de eritromicina, un agonista de la motilina, reduce en un 37% la incidencia de RVG tras DPC. El estudio isotópico demostraba, de forma significativa, una reducción de la retención de líquidos a los 30 min y un mejor vaciamiento de los sólidos.

Otra de las hipótesis propuestas para explicar el RVG sería la atonía gástrica producida por la resección del marcapaso duodenal y disrupción de las conexiones neuronales gastroduodenales con afectación de los complejos motores migratorios.

Otro factor que influye en la aparición de RVG es la lesión isquémica de la musculatura antropilórica. La integridad neurovascular del área antropiloroduodenal es importante para asegurar un correcto vaciamiento gástrico; para ello, es necesario respetar la arteria gástrica derecha y la arteria supraduodenal. Braasch et al<sup>214</sup>

destacan la importancia de preservar la arteria supraduodenal, rama de la arteria hepática que avanza por la curvatura menor a lo largo de la primera porción duodenal, píloro y antro gástrico, para acortar el período de descompresión gástrica. Por otro lado, el grupo de Fernandez-Cruz<sup>215</sup> ha observado que la frecuencia de RVG tras la DPCPP es menor en los pacientes con pancreatitis crónica que en los pacientes con tumores malignos, en los que la linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal dificulta la preservación de la arteria supraduodenal.

También han sido implicados en la mayor o menor tasa de RVG ciertos aspectos técnicos como el tipo de reconstrucción gastro- o duodenoyeyunal, resultando más favorable una reconstrucción tipo Billroth II que la Billroth I<sup>216,217</sup> y antecólica frente a retrocólica. Esta última probablemente relacionada con la menor angulación o torsión de la anastomosis cuando se realiza por delante del colon<sup>218,219,220,221</sup>. Además la extensión de la linfadenectomía también puede influir, ya que cuando se aproxima al tronco celiaco existe la posibilidad de lesionar ramas nerviosas vagales<sup>131</sup>.

Últimamente se están relacionando con la reducción o prevención del RVG los programas de rehabilitación multimodal o fast-track. Así, un estudio reciente del grupo de DiCarlo<sup>222</sup> en Milán detecta un RVG en el 14% de los pacientes incluidos en un protocolo de “fast-track” frente al 24% de su serie histórica.

Otro estudio retrospectivo ha relacionado el tipo de sutura realizado con el RVG, observando que este es menor en las anastomosis realizadas mediante grapadoras que en las manuales, y entre estas es inferior en las monoplano que en las biplano<sup>223</sup>. Otras etiologías postuladas son la presencia de edema en la anastomosis, diabetes mellitus, angulación o torsión de la reconstrucción gastroyeyunal, compromiso vascular del asa yeyunal y la nutrición enteral continua, que al mantener constantemente elevados los valores de colecistocinina, retrasa el vaciamiento gástrico<sup>131,203</sup>.

No obstante, los factores postoperatorios, como la existencia de complicaciones intraabdominales (pancreatitis, sepsis, abscesos intraabdominales, fístula pancreática) son habitualmente la causa más importante de RVG<sup>117</sup>.

En 2007, el grupo de estudio internacional de cirugía pancreática<sup>224</sup> publica la definición consensuada de RVG que comprende la necesidad de sonda nasogástrica (SNG) durante más de 3 días o su colocación a partir del tercer día del postoperatorio, así como la intolerancia a la dieta oral al terminar la primera semana postoperatoria. La duración de estos parámetros y sus consecuencias clínicas modulan 3 grados diferentes de RVG que definen la gravedad clínica. Un primer grado A conlleva poca relevancia clínica y otros dos, B y C, son crecientes en gravedad y con posibles consecuencias (Tablas 1 y 2).

<b>Definición de consenso según el International Study Group of Pancreatic Surgery de RVG</b>				
Grado RVG	SNG	Intolerancia oral	Vómitos/distensión gástrica	Procinéticos
A	4-7 días o reinserción > DPO 3	7 días	±	±
B	8-14 días o reinserción > DPO 7	14 días	+	+
C	> 14 días o reinserción > DPO 14	21 días	+	+

Tabla 1: Definición de consenso según el International Study Group of Pancreatic Surgery de RVG

<b>Parámetros de gradación de vaciamiento gástrico retardado</b>			
RVG	Grado A	Grado B	Grado C
Estado clínico	Bueno	Bueno/ regular	Malo
Comorbilidades	No	Posible (fístula, dehiscencia, Absceso intraabdominal)	Posible (fístula, dehiscencia, absceso intraabdominal)
Nutrición artificial (enteral o parenteral)	Posible	Sí	Sí
Procedimiento diagnóstico	No	Posible (endoscopia, tránsito, TC)	Sí (endoscopia, tránsito, TC)
Tratamiento intervencionista	No	No	Posible (drenaje absceso, relaparotomía)
Prolongación de estancia	Posible	Sí	Sí
Retraso tratamiento adyuvante	No	No	Sí

Tabla 2: Parámetros de gradación de vaciamiento gástrico retardado

La incidencia de RVG en los artículos publicados era clásicamente muy variable, del 5 al 75%, debido a la falta de una definición internacionalmente admitida y a la existencia de varias clasificaciones.

En la serie de Akizuki<sup>225</sup> de 85 DPC la frecuencia de RVG, de acuerdo con la definición de consenso, fue de 44%, de los cuales fue clínicamente relevante el 23%, mientras que si se valoraba de acuerdo a la definición de van Berge Henegouwen era del 13%. Otra serie reciente, la de Hashimoto y Traverso<sup>226</sup>, que incluye 507

pacientes, presenta una tasa de RVG del 59% de acuerdo a la definición de consenso, clínicamente relevante en el 12% de los casos.

Inicialmente, ante un RVG es conveniente descartar y tratar posibles complicaciones intrabdominales como colecciones o fístula pancreática. El tratamiento del RVG es el mantenimiento de la SNG mientras sea necesario y procurar un adecuado estado nutricional, y un balance hídrico y electrolítico. Generalmente la nutrición se realiza por vía parenteral, pero en los casos en los que se haya optado por la enteral sería preferible administrarla cíclicamente y así evitar los niveles altos de colecistoquinina que podrían prolongar la gastroparesia a través de mecanismos de feedback yeyunogástricos. Otras medidas serían la administración de inhibidores de la bomba de protones y el tratamiento con eritromicina a dosis bajas, de 1 mg/kg cada 8 horas<sup>227</sup>. Al parecer las dosis altas producen contracciones muy intensas a nivel antral que no se propagan al intestino, mientras que dosis bajas inducen la fase III del complejo motor de forma prematura con capacidad de propagarse al intestino de forma similar a lo que ocurre de forma fisiológica.

## **FÍSTULA PANCREÁTICA**

La fístula pancreática (FP) es la principal causa de morbilidad y mortalidad tras la DPC. La aparición de una FP representa un fracaso de la cicatrización de la anastomosis pancreaticoentérica o una fuga de los canalículos secundarios del parénquima pancreático no relacionado directamente con la anastomosis, y conlleva una salida de líquido que con frecuencia contiene enzimas pancreáticas activadas con capacidad de digerir los tejidos adyacentes y provocar una lesión vascular y hemorragia grave que a menudo se han asociado con una tasa de mortalidad del 40% o más<sup>203,228,229,230,231</sup>.

La fuga de la anastomosis pancreática puede manifestarse clínicamente como una fístula pancreático-cutánea, elevación de leucocitos y proteína C reactiva, aparición de colecciones intraabdominales asociadas a fiebre, sepsis, o únicamente como un RVG. No obstante, una FP puede no tener ninguna repercusión clínica, incluso una fístula pancreatico-cutánea obvia<sup>232</sup>.

La incidencia de FP tras DPC oscila, en la mayoría de series del 10 al 29% dependiendo de la definición utilizada<sup>233</sup>. Esto es debido a que no existía una definición de FP universalmente aceptada. En el año 2005, un grupo internacional de 37 cirujanos expertos en cirugía pancreática (ISGPF), organizado por Bassi<sup>234</sup>,

publicaron una definición simple, objetiva, fiable y de fácil aplicación de fístula pancreática postoperatoria clasificada en tres grados (A, B y C) según el impacto clínico producido en la evolución hospitalaria del paciente, basándose en la revisión de la literatura y los trabajos que llevaron a cabo para facilitar las comparaciones entre las diversas series publicadas.

Así pues, en la definición estandarizada propuesta por el grupo ISGPF, los criterios que definen una fístula pancreática son un volumen de líquido recogido en un drenaje intraabdominal el día 3 del postoperatorio o a partir de ese día con un contenido de amilasa 3 veces superior al valor normal de la amilasa en suero.

El impacto clínico de esta complicación se divide en tres grados basándose en 9 criterios clínicos, que son la condición del paciente, el uso de un tratamiento específico, los hallazgos radiológicos en ecografía o TC, el drenaje persistente más de 3 semanas, necesidad de una reoperación, signos de infección, sepsis, reingresos y muerte. El grado A, no asocia alteración clínica alguna; el grado B supone cambios en el manejo clínico del paciente, que puede requerir tratamientos tales como alimentación parenteral, mantenimiento prolongado de los drenajes y/o recolocación de los drenajes, y el grado C, que exige unas terapias agresivas en un paciente con deterioro del estado general, que pueden conllevar una reoperación e incluso acarrear la muerte del paciente (Tabla 3).

<b>Parámetros de gradación de fístula pancreática postoperatoria</b>			
Los signos de infección incluyen aumento de la temperatura corporal > 38°C, leucocitosis, eritema, induración o secreción purulenta localizada. Readmisión: Ingreso en el hospital dentro de los 30 días siguientes al alta hospitalaria. Sepsis: presencia de infección localizada y cultivo positivo con evidencia de bacteriemia que requiere tratamiento con antibióticos IV, o presente compromiso hemodinámico.			
<b>Grado</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Estado clínico	Bueno	A menudo bien	Apariencia enferma, mala
Tratamiento específico*	No	Si/no	Sí
US/CT (si se realizó)	Negativo	Negativo/positivo	Positivo
Drenaje persistente (> 3 semanas)	No	Usualmente sí	Sí
Reoperación	No	No	Sí
Muerte relacionada con la fístula	No	No	Posiblemente sí
Signos de infección	No	Sí	Sí
Sepsis	No	No	Sí
Reingreso	No	Sí/No	Sí/No
* Nutrición parenteral total o periférica, antibióticos, nutrición enteral, análogos de somatostatina y/o drenaje mínimamente invasivo			

Tabla 3: Parámetros de gradación de fístula pancreática postoperatoria

Recientemente se han revisado los criterios del ISGPF, y se ha considerado que la fístula pancreática grado A, en los que el paciente permanece asintomático y meramente se observa una elevación de amilasas en el drenaje (FP bioquímica), no es una complicación ya que la manifestación clínica en estos pacientes es nula<sup>235</sup>.

En 2007, Strasberg et al.<sup>236</sup> propusieron otra clasificación en 5 categorías basada en criterios objetivos y que tanto la colección intraabdominal como la hemorragia y peritonitis son también el resultado de una fístula pancreática, que incluye todo el espectro de problemas clínicamente relevantes asociados con la pérdida de la integridad de la pancreatoenterostomía. Además, diferencia las fístulas producidas tras una pancreatectomía distal o segmentaria por oclusión insuficiente del ducto, que comúnmente cursan de forma más benigna ya que no se produce la activación enzimática en ausencia de una anastomosis al tracto digestivo (Tabla 4).

<b>Fallo de la anastomosis pancreática descrita por Strasberg et al.</b>	
Definición: Salida de líquido rico en amilasa > 50 ml al día (con una elevación > 3 veces el límite superior normal en suero) a través de los drenajes a partir del 10º día postoperatorio, o la interrupción de la anastomosis pancreática identificada radiológicamente	
Grado 1	Desviación del curso postoperatorio normal sin precisar tratamiento farmacológico, endoscópico, quirúrgico o radiología intervencionista (ciertos fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia)
Grado 2	Requiere tratamiento farmacológico distinto al utilizado en el grado I. Incluye transfusiones de sangre y nutrición parenteral total
Grado 3	Requerimiento de procedimiento invasivo (endoscópico, intervencionista o quirúrgico)
A	Intervención sin anestesia general
B	Intervención con anestesia general
Grado 4	Complicaciones con riesgo vital y disfunción orgánica que requiere UCI
A	De un solo órgano
B	Multiorgánica
Grado 5	Muerte por FP

*Tabla 4: Gradación de la fístula pancreática propuesta por Strasberg*

Puede ser difícil diferenciar una fuga del parénquima pancreático de una dehiscencia anastomótica, especialmente en el período postoperatorio temprano. La fuga del parénquima se identifica por la persistencia de altos niveles de amilasa de fluido de drenaje sin extravasación de contraste en fistulografía y por lo general se detiene espontáneamente, mientras que la fuga anastomótica muestra extravasación de contraste a nivel de la PY y no tiene tendencia a resolverse espontáneamente<sup>237,238,239</sup>.

Dugalic<sup>240</sup>, publicó en 2014 un estudio prospectivo en el que se incluyeron 382 pacientes con tumores periampulares que fueron sometidos a una DPC, de los cuales

37,7% presentaron una FP. Valoraron los niveles de amilasa en el líquido del drenaje los 3 primeros días del postoperatorio en los pacientes que presentaron una FP, y determinaron que niveles de 1200 U/L de amilasas en líquido de drenaje el primer día postoperatorio era un factor predictor de cualquier tipo de FP y que una disminución inferior al 50% de los valores de amilasa al tercer día postoperatorio respecto al primer día era un factor significativo para diferenciar las FP con repercusión clínica de las FP bioquímicas.

Así mismo, Palani<sup>241</sup> en 2013 presentó una serie de 185 pacientes sometidos a DPC en los que valoró los niveles de amilasa en suero el primer día postoperatorio y concluye que niveles inferiores a 130 U / l permiten identificar de forma temprana y precisa a los pacientes con menor riesgo de desarrollar una FP clínicamente significativa en los que se justificaría una retirada temprana del drenaje.

Según la literatura, el fracaso de la anastomosis pancreática puede deberse a condiciones generales del paciente como edad avanzada (> 70 años), diabetes (como factor protector), obesidad (> 25 kg/m<sup>2</sup>), ictericia asociada a coagulopatía, enfermedad arterial coronaria, etc, a condiciones intraoperatorias tales como intervenciones de larga duración, necesidad de transfusión sanguínea peroperatoria, pérdidas sanguíneas mayores de 1500 ml durante la intervención quirúrgica asociado a estadios más avanzados de la enfermedad y a condiciones locales del remanente pancreático como exceso de grasa peripancreática, conducto de Wirsung de diámetro inferior a 3 mm, textura blanda del remanente y uso de somatostatina. No obstante la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano son las variables de mayor importancia en la aparición de esta complicación<sup>180,229,242,243</sup>.

Ha sido ampliamente aceptado que un remanente pancreático fibrótico en pacientes con pancreatitis crónica facilita la anastomosis pancreaticoentérica, mientras que un parénquima pancreático blando y friable hace difícil llevar a cabo la anastomosis<sup>233,244,245</sup>. En una serie de casi 2000 pacientes la presencia de un páncreas blando se asociaba a un 22,6% de FP y aumentaba 10 veces el riesgo de desarrollarla frente a páncreas de consistencia media o fibróticos<sup>180</sup>. Así mismo, se ha demostrado que el tamaño del conducto pancreático es un importante predictor de FP, particularmente cuando no está dilatado, que se define como menor o igual a 3 mm de diámetro y predispone a los pacientes a presentar fístulas pancreáticas, en comparación con 7% de los pacientes con dilatación del Wirsung<sup>176,233,243</sup>.

Otros factores de riesgo están relacionados con la enfermedad subyacente, como la resección de lesiones ampulares o carcinoma duodenal, colangiocarcinoma distal, neoplasia mucinosa papilar intraductal, cistoadenomas pancreáticos, tumores benignos de los islotes en los que se produce un aumento de la salida de jugo pancreático<sup>246,247</sup>.

En el análisis multivariante de un estudio publicado por Lin<sup>246</sup> observaron que la enfermedad arterial coronaria suponía en los pacientes un aumento de la probabilidad de presentar FP cuatro veces mayor, posiblemente relacionado con un deterioro de la cicatrización de la anastomosis debido a la alteración de la perfusión visceral.

Otros estudios han descrito que es la duración de la ictericia y no los niveles de bilirrubina sérica lo que predispone al desarrollo de una FP, observando que la duración media de la ictericia en los pacientes con FP era el doble respecto a los que no la habían presentado<sup>248</sup>.

Se han empleado varias estrategias para disminuir la incidencia de PF incluyendo manipulaciones farmacológicas, y diversas modificaciones y refinamientos en las técnicas quirúrgicas.

En cuanto a la prevención farmacológica de la FP, se sabe que la somatostatina es un potente inhibidor de las funciones endocrinas y exocrinas. El péptido sintético octreotido contiene las mismas secuencias de aminoácidos necesarias para la actividad de la somatostatina, mientras que le confieren resistencia a la degradación enzimática, dando lugar a un análogo estable de acción prolongada. La razón de su uso tras una DPC sería que al disminuir el volumen de la secreción pancreática, disminuiría la tasa de fístula pancreática al cicatrizar mejor la anastomosis pancreatoentérica. Los efectos adversos de la somatostatina y sus análogos incluyen náuseas, flatulencia, diarrea, esteatorrea, dolor en el sitio de inyección subcutánea, y malestar abdominal<sup>180</sup>. La pauta habitual administrada consiste en tres dosis diarias de 100 a 250 microgramos de octreotido por vía subcutánea, generalmente durante la primera semana del postoperatorio. La primera dosis puede administrarse antes o durante la cirugía. Otras pautas menos frecuentemente utilizadas son la administración intravenosa continua o solamente durante el postoperatorio<sup>232,249,250</sup>.

Se han publicado 11 ECAs con 2023 pacientes en los que se examinó el análogo de la somatostatina<sup>180</sup>. Cinco ECAs de Europa y 1 ECA de Asia<sup>251</sup> mostraron un beneficio del uso perioperatorio de análogos de la somatostatina para disminuir la tasa de complicaciones postoperatorias. Sin embargo, 2 ECAs recientes de Europa<sup>252,253</sup> y 3 ECAs de EE.UU. no pudieron demostrar ningún beneficio<sup>254,255,256</sup>. Dos recientes meta-análisis han sido publicados. Connor et al<sup>257</sup> analizaron 10 estudios y observaron que la somatostatina y sus análogos reducían la tasa de fístula bioquímica pero no la incidencia de dehiscencia anastomótica clínica. En otro informe en el que se incluyeron siete estudios, la administración de octreotido perioperatorio se asoció con una reducción significativa de la tasa de FP tras la cirugía de páncreas. No obstante, la reducción del riesgo no se asoció con una diferencia significativa en la mortalidad postoperatoria<sup>258</sup>.

Por lo tanto, el uso profiláctico de la somatostatina perioperatorio y sus análogos para prevenir complicaciones relacionadas con el páncreas tras DPC sigue siendo controvertido. Actualmente no se recomienda la administración profiláctica sistemática de octreotida, sólo selectivamente, en casos de baja consistencia del parénquima pancreático, conducto de pequeño tamaño, manipulación intraoperatoria del muñón pancreático agresiva, gran pérdida sanguínea y en patología ampular, duodenal, quística o de células de los islotes<sup>233,259,260,261</sup>. Por otra parte, serían necesarios más estudios bien diseñados y con mayor número de pacientes para establecer el impacto del octeotrido y valorar particularmente el momento y la duración de la aplicación<sup>232</sup>.

Para tratar el remanente pancreático se han utilizado diversas técnicas que ya han sido comentadas previamente como son la ligadura del conducto de Wirsung o su oclusión mediante la inyección de diversos polímeros sintéticos, la PY con diferentes modificaciones y la PG.

La piedra angular para minimizar los potenciales efectos devastadores de la PF es conveniente reconocer esta complicación precozmente para instaurar un tratamiento lo antes posible. La sospecha de PF comienza cada vez que hay una desviación de la normalidad en el curso clínico tras una DPC. Esto incluye la aparición de dolor en hemiabdomen superior, a menudo asociado a fiebre, leucocitosis, aumento de la taquicardia, o simplemente malestar tras una aparente recuperación postoperatoria inicial. Esta sospecha puede estar justificada por la presencia de un alto contenido de amilasa en el drenaje, un alto débito por el drenaje persistente, alteración

en el color y calidad del líquido de drenaje y otras complicaciones como la infección de herida grave y hemorragia tardía intrabdominal<sup>180</sup>.

Aproximadamente, más del 80%, de las FP cerrarán con tratamiento conservador<sup>262,263</sup>. Si el paciente no presenta fiebre, taquicardia, leucocitosis, infección de herida grave, y el abdomen es blando con adecuado funcionamiento intestinal y no hay signos de peritonitis, se pueden continuar las medidas conservadoras. Para ello, es esencial un buen drenaje de la fístula, por lo que debe asegurarse la permeabilidad de los tubos de drenaje, que se mantendrán hasta que el débito diario sea de unos 50 mL. Es primordial el reposo intestinal con el fin de reducir la secreción exocrina pancreática a sus valores basales favoreciendo así el cierre de la FP. La nutrición parenteral total (NPT) en estos pacientes es fundamental, puesto que muchas FP requieren reposo intestinal prolongado. También se puede mantener el apoyo nutricional por vía enteral a través de una yeyunostomía de alimentación colocada durante la intervención quirúrgica o mediante una sonda nasoyeyunal<sup>180,203</sup>.

El tratamiento quirúrgico será necesario en pacientes en los que el drenaje percutáneo de un absceso abdominal fracasa o en presencia de una fístula biliar y pancreática con manifestaciones clínicas de sepsis. El reconocimiento de una dehiscencia pancreática incontrolada con sepsis intraabdominal debe ser precoz, realizándose una rápida evaluación de otros potenciales focos sépticos. El tratamiento quirúrgico está, asimismo, indicado en pacientes en los que tras 6 semanas de tratamiento conservador no se produce el cierre de la FP; debe sospecharse una obstrucción del conducto pancreático que se investigará mediante fistulografía.

En los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico hay diversas opciones: drenaje del área peripancreática con lavado abdominal y reposicionamiento de los drenajes, desconexión de la anastomosis pancreaticoyeyunal combinada con una oclusión del conducto pancreático y resección del remanente pancreático.

El drenaje peripancreático quirúrgico, que se propone como una alternativa más segura a la pancreatectomía total del remanente, puede ser adecuado en los casos menos graves de FP, sin embargo, en pacientes con FP postoperatoria severa con interrupción de la PY, el drenaje peripancreático simple podría no ser efectivo. Por otra parte, la pancreatectomía del remanente se asocia con una elevada mortalidad perioperatoria junto con una diabetes lábil de difícil control e insuficiencia exocrina de por vida que requieren hospitalizaciones frecuentes<sup>180,264</sup>.

En la serie de la Clínica Mayo<sup>265</sup>, en 11 pacientes (6%) de 479 DPC practicadas se completó la pancreatectomía por FP en 10 casos con una mortalidad del 64%. En la serie de Mannheim<sup>266</sup>, en 17 (3,7%) de 458 DPC se completó la pancreatectomía por complicaciones postoperatorias con una mortalidad del 24%. En otra publicación de 269 duodenopancreatectomías se realizó tratamiento quirúrgico por FP en 29 pacientes (11%), en 21 casos se efectuó un procedimiento de drenaje, con una mortalidad del 38%, y en 8 casos se completó la pancreatectomía con una mortalidad del 0%<sup>176</sup>. Según estos datos, no es aconsejable el simple procedimiento de drenaje y la mejor opción es, siempre que las condiciones locales lo permitan, la desconexión de la anastomosis pancreaticoyeyunal con oclusión del conducto pancreático del páncreas remanente con inyección de polímeros (prolamina).

### **HEMORRAGIA POSTOPERATORIA POSTPANCREATECTOMÍA**

La hemorragia postoperatoria postpancreatectomía (HPP) aparece con una frecuencia de entre el 5 y el 16%<sup>267,268</sup> y es una de las complicaciones más graves después de la cirugía pancreática, con una mortalidad que oscila entre el 14 y el 54%<sup>269</sup>.

En 2007, Un grupo internacional de cirujanos (ISGPS), formado por especialistas de centros con un gran volumen de pacientes y con una dilatada experiencia en cirugía pancreática, publicó un documento que define esta complicación en base a unos criterios tales como el intervalo entre la cirugía y el inicio de la hemorragia, la localización, el grado de gravedad y el impacto clínico de la complicación<sup>270</sup>.

En relación con intervalo de aparición de la HPP se distinguen la hemorragia precoz y la tardía. La hemorragia precoz tiene lugar durante las primeras 24 horas del postoperatorio y estaría relacionada con un fallo de la hemostasia quirúrgica como el deslizamiento de una ligadura, hemorragia de la línea de sutura de la anastomosis gastroentérica o de la enteroentérica, o con una coagulopatía perioperatoria.

La hemorragia postpancreatectomía tardía (HPPT) se produce con mayor frecuencia y se manifiesta más allá de las 24 horas postoperatorias, aunque generalmente aparece varios días e incluso semanas después de la intervención. Está relacionada casi en el 100% de los casos con la presencia de una FP o un

proceso séptico local como abscesos intrabdominales<sup>271</sup>. También está asociada a otras complicaciones postoperatorias como decúbitos de los drenajes, úlceras, y frecuentemente es secundaria a la erosión de una arteria peripancreática asociada o no a la formación de un pseudoaneurisma<sup>272,273</sup>. Probablemente hay también otras circunstancias que predisponen a la hemorragia tardía donde se incluye el trauma quirúrgico vascular tras las linfadenectomías extensas por cáncer con una gran exposición de las arterias viscerales del área, las ligaduras de muñones arteriales excesivamente ajustadas, un remanente pancreático normal o blando con secreción de un jugo pancreático muy corrosivo y el tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante<sup>274</sup>. Así mismo, la hemorragia puede verse adicionalmente agravada por los trastornos de coagulación inducidos por una ictericia de larga evolución<sup>271</sup>.

La HPP tardía tiene peor pronóstico que la HPP precoz, presenta una incidencia del 3 al 10% y, con frecuencia, conlleva una elevada morbimortalidad secundaria a una erosión arterial o a la rotura de un pseudoaneurisma<sup>275,276,277</sup>.

Según la localización, la HPP puede originarse a nivel intraluminal o digestivo en las áreas donde se han practicado las anastomosis, por erosiones gástricas o duodenales y se manifiesta como hematemesis, hemorragia a través de la sonda nasogástrica o melenas.

El sangrado extraluminal o intraabdominal se produce por causas relacionadas con una hemostasia defectuosa en el lecho quirúrgico y se caracteriza por un sangrado a través de los drenajes o de la herida quirúrgica, aunque también puede manifestarse como una hemorragia digestiva cuando el hematoma o la hemorragia se evacúan a través de una dehiscencia anastomótica, frecuentemente de la pancreaticoentérica.

Ocasionalmente, la HPP tardía se relaciona con una hemorragia centinela, que se define como un episodio aislado de sangrado discreto o leve a través de los drenajes o de la herida quirúrgica que precede a una hemorragia más grave en un periodo de unas 10-12 horas o incluso días en algunas ocasiones, que puede conducir a un shock, por lo que requiere una evaluación inmediata mediante un TC y según los hallazgos practicarse un tratamiento endovascular; si este tratamiento fracasa, estará indicada una reintervención<sup>278,279,280</sup>.

Los vasos implicados, con mayor frecuencia, son el muñón de la arteria gastroduodenal y los muñones de las ramas de las arterias pancreaticoduodenales. No obstante cualquier arteria visceral del área quirúrgica puede ser también el origen de la hemorragia. Algunos autores recomiendan dejar el muñón de la arteria gastroduodenal largo y también ampliar la resección pancreática hacia la izquierda para que los troncos vasculares se encuentren lo suficientemente alejados en el caso de una fístula pancreática.

Según la gravedad, la HPP puede ser leve-moderada o grave. La HPP leve-moderada se define cuando hay una caída de la concentración de hemoglobina inferior a 3 gr/dl, acompañada o no de un mínimo deterioro clínico; su tratamiento solo necesita de fluidoterapia o una transfusión de 2-3 concentrados de hematíes, y la grave cuando hay una mayor pérdida de volumen sanguíneo, con un deterioro clínico evidente que precisa de un tratamiento agresivo mediante una reintervención o la utilización de una arteriografía intervencionista.

Estas definiciones permiten distinguir tres grados de HPP (A, B y C) que tienen en cuenta el intervalo de aparición de la hemorragia, la localización, la gravedad y la repercusión clínica. El grado A constituye una variación mínima en el curso postoperatorio sin un retraso en el alta hospitalaria; el grado B requiere un ajuste en el tratamiento habitual (trasfusión, ingreso en una unidad de cuidados intermedios e incluso una intervención agresiva) que prolongará la estancia postoperatoria; en el grado C las consecuencias son más graves incluso con riesgo para la vida del paciente, por lo que es necesaria una estancia prolongada en la UCI.

Yekebas et al.<sup>268</sup> tras una larga experiencia, proponen un algoritmo diagnóstico y terapéutico basado en el tiempo de aparición y el origen de la hemorragia.

La endoscopia debe ser el primer método de exploración en los casos de hemorragia intraluminal temprana, cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, ya que permite utilizar métodos endoscópicos de hemostasia en las hemorragias por úlcera o de la línea de sutura. Ante una Hemorragia intraluminal masiva o cuando fracase la detección de la fuente del sangrado se debería sospechar una hemorragia secundaria a un pseudoaneurisma de una arteria visceral, por lo que habría que considerar la realización de una TC, sobre todo en aquellos con fístula pancreática comprobada.

En los pacientes que se encuentran estables hemodinámicamente debería solicitarse una TC en el momento del sangrado activo, cuando la sensibilidad es más alta. El retraso de la prueba de imagen reduce el rendimiento a menos que haya una anomalía vascular estructural clara o un pseudoaneurisma. Las imágenes por ultrasonidos pueden detectar pseudoaneurismas, pero no tienen ningún papel en la investigación de la hemorragia aguda<sup>281</sup>. La realización de un TAC multidetector (TCMD) de triple fase (sin contraste, arterial y venosa) con contraste yodado es la prueba más sensible para el diagnóstico y localización de la lesión sangrante tras una HPP tardía en pacientes estabilizados. Las imágenes sin contraste permiten valorar colecciones, la fase arterial muestra la extravasación activa del contraste en el lugar del sangrado y la anatomía arterial mientras que en la fase venosa pueden observarse acúmulo<sup>281</sup>. Posteriormente se realizará una arteriografía dirigida que nos ofrecerá un diagnóstico más preciso, y permitirá planificar una embolización terapéutica o una intervención quirúrgica<sup>282</sup>.

El papel de la angiografía por sustracción digital ha evolucionado y actualmente se emplea no sólo con fines diagnósticos sino terapéuticos<sup>283</sup>. Si el origen del sangrado es incierto, se debe realizar una angiografía del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior. La extravasación activa de contraste y los pseudoaneurismas son evidenciados como un relleno vascular precoz o retardado. Así mismo, los espasmos e irregularidades de un vaso son signos indirectos de un posible sangrado. Si no se observara una extravasación a partir de los vasos esperados, se puede realizar una angiografía selectiva.

El tratamiento de la HPPT se debate entre una cirugía urgente y la utilización de la arteriografía intervencionista.

La embolización debe ser el procedimiento inicial, que en unos casos será el tratamiento definitivo, y en otros permitirá estabilizar al paciente para una posible reintervención<sup>284</sup>. Los principios básicos del tratamiento intervencionista incluyen que la embolización debe ser tan selectiva como sea posible para minimizar la isquemia de órganos y que el vaso sangrante se emboliza mediante microcoils tanto a nivel proximal como distal al origen de la hemorragia para evitar que reaparezca el sangrado, ya que la embolización directa de un pseudoaneurisma no es efectiva. La embolización sacrifica el flujo sanguíneo distal, pero puede ser adecuada en algunos casos donde la anatomía vascular sea difícil y en pequeños vasos.

Los microcoils, el pegamento, la trombina y la esponja de gelatina absorbible son los materiales más utilizados para la embolización. Comúnmente, se emplean los coils cuando el sangrado procede de un solo vaso y éste puede ser sacrificado. Los pseudoaneurismas que persistan tras la embolización pueden ser controlados mediante inyección percutánea de trombina guiado por ultrasonidos o TC<sup>285</sup>.

Las complicaciones potenciales de la embolización se relacionan con la oclusión de la vascularización del hígado, bazo o intestino. Siempre que sea posible es preferible la colocación de un stent en los sangrados originados en el territorio de la arteria hepática común con el fin de preservar el suministro de sangre al hígado. La embolización completa de la arteria hepática principal debe evitarse para prevenir una insuficiencia hepática y la necrosis del sistema biliar, que puede dar lugar a la formación de abscesos hepáticos y a una fuga biliar tardía secundaria a la isquemia<sup>286,287,288,289</sup>. Así mismo, es preferible la colocación de una prótesis recubierta en los casos en que la embolización selectiva del muñón de la arteria gastroduodenal no es posible, o en el caso de los pseudoaneurismas de la arteria mesentérica superior o del tronco celíaco para preservar la permeabilidad vascular y evitar un infarto intestinal extenso<sup>290,291</sup>. La finalidad de esta prótesis sería recubrir en unos casos el origen del pseudoaneurisma o en otros la erosión vascular preservando la perfusión distal, evitando las complicaciones isquémicas<sup>292,293</sup>. Los pseudoaneurismas de la arteria esplénica se tratan mediante embolización completa de la arteria a nivel proximal, ya que el suministro de sangre al bazo es preservado por las arterias gástricas cortas.

Yekebas et al. en un análisis prospectivo de una serie de 1524 pacientes comunican una eficacia del 80% con la arteriografía intervencionista mediante embolización con coils. Algunos autores recomiendan la arteriografía sistemática como primera exploración ante una hemorragia centinela, lo que permite el tratamiento endovascular de la lesión, antes de que se manifieste como una hemorragia masiva<sup>278</sup>. La mortalidad después de una embolización está con frecuencia más relacionada con el estado del paciente que con el procedimiento.

El tratamiento quirúrgico sigue siendo una opción para los pacientes que presentan una hemorragia extraluminal temprana y en los que ha fracasado la arteriografía intervencionista, bien por que no se haya localizado el origen del sangrado o por que no haya sido técnicamente factible. Así mismo, también estaría

indicado ante una hemorragia exanguinante donde precisaría una laparotomía urgente sin estar indicada la realización de ninguna prueba de imagen<sup>294</sup>.

Cuando la hemorragia se presenta en el contexto de un cuadro séptico, hay que sospechar la existencia de una fístula pancreática o entérica. Deben explorarse cuidadosamente el lecho pancreático y las anastomosis para localizar el origen de la hemorragia<sup>295</sup>. La ligadura del vaso sangrante no está exenta de riesgos y se asocia a una elevada morbilidad. Fundamentalmente, la mortalidad de la reintervención quirúrgica está relacionada con la necesidad de completar la pancreatectomía por una dehiscencia grave de la anastomosis pancreaticoentérica<sup>296</sup>.

Otra opción menos agresiva y que se acompaña de buenos resultados, es la limpieza de los tejidos necróticos y colocación de drenajes en el área del remanente pancreático<sup>297</sup>. Yekebas et al<sup>268</sup>. proponen la reconstrucción arterial completando la pancreatectomía en aquellos casos que no presenten un proceso séptico peripancreático grave.

De la experiencia de De Castro et al.<sup>298</sup> se concluye que el tratamiento quirúrgico es el mejor tratamiento. Blanc et al.<sup>269</sup> obtuvieron buenos resultados en 5 pacientes que presentaban pseudoaneurismas, y que fueron tratados mediante ligadura vascular y una resección pancreática preservando la cola. Yekebas señala que el 69% de los pacientes de su serie que presentaron una HPP precisaron una laparotomía para controlar el sangrado, de los cuales, en la mitad se había intentado inicialmente el tratamiento mediante endoscopia o radiología. Aunque otras experiencias tienen unos resultados más desalentadores con la cirugía, con una mortalidad del 63% de los casos<sup>299</sup>.

En un metaanálisis publicado en 2008 cuyo objetivo era determinar cuál de las dos opciones terapéuticas (cirugía vs arteriografía intervencionista) es la mejor en el tratamiento de la HPPT, hallaron que la arteriografía intervencionista tiene menos complicaciones que la cirugía (36 vs 70%) y menos mortalidad (21 vs 43%), si bien las diferencias no fueron significativas<sup>300</sup>.

Basándonos en estos resultados el tratamiento de la HPPT dependería de la gravedad clínica de la complicación, siendo el tratamiento endovascular la primera opción terapéutica y reservando la cirugía para el fracaso de esta o bien para aquellos casos que presentan otras complicaciones graves.

## **FÍSTULA BILIAR**

La fístula biliar (FB) tras la duodenopancreatectomía es una complicación infrecuente (3-4%), en comparación con la FP<sup>301,302,303</sup>. Esta complicación puede producirse por una inadecuada realización de la anastomosis o como consecuencia de una devascularización de la vía biliar<sup>78</sup>. La irrigación arterial de la vía biliar procede fundamentalmente de ramas de la arteria pancreaticoduodenal superior y, en menor medida, de ramas procedentes de la arteria hepática derecha. La ligadura de la arteria gastroduodenal, durante la duodenopancreatectomía, hace que la vascularización de la vía biliar proceda exclusivamente de las ramas de la arteria hepática derecha. Su lesión implicaría la isquemia de la vía biliar residual y la dehiscencia de la anastomosis bilioentérica<sup>304,305</sup>.

Cuando la FB es pequeña, un drenaje adecuado de la misma y el mantenimiento del estado nutricional son suficientes para que se produzca el cierre espontáneo. En los casos de FB con débito alto será necesario reconstruir la anastomosis biliar, que se tutorizará con drenaje transanastomótico de ambos hepáticos.

## **FÍSTULA GASTROINTESTINAL**

La incidencia de esta complicación es baja, en la serie de Braasch et al<sup>306</sup> era de un 2%. Dependiendo de las condiciones del paciente y de las condiciones locales, cuando sea necesario el tratamiento quirúrgico, se optará por la resección y reconstrucción de la anastomosis o por la resutura de la dehiscencia, colocando una yeyunostomía tipo Witzel para descompresión de la zona<sup>307</sup>.

## **PANCREATITIS POSTOPERATORIA**

La pancreatitis postoperatoria del páncreas residual es una complicación infrecuente tras la cirugía pancreática, cuya incidencia oscila entre un 2 y un 5%. La pancreatitis puede presentar diversos grados de gravedad, desde la pancreatitis edematosa a la necrosante. La mortalidad de esta complicación puede afectar a más del 30% de los pacientes tras DPC<sup>308</sup>. El diagnóstico se establece sobre la base de una elevación de la amilasa sérica y en los líquidos obtenidos a través de los drenajes abdominales. No obstante, los cambios postoperatorios producidos por una FP pueden ser fácilmente malinterpretados por signos de una pancreatitis y viceversa.

El tratamiento dependerá de la gravedad del proceso en las pancreatitis leves y moderadas, la NPT; el reemplazo de líquidos, la cobertura antibiótica y la analgesia serán suficientes para controlar el cuadro. En las pancreatitis graves será necesario completar la pancreatectomía.

## 3.2. CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN –DINDO

La falta de estandarización en la evaluación de la morbilidad tras la DPC ha sido un grave obstáculo para comparar las complicaciones entre los distintos centros hospitalarios a lo largo del tiempo. Por otra parte, los parámetros empleados en el sistema de clasificación ISGPS (A, B, C) son imprecisos y subjetivos.

En 1992, Clavien y Sanabria<sup>309</sup> publicaron un trabajo innovador que establecía la primera graduación de complicaciones postquirúrgicas en función de la gravedad de las mismas y el tratamiento que esta conlleva. Se pretendía, de este modo, poder comparar los resultados de los profesionales dentro de un mismo centro y además, intercentros. Doce años después, el mismo Clavien y Daniel Dindo publicaron una revisión de más de 6000 pacientes que validaba y mejoraba la clasificación anterior, ampliando la descripción de las complicaciones más graves e introduciendo el Grupo V para los pacientes que fallecen, enfatizando además los aspectos relativos a la presencia de invalidez o incapacidad crónica asociada a la presencia de complicaciones<sup>310</sup>. Finalmente, en 2009, los mismos autores han cerrado el ciclo presentando un trabajo de validación de la clasificación basado en la experiencia aplicada en 7 centros de distintos continentes a la hora de interpretar 11 escenarios clínicos distintos, habiendo llegado la concordancia al 90%<sup>311</sup>. Se trata, por tanto, de un sistema de clasificación simple, sencillo, objetivo y reproducible de la gravedad de las complicaciones postoperatorias en función del tratamiento requerido.

Se consideran complicaciones de grado I y II aquellas que suponen un deterioro de poca importancia, que pueden ser tratadas mediante fármacos, transfusión sanguínea, fisioterapia o suplementos nutricionales. Las complicaciones de grado III requieren tratamiento intervencionista, las de grado IV son complicaciones potencialmente mortales que precisan ingreso en UCI, y las de Grado V conllevan la muerte del paciente (Tabla 5).

Grados	Definiciones
<b>I</b>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente
<b>II</b>	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
<b>III</b>	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
<b>IIIa</b>	Intervención que no se da bajo anestesia general
<b>IIIb</b>	Intervención bajo anestesia general
<b>IV</b>	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos
<b>IVa</b>	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis)
<b>IVb</b>	Disfunción multiorgánica
<b>V</b>	Muerte de un paciente
<b>Sufijo «d»</b>	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se añade el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo

*Tabla 5: Clasificación de complicaciones quirúrgicas. Daniel Dindo, Nicolas Demartines, Pierre-Alain Clavien. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Ann Surg. 2004 August; 240(2): 205–213.*

De Oliveira et al<sup>312</sup>. aplicaron esta clasificación a una serie consecutiva de 633 pacientes sometidos a DPC en el Hospital Johns Hopkins desde febrero de 2003 hasta agosto de 2005. El 58,5% presentaron al menos una complicación. Las complicaciones de grado I ocurrieron en 62 pacientes (10,0%), las de grado II en 192 pacientes (30,0%), las de grado IIIa en 66 pacientes (10,5%), y de grado IIIb en 19 pacientes (3,0%). Las complicaciones de grado IVA y IVB se produjeron en 16 (2,5%) y 3 pacientes (0,5%), respectivamente. La tasa de complicaciones de grado V, es decir, la mortalidad fue del 2,0% (12 pacientes). Entre las causas de la muerte se incluyen sepsis con fallo multiorgánico en 6 pacientes, 2 de ellos en relación con una fístula pancreática, infarto de miocardio y arritmia ventricular en 3, tromboembolismo en 2 e isquemia mesentérica en un paciente. En la respectiva incidencia de

complicaciones por diagnóstico, en este estudio se registró un RVG en 80 pacientes (12,7%), de los que se clasificó en grado II en la mitad de estos pacientes y en 34 de grado IIIa, es decir, que precisaron alguna intervención sin anestesia general, mientras que sólo 6 requirieron procedimientos más invasivos. 57 (9%) desarrollaron una fístula pancreática durante el curso postoperatorio. En 33 (5,2%) de estos pacientes se clasificó la fístula como de grado II, en 15 (2,4%) como grado IIIa, en 2 (0,5%) como grado IIIb, y en 5 (0,8%) como de grado IVa. La tasa de mortalidad relacionada con fístula pancreática fue del 3,4%.(grado V).

## 4. INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA TRAS DPC

### 4.1. BASES FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICA

Aproximadamente un 70% de los pacientes sometidos a DPC por tumores pancreáticos presentan insuficiencia pancreática exocrina ya que se producen varios cambios metabólicos y anatómicos<sup>313,314</sup>. Por otra parte, el mecanismo patogénico básico de la pancreatitis crónica lo constituye la pérdida de parénquima pancreático funcional. En este sentido, el desarrollo de la enfermedad se asocia a la diferenciación de las células acinares en células ductales, produciéndose una evolución hacia la fibrosis del parénquima pancreático y la atrofia glandular en estadios avanzados de la enfermedad<sup>315</sup>.

No sólo la extensión de la resección determinará la gravedad de la insuficiencia, sino que también pueden ser factores determinantes los cambios en la anatomía. La duodenectomía disminuye la liberación de CCK e induce un asincronismo entre el vaciamiento gástrico de nutrientes y la secreción bilio-pancreática<sup>316,317</sup>. Así mismo, se ha sugerido que la reducción de los niveles de gastrina debido a la resección del duodeno y de la porción distal de estomago genera una atrofia del remante pancreático en el postoperatorio<sup>318</sup>.

Hamamoto<sup>198</sup> realizó un estudio experimental en ratas sometidas a ligadura del conducto pancreático observando al quinto día postoperatorio en el examen anatomopatológico una proliferación ductal, una fibrosis periductal y una apoptosis de las células acinares, siendo todos ellos cambios similares a los de la pancreatitis crónica, que podrían estar causados por el incremento de la presión ductal.

La estenosis de la anastomosis del conducto pancreático también agrava la insuficiencia pancreática. Debido a la ausencia de la función esfintérica de la ampolla de Vater, el remante pancreático es más vulnerable al reflujo de los jugos gastrointestinales hacia el conducto pancreático, sobretudo en las pancreatogastrostomías, donde se añade la presencia de PH ácido, lo que conlleva a una inflamación crónica, estenosis ductal y una inactivación de las enzimas pancreáticas produciendo una insuficiencia pancreática exocrina. En las pancreatoyeyunostomías se produce una irritación del remante pancreático a consecuencia de la activación temprana de las enzimas pancreáticas por la

enteroquinasa intestinal y el PH alcalino biliar lo que puede favorecer la dehiscencia de la anastomosis<sup>314</sup>.

No obstante, Johnson<sup>319</sup> estudió la función gástrica y pancreática tras una operación de Whipple con anastomosis PG en seis de cada 50 pacientes que aceptaron someterse a una endoscopia y prueba de intubación gástrica. Todos los pacientes tenían la secreción gástrica normal y todos menos un paciente presentaban actividad de amilasa y de lipasa en el aspirado gástrico. El paciente sin actividad enzimática detectable no padecía insuficiencia pancreática clínica y se detectaron valores basales muy altos de secreción gástrica y producción de ácido picro (22 mmol / h). La explicación del autor es que, aunque las enzimas pancreáticas se inactivan a un pH bajo, la capacidad amortiguadora de la comida puede proteger a las enzimas pancreáticas de la desnaturalización en el momento en que se requieren para la digestión y la anastomosis PG puede no ir en detrimento de la función pancreática exocrina. Cuando se realiza una PY, no hay un pH ácido, pero el cambio anatómico puede ocasionar una retroalimentación negativa por la presencia de un alto valor calórico a nivel del yeyuno que origine una reducción de la secreción exocrina<sup>320</sup>.

La cantidad de enzimas segregada por el tejido acinar sano es aproximadamente 10 veces superior a la cantidad necesaria para asegurar una digestión normal. Por tanto, esta gran capacidad funcional del páncreas exocrino hace que la función digestiva se mantenga hasta que se ha perdido al menos el 90% de la secreción de enzimas.

Estudios clásicos<sup>23, 321</sup> han demostrado que la digestión defectuosa de proteínas, grasas, y almidón no se observa hasta que la secreción de lipasa, tripsina, amilasa y es inferior al 10% de sus valores normales. El síntoma más frecuente de insuficiencia exocrina tras DPC es la esteatorrea, es decir, la presencia de más de 7 g al día de grasa en heces, asociada a dolor abdominal, flatulencia, pérdida de peso y desnutrición<sup>322</sup>. La malabsorción de grasa se produce cuando la lipasa pancreática y la tripsina disminuyen de por debajo del 5% respecto a los valores normales<sup>323</sup>, lo que también determina un déficit de vitaminas liposolubles con sus consecuentes manifestaciones clínicas.

En sujetos con insuficiencia pancreática exocrina, la digestión de las grasas está más alterada que la de hidratos de carbono y proteínas. Esto se debe a una serie de factores: A medida que la función pancreática exocrina se va deteriorando con la

evolución de la pancreatitis crónica, la secreción de lipasa disminuye de forma más temprana y marcada que la del resto de enzimas. La lipasa se inactiva a lo largo del tránsito intestinal debido a la acción de las proteasas pancreáticas; esta inactivación se produce en tramos más proximales que la degradación de la amilasa o las propias proteasas<sup>324</sup>. La lipasa es más sensible a pH ácidos que otras enzimas pancreáticas; con un pH < 4 se produce la inactivación irreversible de la enzima<sup>325</sup>. La reducida secreción pancreática de bicarbonato en pancreatitis crónica hace que el pH duodenal de estos pacientes sea ácido; de esta forma se produce tanto la inactivación de la lipasa secretada como la precipitación de las sales biliares, lo cual afecta gravemente a la digestión grasa<sup>326</sup>. La pérdida de capacidad del páncreas para digerir proteínas y carbohidratos es más fácilmente compensada por mecanismos extrapancreáticos (amilasa salival, proteasas y peptidasas intestinales) que la pérdida de secreción de lipasa, que es pobremente compensada por la secreción de lipasa lingual o gástrica<sup>327</sup>. La consecuencia de la suma de todos estos factores es que la mala digestión grasa es la principal manifestación y el principal problema clínico en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. Este hecho es clave tanto para la aplicación de pruebas funcionales para el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina como para su enfoque terapéutico.

## 4.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La medición de la función exocrina del páncreas puede realizarse mediante técnicas directas o indirectas. Las pruebas directas cuantifican las enzimas pancreáticas contenidas en jugo duodenal, sangre o heces, y las pruebas indirectas miden el efecto de una inadecuada digestión de determinados sustratos por parte de las enzimas pancreáticas<sup>328</sup>. Las pruebas diagnósticas directas tienen una alta sensibilidad y especificidad, pero implican la invasión del tubo digestivo.

Actualmente la detección de elastasa 1 fecal (EF-1) mediante enzimoinmunoanálisis se considera el método de screening de insuficiencia exocrina pancreática más satisfactorio<sup>329</sup>, además los resultados no se ven alterados en los pacientes sujetos a terapia sustitutiva mediante ingesta de suplementos enzimáticos pancreáticos, por lo que no hay que suspenderlos para realizar la medición.

### **Prueba directa con intubación duodenal**

#### **Prueba de la Secretina-Ceruleína:**

Es una prueba de estimulación directa sobre el páncreas, que requiere la intubación duodenal del paciente. Permite la clasificación del grado de hipofunción exocrina en leve, moderada y grave, según el porcentaje de reducción de la secreción pancreática.

Para la realización de esta técnica el paciente debe mantenerse en ayunas 10 horas antes de iniciar la prueba. Bajo control fluoroscópico se coloca una sonda de doble luz, de forma que su extremo distal quede situado en el ángulo de Treitz y el proximal en el estómago. Se aplica una presión de succión uniforme por ambas luces, con el fin de que no se mezclen la secreción gástrica y la duodenal.

Una tasa de recuperación de estas sustancias en el aspirado duodenal superior al 85% es suficiente para considerar la técnica correcta. A continuación, se administran por vía intravenosa, secretina (1 U/kg) y ceruleína (120 ng/kg) bien en dosis única o en perfusión continua. La secretina estimula la secreción de agua y bicarbonato y la ceruleína consigue una secreción rica en enzimas pancreáticas. La secreción pancreática basal se recolecta, durante 20 minutos, en un recipiente

refrigerado que contenga antiproteasas para evitar la degradación de las enzimas, y en el período postestimulación durante 80 minutos, a intervalos de 10 minutos. En el jugo duodenal obtenido se cuantifica el volumen, la concentración de bicarbonato y la actividad de las diferentes enzimas, especialmente lipasa, tripsina y quimotripsina.

Una de las limitaciones básicas del test de secretina-CCK es la rápida inactivación de las enzimas pancreáticas en jugo duodenal, lo cual se intenta limitar parcialmente mediante el enfriamiento inmediato de las muestras obtenidas y mediante la adición de antiproteasas a éstas. Una alternativa adecuada es la cuantificación única de cinc en las muestras de jugo duodenal en sustitución de la cuantificación de enzimas y bicarbonato<sup>330</sup>. El cinc es secretado por el páncreas como parte de metaloproteasas, de forma que la secreción de cinc es proporcional a la de enzimas. La gran ventaja del cinc es su estabilidad en el jugo duodenal, incluso a temperatura ambiente, y su fácil cuantificación en laboratorios clínicos.

El principal inconveniente es su invasividad, ya que requiere de intubación duodenal, precisa mucho tiempo del personal técnico y es económicamente costosa. Además los valores no están estandarizados, por lo que cada centro debe determinar los suyos.

No obstante, La prueba de la secretina-ceruleína se considera la más sensible y específica para valorar la función pancreática y se utiliza como referencia para valorar el rendimiento del resto de pruebas funcionales pancreáticas. Permite el diagnóstico de insuficiencia pancreática en fases iniciales<sup>331</sup>. En éstas los valores de bicarbonato y lipasa son los primeros en modificarse. Esta prueba también puede realizarse utilizando únicamente la secretina como hormona estimuladora de la secreción pancreática, pero en estos casos sólo puede determinarse la cantidad de bicarbonato en el jugo duodenal, lo que hace que el conocimiento de la función exocrina no sea tan completo<sup>332, 333</sup>.

### **Pruebas directas en heces**

#### **Elastasa Fecal**

La elastasa 1 (EF-1) es una enzima específicamente segregada por el páncreas y que se degrada escasamente durante su tránsito intestinal. Sólo requiere la recogida de una única muestra de heces. La valoración del contenido fecal de

elastasa se realiza mediante enzimoimmunoanálisis, utilizando anticuerpos monoclonales específicos (kit comercial ELISA) que mide la cantidad de enzima específica humana, por lo que no existen interferencias con los preparados exógenos de procedencia animal. Se consideran valores normales los superiores a 200 mg/g de heces.

La determinación de la elastasa fecal no se ve influenciada por los tratamientos de la insuficiencia pancreática exocrina mediante suplementos de enzimas por vía oral, por lo que no requiere la interrupción del tratamiento. La determinación conjunta de elastasa y quimotripsina fecal en enfermos tratados con suplementos enzimáticos permite seguir la evolución de la disfunción pancreática y conocer el grado de cumplimiento del tratamiento. Aunque no mide estadios iniciales de insuficiencia pancreática exocrina, su eficacia es superior a la de la quimotripsina fecal, ya que su sensibilidad es del 72-100% en la insuficiencia moderada y grave, y su especificidad es del 79-90%<sup>334,335</sup>.

### **Quimotripsina Fecal**

La quimotripsina es una enzima inespecífica que sufre una degradación de su actividad durante el tránsito intestinal.

El paciente debe seguir una dieta estandarizada durante los 5 días que preceden a la prueba. No debe ingerir fármacos que influyan sobre la secreción pancreática, el tránsito intestinal o que contengan enzimas. Durante los 3 últimos días de la dieta se recoge una muestra de heces. La cuantificación de la quimotripsina fecal se realiza mediante un método colorimétrico comercializado. La medida de la concentración de quimotripsina en una pequeña muestra de heces es tan sensible como la determinación en heces de 24 horas. Se consideran patológicos los valores inferiores a 3 U/g de heces, dudosos entre 3 y 6 U/g y normales los superiores a 6 U/g de heces. Estos valores se obtienen cuando la determinación se realiza a 25 °C, pero si la temperatura de trabajo es de 37 °C los valores de normalidad se sitúan entre 6 y 13 U/g.

Los inconvenientes de esta prueba son que los valores de quimotripsina fecal se ven modificados por el tratamiento con suplementos enzimáticos y por la degradación que sufre la enzima en su tránsito intestinal. La existencia de ictericia obstructiva, gastrectomía, malnutrición-mala absorción y la alteración de la flora

intestinal pueden provocar falsos positivos<sup>336</sup>, aunque esta posibilidad no es frecuente, pero la de falsos negativos es muy alta (oscila entre el 30 y el 40%)<sup>337</sup>.

### **Pruebas indirectas orales**

Las pruebas orales de función pancreática son pruebas indirectas que evalúan la capacidad de digestión de determinados sustratos administrados junto a una comida de prueba. Entre las distintas pruebas evaluadas, en la actualidad mantienen su utilidad clínica la prueba del pancreolauril y, más recientemente, la del aliento con mezcla de <sup>13</sup>C-triglicéridos (<sup>13</sup>C-MTG).

#### **Prueba del dilaurato de fluoresceína (Pancreolauril)**

Consiste en la administración oral de un sustrato, dilaurato de fluoresceína, junto con una comida de prueba, Este sustrato es hidrolizado por una enzima colesterol-éster hidrolasa pancreática liberando fluoresceína en la luz intestinal. Los metabolitos resultantes son absorbidos por el intestino y su concentración puede ser cuantificada en suero o en orina. La cantidad de sustrato recuperado es un índice de la función exocrina pancreática.

Esta prueba requiere que el paciente suspenda el tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas desde 48 horas antes y permanecer en ayunas durante 10 horas.

Existen 2 variantes de la técnica: la prueba clásica en orina, carece de utilidad clínica por su baja eficacia diagnóstica y la prueba optimizada en suero. La Prueba optimizada en suero consiste en la inyección intravenosa de secretina, 15 minutos antes de la administración del sustrato y de la comida de prueba; a continuación se extrae una muestra de sangre basal. De esta forma se elimina la secreción pancreática retenida durante la noche y se valora únicamente la secreción que el páncreas es capaz de secretar después de la comida de prueba. De este modo se elimina una fuente de error y se detectan insuficiencias pancreáticas exocrinas en fases menos evolucionadas. Después de la administración de la comida de prueba y el sustrato se inyecta metoclopramida, para eliminar la variable del vaciado gástrico. A continuación se extraen muestras de sangre cada hora, hasta 4 horas. Los valores de concentración sérica de fluoresceína superiores a 4,5 mg/l se consideran normales.

Valores entre 2,5 y 4,5 mg/l se consideran de insuficiencia pancreática leve o moderada y valores inferiores a 2,5 mg/l de insuficiencia grave.

Esta técnica se ve limitada por cualquier factor que interfiera con la digestión y absorción intestinal, ya que se trata de una prueba de evaluación de la digestión. Así, un vaciamiento gástrico muy alterado, una disminución de la secreción de ácidos biliares o un trastorno de la absorción intestinal puede afectar la eficacia de esta prueba.

La prueba del pancreolauril en orina tiene una sensibilidad media de un 70%<sup>338</sup>. Este valor es sólo del 52% en los estadios iniciales de insuficiencia pancreática exocrina, pero si se utiliza la prueba optimizada puede alcanzar un 75% en los estadios iniciales y hasta un 100% en la enfermedad moderada o grave.

### **Prueba del aliento con C<sup>13</sup>-triglicéridos**

En esta prueba, se administran triglicéridos marcados con C<sup>13</sup> (<sup>13</sup>C-MTG) por vía oral junto a una comida de prueba. Tras hidrólisis duodenal por la acción de la lipasa pancreática, los metabolitos marcados se absorben y son metabolizados en el hígado. Como consecuencia de ese metabolismo hepático se libera <sup>13</sup>CO<sup>2</sup>, que es eliminado en el aire espirado. El porcentaje de recuperación de <sup>13</sup>CO<sup>2</sup> espirado mide el grado de función pancreática y se ha relacionado con el grado de esteatorrea<sup>339</sup>.

Requiere que el paciente esté en ayunas de 10 horas, sin haber fumado desde 24 horas antes. Se solicita al paciente que sople, a través de una cánula, en un tubo de 10 ml preparado al respecto para recoger el último aire espirado. Se administran 10 mg de metoclopramida por vía oral y 20 minutos después, una comida de prueba con un contenido de 16 g de grasa, en la que se incluyen 250 mg de sustrato marcado. Posteriormente, cada 15 minutos después de la comida y durante 6 horas, se recogen muestras de aire espirado en tubos de 10 ml. Las muestras de aire espirado son analizadas mediante espectrometría de masas para la cuantificación del <sup>13</sup>CO<sup>2</sup>. Se consideran resultados de la prueba el valor máximo de <sup>13</sup>CO<sup>2</sup> en aire espirado (pico) y el área bajo la curva durante las 6 horas de la prueba. El resultado de la prueba se expresa en porcentaje de <sup>13</sup>CO<sup>2</sup> recuperado en aire espirado, que es proporcional a la cantidad de grasa digerida (normal > 57% a las 6 h)<sup>340</sup>.

Se trata de un método simple, no invasivo y muy eficaz en el diagnóstico de mala digestión grasa, con cifras de sensibilidad y especificidad superiores al 90% para identificar insuficiencia pancreática exocrina grave, pero tiene como inconveniente que tiene una sensibilidad limitada en la insuficiencia leve<sup>341</sup>.

### **Prueba indirecta en heces:**

#### **Cuantificación de la grasa fecal (Van de Kamer-NIRA)**

La determinación de la grasa fecal es la prueba estándar para evaluar la presencia de esteatorrea; sin embargo, no es específica de la patología pancreática, ya que no puede diferenciarse de esteatorreas de cualquier origen intestinal. Hoy en día, debido al desarrollo de la prueba del aliento con <sup>13</sup>C-MTG, hace que la cuantificación de grasa fecal se considere una prueba inadecuada para la práctica clínica diaria.

La cuantificación de grasa fecal tiene importantes inconvenientes tanto para el paciente (dieta estricta con una sobrecarga de 100 g de grasa al día durante 5 días y recolección de la cantidad total de heces excretadas durante los últimos 3 días) como para el personal de laboratorio (trabajo con un volumen elevado de heces). Además, debe suspenderse la administración de suplementos enzimáticos<sup>342</sup>.

En el método de Van de Kamer deben recogerse las heces de 72 horas, durante los 3 últimos días en los que el paciente realiza la sobrecarga grasa. Las heces de los 3 días deben ser homogeneizadas antes de la extracción de la alícuota en la que se va a realizar la determinación. Mediante ebullición a reflujo con hidróxido potásico alcohólico y alcohol amílico se obtienen jabones. Éstos se enfrían para convertirlos de nuevo en ácidos grasos que se extraen con éter de petróleo, se seca, se fija con alcohol neutro, se añade azul de timol y se titula con hidróxido sódico. Los valores superiores a 6 g/día de grasa se consideran propios de esteatorrea<sup>343,344</sup>.

El grupo de Morera-Ocón<sup>343</sup> realizó un estudio comparando los niveles de EF-1 en una serie de pacientes sometidos a DPC, un grupo con anastomosis pancreatoyeyunal y otro con pancreatogastrotomía. La cifra media global de EF-1 fue de  $57.9 \mu\text{g/g} \pm 104.3$ . En el grupo de PG la media fue de  $61.1 \mu\text{g/g} \pm 116.4$  y de  $50.20 \mu\text{g/g} \pm 68.5$  en el grupo de PY, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Este estudio demuestra que existe una disminución de los niveles de elastasa tras DPC sin que influya el tipo de derivación pancreatointestinal realizada<sup>37</sup>.

Asimismo, Lemarie<sup>345</sup> y otros investigadores como Nakamura<sup>346</sup> hallaron en pruebas de imagen como la TC una reducción significativa del parénquima pancreático junto con una dilatación del conducto principal en el remante y todos presentaban una disminución de los niveles de elastasa 1 fecal, lo que indicaría que los cambios morfológicos pueden mostrar de forma indirecta aspectos de la función exocrina.

Matsumoto y Traverso<sup>347</sup> valoraron a 182 pacientes sometidos a DPC con anastomosis pancreatoyeyunal desde 2001 a 2006, de los cuales valoraron la EF-1 en 138 de forma preoperatoria, a los 3 meses de la intervención, al año y a los dos años. Así mismo, evaluaron la permeabilidad de la anastomosis pancreática mediante un TC abdominal observando si existía una dilatación  $> 3\text{mm}$  del conducto pancreático en el remanente o si no hubiera disminuido el tamaño del conducto en el caso de que estuviera ya dilatado antes de la intervención. La elastasa heces se consideró como normal ( $> 200$  microgramos / gramo de heces), moderadamente reducida ( $100-200$  microgramos / gramo), o severamente reducida ( $<100$  microgramos / gramo). Observaron que en comparación con los valores preoperatorios, el porcentaje de casos con niveles de elastasa reducidos a los 3 meses, 1 año y 2 años tras la operación fue de 48%, 73% y 50%, respectivamente y que el 68% de los pacientes con cáncer de páncreas tenían una disminución de la EF-1. Realizaron una TC simultáneamente a las mediciones de EF-1 en 69 pacientes y presentaron dilatación del conducto pancreático en el remanente un 9%, pero no fue más frecuente en el grupo con disminución de la EF-1. Estos resultados sugieren que los niveles de EF-1 están disminuidos en la mayoría de los casos tras DPC por la pérdida del parénquima pancreático ya que no se demostró una oclusión de las anastomosis pancreáticas, por lo que recomiendan que tras la DPC se debería dar suplementos de enzimas pancreáticos a todos los pacientes con cáncer de páncreas, en especial a aquellos con terapia adyuvante inminente.

Nakamura et al<sup>348</sup> evaluaron la función exocrina de 61 pacientes a los que les habían realizado una DPC mediante una prueba de aliento con triglicéridos marcados con C 13 considerándose diagnóstica cuando la dosis acumulada a las 7 horas fue <5%. Además realizaron un TC abdominal para valorar la dilatación del conducto pancreático en el remanente. El 62,3% fueron diagnosticados de insuficiencia pancreática exocrina. El análisis univariante identificó asociaciones significativas con  $P < 0,05$  entre la alteración de la función endocrina preoperatoria, la textura pancreática dura inducida por pancreatitis obstructiva preexistente y la dilatación del Wirsung causada por estenosis PG con la insuficiencia pancreática exocrina. El análisis multivariante determinó que los tres factores eran independientes ( $P < 0,05$ ).

Otro método para valorar el grado de insuficiencia exocrina es la realización de una RNM en T1 y en T2 que revela una atrofia glandular y un descenso de señal debido a la disminución de la perfusión como resultado de la inflamación crónica y fibrosis en la pancreatitis crónica. Sin embargo, en ausencia de dilatación, el conducto pancreático únicamente se observa en su totalidad en un 60-65% de los casos, y su porción distal en el 45-55%. La dificultad en la valoración de los conductos pancreáticos no dilatados origina que los valores de sensibilidad en el diagnóstico de las estenosis sean bajos, y que no se observen en la mayor parte de pacientes los conductos pancreáticos secundarios. La administración exógena de secretina estimula la secreción de fluido y bicarbonato por el páncreas exocrino y de esta manera se incrementa el volumen de líquido en el interior del conducto pancreático. En los casos de normalidad existe un aumento de la presión en el interior del conducto pancreático principal hasta 1 minuto después de la inyección de secretina y una completa recuperación a los valores basales a los 5 minutos. Además, con la pancreatorresonancia nuclear magnética tras estímulo con secretina o bien con una ecoendoscopia tras inyección de secretina se puede evaluar el tiempo de retardo de llenado duodenal y los cambios existentes en el ducto principal del páncreas. No obstante hay que considerar que el empleo de secretina supone un alto coste económico, sin embargo se considera que ambos test tienen una elevada especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de insuficiencia exocrina pancreática<sup>349</sup>

Pesseaux<sup>350</sup> publicó un estudio prospectivo con 19 pacientes sometidos a DPC con anastomosis PG y valoró la función exocrina y endocrina mediante EF-1, glucemia en sangre en ayunas y la permeabilidad de la PG mediante colangiopancreatografía por RNM tras estímulo con secretina. Observaron que la permeabilidad de la anastomosis fue adecuada en el 36,8% (grupo 1), presentaron una estenosis

moderada el 31,6% (grupo2), una estenosis significativa en el 21,1% (grupo 3) y obstruida en el 10,5% (grupo4). La concentración de EF-1 se redujo en 18 pacientes, con una concentración media de 80 microg / g en el grupo 1, 98 microg / g en el grupo 2, 67 microg / g en el grupo 3 y 0 ug / g en el grupo 4. No hubo una correlación estadísticamente significativa entre las observaciones de la RNM y los niveles de EF-1. Los resultados de la glucemia en ayunas fueron normales en 14 de 19 pacientes y tampoco hubo correlación entre la función endocrina pancreática y los hallazgos en la RNM. Los autores concluyen que la insuficiencia pancreática exocrina se presentó en 95% de los pacientes a pesar de una permeabilidad de la PG en 68,4%, pudiendo explicarse estos resultados en parte por la neutralización de las secreciones enzimáticas pancreáticas por el ácido gástrico.

### 4.3. TRATAMIENTO

Excepto en pacientes que presenten dolor posprandial, no es necesaria la restricción de la cantidad de grasa en la dieta, ya que estudios experimentales han demostrado que la proporción de grasa de la dieta que se absorbe en la insuficiencia pancreática exocrina bajo tratamiento enzimático sustitutivo es mayor cuando se administra una dieta rica en grasa que cuando se restringe su ingesta<sup>351</sup>. Sólo en los casos excepcionales de esteatorrea intratable, a pesar de suplementos enzimáticos, se recomienda la sustitución de las grasas de la dieta por triglicéridos de cadena media.

Sólo el 8% de la lipasa administrada por vía oral alcanza el duodeno en forma activa a consecuencia de la inactivación ácida, que puede ser prevenida mediante el empleo de preparados enzimáticos con cubierta entérica, que liberan las enzimas activas una vez que el pH intraluminal es de 5,0 o superior<sup>352</sup>. Por otra parte, el píloro sólo permite el paso de partículas cuyo tamaño sea menor de 2 mm<sup>353</sup>, por lo que el vaciamiento gástrico paralelo de enzimas y nutrientes se asegura mediante el empleo de preparados enzimáticos en microesferas (1-2 mm de diámetro) o minimicroesferas (0,7-1,6 mm de diámetro)<sup>354</sup>. Por último, la inactivación de la lipasa mediada por proteasas puede prevenirse mediante el empleo de preparados enzimáticos con baja actividad de quimotripsina.

Por todo ello el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina se basa la administración por vía oral de preparados enzimáticos en forma de microesferas con cubierta entérica con baja actividad de quimotripsina simultáneamente con la comida con el fin de optimizar la digestión y absorción de nutrientes.

La cantidad necesaria de lipasa activa en la luz duodenal en la fase posprandial debe ser al menos de 30.000 U<sup>23</sup>. Una unidad de lipasa equivale a 3 U.Ph.Eur., que es la unidad de actividad enzimática empleada en los distintos preparados comerciales. Lo que significa que en un paciente con nula secreción pancreática endógena sería necesario administrar, al menos, 90.000 U.Ph.Eur. de lipasa con cada comida con el fin de asegurar una adecuada digestión grasa, asumiendo que la totalidad de la enzima alcanza la luz duodenal de forma activa en el momento adecuado. Se recomienda que la suplementación enzimática pancreática comience con 40.000 a 120.000 UI de lipasa en minimicroesferas.

Otro aspecto clave para lograr una digestión grasa normal es un adecuado cumplimiento terapéutico. Los preparados de enzimas pancreáticas adquieren su mayor eficacia terapéutica si se ingieren distribuidos durante la comida<sup>355</sup>.

A pesar de una dosis adecuada de enzimas y de un adecuado cumplimiento, casi la mitad de los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina secundaria a pancreatitis crónica no consiguen normalizar la digestión grasa tras una comida estándar. El factor más relevante que debe ser controlado en estos casos es el pH intraluminal ya que los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina presentan una reducción de la secreción de bicarbonato pancreático, de forma que el pH ácido intraduodenal favorece la precipitación de las sales biliares, impide una adecuada formación micelar de las grasas y evita así la acción de la lipasa y por otra parte el pH de 5,0 necesario para la liberación de las enzimas de su cubierta entérica no se alcanza hasta tramos distales del intestino, donde la absorción grasa es mucho menor. El efecto del pH ácido intraluminal puede evitarse mediante la administración de un inhibidor de la bomba de protones, recomendado en los caso de DPC con conservación pilórica. No obstante, cuando persista la esteatorrea o empeore el estado nutricional a pesar de administrar la dosis correcta del tratamiento enzimático se debería revisar el cumplimiento y es descartar el sobrecrecimiento bacteriano<sup>356,357</sup>.

## 5. INSUFICIENCIA ENDOCRINA

### 5.1 CLÍNICA

La DM es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos<sup>358</sup>. La DM desarrollada tras la DPC estaría englobada según la clasificación del comité de expertos de la Asociación Diabetológica Americana (ADA)<sup>359</sup> en el tipo 3c.

### 5.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los nuevos criterios se basan en niveles menores de glucosa con la finalidad de iniciar precozmente el tratamiento y reducir las complicaciones. Se consideran normales los valores de glucemia en ayunas inferiores a 100 mg/dL y de 140 mg/dL después de dos horas de una carga de glucosa. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa previas a la aparición de la diabetes, están definidas como:

Glucosa alterada en ayunas: cuando su valor se encuentra entre 100mg/dL y 125 mg/dL.

Intolerancia a hidratos de carbono: cuando la glucemia plasmática está entre 140 y 199 mg/dL, a las dos horas de la sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa.

Los criterios diagnósticos de DM empleados en la actualidad son los de la OMS y la ADA:

1. Glucemia plasmática al azar >200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente).
2. Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$ mg/dl. El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica por lo menos 8 horas
3. Glucemia a las 2 horas  $\geq 200$ mg/dl durante la prueba de tolerancia a la

glucosa. La prueba debe realizarse como lo indica la OMS, con una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidrica disuelta en 375 ml de agua a temperatura ambiente, ingeridos en un periodo no mayor de cinco minutos.

#### 4. Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ .

En las tres últimas opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada. Para realizar la confirmación es preferible repetir el mismo test que se utilizó en la primera ocasión. La glucemia se determinará en plasma venoso por métodos enzimáticos y la HbA1c siguiendo un método trazable al de la International Federation of Clinical Chemistry<sup>360,361,362</sup>.

La ADA establece que la sobrecarga oral de glucosa (SOG) no debe utilizarse de forma rutinaria, sino que el test de screening para la población general ha de ser la glucosa plasmática en ayunas. La SOG se reserva para aquellos pacientes con glucosa alterada en ayunas de forma repetida.

El nivel de HbA1c de 6,5% es suficientemente sensible y específico para identificar a los sujetos en riesgo de desarrollar retinopatía y quienes deben ser diagnosticados como diabéticos. Los estudios han revelado que es tan predictivo como los valores actuales de la glucemia en ayunas y la glucemia postpandrial de dos horas. Esta prueba tiene como ventaja que puede realizarse en cualquier momento del día, no requiere de ayunas y tiene poca variabilidad individual. Los valores de la A1c, iguales o mayores a 6,5% son considerados como un mejor índice de exposición crónica a la glucosa, en comparación con un valor de glucosa en ayunas y pueden ser utilizados como predictores de alto riesgo para complicaciones a mediano y a largo plazo, como por ejemplo la retinopatía. Sin embargo, una de sus limitaciones es que no está disponible a nivel mundial, los métodos de medición no se han estandarizado ni certificado y el análisis se afecta en la hemoglobinopatías, en las alteraciones del recambio hemático y en las anemias, por lo que no podrá ser utilizado como test diagnóstico en estos pacientes<sup>363,364</sup>.

Se ha estimado que la prevalencia de la DM tipo 3c entre todos los pacientes con DM es del 5% al 10%. Debido a la diversa fisiopatología de la DM tipo 3c, sus características clínicas difieren de las de tipo 1 y 2. Las causas incluyen la resección pancreática o el daño causado por enfermedades tales como pancreatitis, fibrosis

quística, trauma o neoplasia. La pancreatitis crónica es la principal etiología y puede ir acompañada de sintomatología de insuficiencia pancreática exocrina como esteatorrea o molestias gastrointestinales.

La diabetes asociada a la pancreatectomía presenta unas tasas de aparición que varían entre el 20-50% en función del procedimiento quirúrgico, de la extensión de la resección pancreática y de la enfermedad subyacente<sup>365,366</sup>. La pancreatectomía a menudo produce un deterioro de la homeostasis de la glucosa debido a que el páncreas es el principal órgano responsable de la regulación hormonal del metabolismo de la glucosa.

La etiología de la insuficiencia endocrina en el período postoperatorio tras la resección pancreática es probablemente multifactorial. Los factores que contribuyen no son sólo la pérdida de parénquima pancreático y alteración de la respuesta neurohormonal sino también la recurrencia o progresión de la enfermedad pancreática subyacente, la atrofia progresiva de la glándula y tratamientos adyuvantes como la quimioterapia o la radioterapia<sup>367</sup>.

La revisión de la literatura científica muestra que la extensión de la resección pancreática es el principal factor implicado en la insuficiencia pancreática endocrina postoperatoria<sup>368</sup>, lo que demuestra que la pancreatectomía corporocaudal conlleva un riesgo mayor de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado<sup>369,370</sup>. A esto se añade que la mayoría de las células beta de los islotes de Langerhans se localizan en la cola pancreática. La DPC incluye la eliminación de la cabeza del páncreas, lo que supone una resección del 40-50% del volumen pancreático, por lo que, teóricamente, también se reduce el número de células de los islotes y empeoraría el estado glucémico.

La fisiopatología de la diabetes pancreatogénica está relacionada con el déficit de hormonas pancreáticas y a una alteración en la respuesta del hígado y de otros órganos periféricos a esos niveles hormonales bajos. La hiperglucemia se produce cuando la cantidad de insulina producida o administrada es insuficiente debido a que la producción de glucosa hepática no está suprimida debido a un déficit en el polipéptido pancreático. Por el contrario, los pacientes pueden presentar hipoglucemia cuando la administración de insulina apenas se haya excedido, debido a un aumento de la sensibilidad periférica a la insulina y al déficit de glucagón. El estado nutricional, la función pancreática exocrina y la función intestinal también afectan al control glucémico<sup>371</sup>.

La mayoría de los estudios que analizan el control glucémico tras la realización de una pancreatometomía han sido realizados en pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica<sup>372,373</sup>, por lo que podría aducirse que el deterioro del control glucémico y la aparición de una diabetes mellitus no estarían relacionados de manera exclusiva con la resección de células productoras de insulina durante la pancreatometomía, sino también en parte con la destrucción previa de éstas por el proceso inflamatorio crónico, limitando la reserva pancreática posquirúrgica.

En un estudio publicado en 2010 por Parra et al.<sup>374</sup> se revisó a 70 pacientes sometidos a DPC por diversas causas, en 30 por enfermedad pancreática primaria, 21 de ellos por adenocarcinoma, y los 40 restantes por patología periampular. Se recogieron los datos del estado diabetológico pre y postoperatorio y se observó que la DPC deterioró el control glucémico en el 47,1% de los pacientes (23 de los previamente no diabéticos y 10 de los tratados con antidiabéticos orales). El control glucémico fue peor cuando la indicación quirúrgica se debió a una afección primaria de la glándula (progresión del 63,3%) en comparación con los pacientes con patología periampular (progresión del 35%) ( $p < 0,05$ ).

Un grupo coreano publicó en 2012 un estudio de 170 pacientes sometidos a DPC, de los cuales 98 no presentaban DM previamente. En este grupo de pacientes el 17,4% desarrollaron DM durante el año posterior a la intervención. Se realizó una comparación mediante TC abdominal sugiriendo que la atrofia del remanente pancreático fue el único factor de riesgo significativo para la aparición de DM pancreatogénica<sup>375</sup>. No obstante, ese mismo año otro grupo publicó otro estudio con 43 pacientes sin DM en los que se realizó un seguimiento del control glucémico y el porcentaje de volumen remanente mediante TC tras ser intervenidos de una DPC. Se observó que el 21% presentaron DM de nueva aparición y que en algunos casos se producía una hipertrofia de la glándula pancreática y en otros una reducción del volumen del remanente, relacionado con ausencia de fístula pancreática postoperatoria, quimioterapia y radioterapia, sin que el volumen del remanente estuviera asociado a la DM pancreatogénica<sup>376</sup>.

Aunque todavía no es bien conocido, se ha sugerido que uno de los mecanismos implicados en la atrofia del remanente pancreático podría ser la pérdida de hormonas gastrointestinales con efecto trófico sobre el páncreas, como la

colecistoquinina y la gastrina, a consecuencia de la resección del duodeno y del estómago distal.

Jang et al.<sup>377</sup> informaron de que la inducción de hipergastrinemia puede prevenir la atrofia pancreática después de una DPC con preservación pilórica, probablemente a través de la regeneración del páncreas estimulada por la gastrina.

Sin embargo, Varios estudios han observado la resolución de la diabetes tras la DPC en pacientes con adenocarcinoma ductal y en particular en pacientes con diagnóstico de DM de nueva aparición o en aquellos que desarrollaban el cáncer en los dos años siguientes del diagnóstico de DM<sup>378,379,380</sup>. Pannala et al<sup>381</sup> han atribuido la resolución de la DM tras la DPC a la resección del tumor junto con los productos diabetogénicos secretados por el tumor.

En otro estudio de Wu et al.<sup>382</sup> en el que analizan los cambios en el metabolismo de la glucosa tras DPC en 861 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 3914 sujetos sin DM, hallaron que de los 861, el 20,2% experimentaron una resolución de la diabetes tras la cirugía, teniendo tasas significativamente más bajas de resolución de la diabetes los que presentaban pancreatitis crónica y los que precisaban tratamiento con insulina. En los 3914 sujetos sin diabetes, la única comorbilidad que estadísticamente contribuyó al desarrollo de diabetes fue el antecedente de pancreatitis crónica. No obstante, los mismos autores observan que la DM puede resolverse después de la DPC en algunos pacientes con o sin adenocarcinoma ductal y postulan que la DPC conlleva un cambio anatómico que puede desempeñar un papel en la resolución de la DM<sup>383</sup> como la resección la cabeza de páncreas, el duodeno, y el asa proximal del yeyuno (10-15cm). En la fase de reconstrucción, otro segmento de yeyuno de 30 a 40 cm de largo es empleado para la anastomosis pancreática y biliar y por último para la anastomosis enteral, que se hallará a unos 50-60cm del ligamento de Treitz. Así pues, la modificación en la ruta de paso de alimentos tras la DPC es similar a la creada en el bypass gástrico en Y de Roux para la obesidad mórbida. Esta reconstrucción permite que el alimento pase directamente al yeyuno distal sin que pase por el duodeno, de forma que en estos pacientes se produce un aumento de la secreción postprandial de hormonas intestinales que contribuyen a mejorar la resistencia a la insulina y metabolismo de la glucosa.

### 5.3. TRATAMIENTO

Al igual que en los tipos de DM 1 y 2, el control de la hiperglucemia para lograr y mantener la HbA1c <7% sigue siendo el objetivo principal del tratamiento de la DM tipo 3c con el fin de minimizar el riesgo de posibles complicaciones macro y micro vasculares. Actualmente, no hay datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles para la elaboración de directrices específicas para este tipo de DM<sup>384</sup>.

En cuanto a las modificaciones del estilo de vida, es recomendable la abstención del alcohol y el tabaquismo, ya que pueden favorecer la progresión de la inflamación y la fibrosis pancreática. Además la abstinencia de alcohol también es útil para el control de la diabetes, dado que el alcohol inhibe la producción de glucosa hepática y puede causar hipoglucemia, especialmente en pacientes en tratamiento con insulina.

Las recomendaciones nutricionales deben incluir el consumo de comidas ricas en fibra soluble y bajas en grasa. La diabetes mellitus tipo 3c casi siempre se acompaña de insuficiencia pancreática exocrina, por lo que muchos pacientes presentan algún grado de malabsorción de grasas. La esteatorrea clínicamente manifiesta no se observa, por lo general, hasta que más del 90% de la función pancreática exocrina ha desaparecido, sin embargo, pueden presentar una desnutrición cualitativa, especialmente en relación con la absorción de vitaminas solubles en grasa (A, D, E y K).

Estudios recientes muestran un déficit de vitamina D en > 90% de los pacientes con pancreatitis crónica<sup>385,386</sup>. Además, puede observarse una correlación significativa entre la insuficiencia pancreática exocrina y la presencia de osteoporosis y / o alteraciones del metabolismo óseo<sup>387</sup>.

En pacientes con cualquier grado de insuficiencia pancreática exocrina, es importante el reemplazo de enzimas pancreáticas por vía oral para la digestión y absorción de grasas, ayudando a controlar los síntomas de esteatorrea y proteger contra el déficit de vitaminas liposolubles. El mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D es esencial para prevenir el desarrollo de osteoporosis y la enfermedad metabólica ósea<sup>388</sup>. Así mismo, el tratamiento con enzimas pancreáticas también es importante para mantener la secreción de incretina en pacientes con insuficiencia

exocrina, en los que la liberación de esta hormona está disminuida de forma secundaria a la maldigestión de nutrientes.

Las terapias basadas en la incretina, como por ejemplo la administración de análogos del GLP-1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP), también mejoran la secreción de insulina y se asocia a una mejor tolerancia a la glucosa durante la ingesta de alimentos<sup>389</sup>. Sin embargo, los análogos de GLP-1, así como los inhibidores de la DPP se asocian con un mayor riesgo de pancreatitis y se ha documentado que presentan una elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas, retraso del vaciamiento gástrico y pérdida peso<sup>390</sup>. Por lo tanto, su uso se debe evitar actualmente hasta que se confirme su seguridad.

Los agentes farmacológicos utilizados típicamente para el tratamiento de DM tipo 3c son los mismos que para la DM tipo de 2. La ADA y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan la metformina como tratamiento oral de primera línea para la DM tipo 2<sup>391</sup>. Por lo tanto, muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 3c son tratados inicialmente con metformina como fármaco de primera elección.

Si la hiperglucemia es leve (HbA1c <8%) y se diagnostica o se sospecha resistencia a la insulina de forma concomitante, la terapia con metformina puede ser una buena elección en ausencia de contraindicaciones ya que es un fármaco sensibilizador a la insulina e inhibe la neoglucogénesis hepática. No produce aumento de peso, reduce de manera significativa las complicaciones macrovasculares y es el único antidiabético que ha demostrado una reducción de la mortalidad<sup>392,393</sup>. Su efecto secundario más frecuente es la diarrea que se produce en torno a un 30% de los pacientes, la cual es dosis-dependiente y suele ser transitoria al inicio del tratamiento, por lo que se recomienda iniciarlo aumentando progresivamente la dosis. Otros efectos secundarios menos frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de apetito. No produce hipoglucemia en monoterapia aunque puede agravar la producida por otros hipoglucemiantes<sup>391</sup>.

En la diabetes mellitus tipo 3c temprana, puede también considerarse la terapia oral con secretagogos de insulina (sulfonilureas y glinidas), pero debido a que estos medicamentos pueden causar hipoglucemia, se prefieren los fármacos de acción corta cuando la ingestión de la comida es inconsistente. Las tiazolidinas deben evitarse

debido a efectos secundarios graves como fracturas óseas, retención de líquidos o enfermedad cardíaca congestiva.

En la diabetes pancreatogénica insulino dependiente los pacientes deberían ser tratados con insulina siguiendo las normas generales de dosificación establecidas para la DM tipo 1. En los pacientes con desnutrición severa la terapia de insulina se utiliza comúnmente como tratamiento de primera elección debido a los efectos anabólicos de la insulina en este subconjunto especial de pacientes. El tratamiento con bomba de insulina también puede considerarse para pacientes que experimentan una forma lábil de DM.

En caso de que la DM se desarrolle en el período post-quirúrgico, el tratamiento de elección es la insulinización con insulina basal ultralenta (generalmente glardina) y correcciones pre-prandiales con insulinas rápidas. En este caso, el seguimiento del péptido C y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es de suma importancia para la evaluación del tratamiento. Los controles de glucemia en ayunas, preprandiales y postprandiales son de utilidad para determinar la cantidad de insulina basal. Es recomendado utilizar 0,20 UI/kg de peso corporal en la fase inicial, hasta un máximo de 0,4 a 0,5 UI/kg de peso corporal. Es importante tener en cuenta el IMC del paciente y si el paciente está desnutrido debe utilizarse la dosis más baja.

En su mayoría las DPC no derivan en una DM pancreatopriva y en general mantienen estables los valores de péptido C, por lo que es importante verificar la existencia o no de hipoglucemias con este tipo de terapias. En su mayoría se utilizan bolos fijos de insulina correctiva. En estos casos el plan alimentario debe ser personalizado y programado en base a una distribución de carbohidratos fijos. Si no se utilizara este tratamiento, la cantidad de insulina correctiva dependería del valor preprandial y se consideraría la ingesta posterior, por lo que podría implementarse la técnica del conteo de hidratos de carbono para optimizar el tratamiento nutricional y el control metabólico. Esta técnica consiste en contar la cantidad de hidratos de carbono que el paciente planea consumir sumado al cálculo de la dosis correcta de insulina que se necesita para un bolo de comida. En el caso de los pacientes desnutridos o con cirugías pancreáticas la recomendación actual indica utilizar 1 UI cada 20 g de carbohidratos. Esta técnica ayuda a prevenir la hiperglucemia y a obtener controles de glucemias más estables y cercanos al rango esperado. Esta modalidad requiere una educación nutricional intensiva y que los pacientes adquieran los conocimientos necesarios para poder realizarlo correctamente.

El Reemplazo del polipéptido pancreático y el autotrasplante de islotes pancreáticos tienen potencial como nuevos enfoques para el tratamiento de pacientes con diabetes pancreatogénica tras la resección pancreática<sup>373</sup>.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis:

La duodenopancreatectomía cefálica con oclusión del conducto de Wirsung es una técnica factible y con resultados similares en cuanto a la función exocrina y endocrina del remanente pancreático respecto a las técnicas con derivación pancreatointestinal (pancreatoyeyunostomía y pancreatogastrostomía) a largo plazo.

### Objetivos:

Conocer los resultados de las duodenopancreatectomías cefálicas en cuanto a morbimortalidad.

Analizar la función exocrina tras duodenopancreatectomía cefálica con derivación pancreatointestinal.

Analizar la función exocrina tras duodenopancreatectomía cefálica con oclusión del conducto de Wirsung.

Analizar la función endocrina tras duodenopancreatectomía cefálica con derivación pancreatointestinal.

Analizar la función endocrina tras duodenopancreatectomía cefálica con oclusión del conducto de Wirsung.

Evaluar la permeabilidad del conducto de Wirsung en los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica con anastomosis pancreatodigestiva.

MATERIAL Y MÉTODO

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. ÁMBITO DEMOGRÁFICO:**

El estudio ha sido realizado en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Lozano Blesa, Hospital de referencia de nivel III de la población del Área 3 de Zaragoza, que cuenta con 809 camas de hospitalización y atiende a una población de 267.525 habitantes y en el Servicio de Cirugía del Hospital Quirón de Zaragoza, centro privado que cuenta con 104 camas de hospitalización.

### **2. TIPO DE ESTUDIO:**

Se ha realizado un estudio comparativo prospectivo no aleatorizado de dos grupos de pacientes intervenidos de forma programada mediante una duodenopancreatectomía cefálica a consecuencia de patología neoplásica ubicada en el duodeno, región ampular, confluente bilio-pancreático y cabeza del páncreas o bien de patología benigna como pancreatitis crónica desde Enero de 2013 a 2015.

Al primer grupo de 14 pacientes se les realizó una duodenopancreatectomía cefálica con cierre del remanente pancreático.

El segundo grupo de 14 pacientes fue sometido a una duodenopancreatectomía cefálica con anastomosis pancreatodigestiva del remanente pancreático.

### **3. DURACIÓN DEL ESTUDIO:**

La duración del estudio fue de 2 años y 9 meses, desde Enero de 2013 a Septiembre de 2015.

### **4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS APLICADOS PARA LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN EXOCRINA Y ENDOCRINA:**

- Valoración de la necesidad preoperatorio de fármacos antidiabéticos.
- Valoración de la necesidad postoperatorias de fármacos antidiabéticos:
  - Antidiabéticos orales

- Insulina
- Valoración analítica de glucemias y de hemoglobina glucosilada en porcentaje a partir de los 6 meses postoperatorios.
- Valorar la presencia de esteatorrea interrogando al paciente sobre el aspecto de sus heces: materia fecal maloliente, espumosa y de aspecto grasiento que flota en el agua.
- Valorar la necesidad postoperatoria de suplementos de enzimas pancreáticas y número de unidades diarias consumidas.
- Valorar la ganancia de peso postoperatoria en kg.
- Determinación cuantitativa de Elastasa 1 pancreática en heces mediante enzimoimmunoensayo en microgramos E1/g heces.
- Método radiológico para valorar la morfología del remante pancreático y determinar si existe atrofia del parénquima o dilatación del conducto de Wirsung como signos radiológicos indirectos de insuficiencia pancreática exocrina.

## **5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN:**

### **5.1 Criterios de inclusión:**

- Edad > 18 años.
- Diagnóstico radiológico de pancreatitis crónica o de patología neoplásica ubicada en el duodeno, región ampular, confluente bilio-pancreático y cabeza del páncreas.
- Intervención quirúrgica programada.
- Consentimiento informado quirúrgico.
- Realización de una duodenopancreatectomía cefálica con o sin anastomosis pancreática.
- Tiempo de seguimiento postoperatorio superior a 6 meses.

### **5.2 Criterios de exclusión:**

- Edad < 18 años.
- Realización de una duodenopancreatectomía total.
- Metástasis a distancia o tumor localmente avanzado irresecable.
- Ausencia de consentimiento informado.
- Tiempo de seguimiento inferior a 6 meses

## **6. DESARROLLO DEL TRABAJO:**

### **6.1 Fuentes de información**

Historia clínica de los pacientes estudiados

### **6.2 Metodología de recogida de datos**

Los pacientes fueron seleccionados para uno u otro procedimiento en función de las características del remanente pancreático. En los casos de páncreas blando o con un conducto pancreático fino (< 3 mm) o de escasa longitud (< 3-4 cm) se procedió a realizar oclusión ductal mediante sutura.

En la consulta preoperatoria se apuntaron en una ficha de recogida de datos las variables relativas a datos demográficos, riesgo ASA, comorbilidades, parámetros analíticos, IMC, manifestaciones clínicas que condujeron al diagnóstico, duración de los síntomas hasta el diagnóstico, tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de intervención quirúrgica programada, realización o no de drenaje biliar preoperatorio y complicaciones del drenaje biliar (si procede). El día de la intervención se recogieron en la misma ficha los datos relacionados con el procedimiento quirúrgico.

En las revisiones en consultas externas se recogieron las complicaciones postoperatorias, el informe anatomopatológico, los resultados analíticos y radiológicos solicitados, los tratamientos requeridos (hipoglucemiantes, enzimas pancreáticos), el peso y las características de las heces.

### **6.3 Técnica quirúrgica**

A continuación, describimos la técnica quirúrgica habitual de duodenopancreatectomía cefálica que realizamos a los pacientes del estudio.

Posicionamos al paciente en decúbito supino, con el tronco ligeramente hiperextendido mediante la colocación de una almohada bajo la espalda situada a nivel dorsal, lo que facilita la exposición de la región pancreática. Procedemos a realizar una incisión subcostal derecha ampliada hacia la izquierda y exploramos la cavidad abdominal para excluir metástasis hepáticas y peritoneales.

Inicialmente llevamos a cabo una colecistectomía con ligadura de la arteria y el conducto cístico. A continuación disecamos el duodeno hasta su tercera porción mediante una maniobra de Kocher acompañada de una maniobra de Catel consistente

el descenso del ángulo hepático del colon para exponer adecuadamente el duodeno y la cabeza del páncreas. A continuación realizamos una linfadenectomía estándar del hilio hepático esqueletizando la vía biliar, la porta y la arteria hepática siguiendo su trayecto hasta su origen en el tronco celiaco cuando es posible. Se secciona el conducto hepático por debajo de la bifurcación ligando el cabo distal. Previo a la sección de la arteria gastroduodenal se comprueba el flujo sanguíneo de la arteria hepática.

En todos los casos hemos realizado un procedimiento de Whipple clásico con antrectomía. Posteriormente se disecciona y secciona la primera asa del yeyuno a unos 10 cm del ángulo duodenoyeyunal dejando una arcada vascular adecuada para el yeyuno distal. El segmento yeyunal proximal se libera seccionando su meso a ras de la pared digestiva. A continuación este segmento es recuperado a nivel supramesocólico mediante la maniobra de descruzamiento mesentérico.

La vena gastroepiplóica derecha y la rama del colon derecho que drenan en el tronco de Henle son ligadas y seccionadas al igual que el Tronco de Henle, que desemboca en la vena mesentérica superior.

Mediante disección roma se procede a la liberación retroísmica, creando un túnel entre el cuello del páncreas y la pared anterior de la vena mesentérica superior y porta hepática. El cuello del páncreas es seccionado con bisturí frío o eléctrico si observamos que es de consistencia blanda. Si el tumor parece alcanzar el margen de resección, la pancreatectomía se extiende hacia la izquierda. Habitualmente realizamos una biopsia intraoperatoria del rodete proximal del muñón pancreático con el fin de descartar malignidad y proseguir la resección en caso de infiltración para obtener márgenes libres de enfermedad R0.

Finalmente, en la fase de resección se disecan los vasos mesentéricos procediendo a ligar cada vaso, incluyendo las arterias y venas pancreatoduodenales inferiores y superiores. El tejido linfático retroportal en la fascia dorsal del páncreas y a lo largo del borde lateral derecho de la arteria mesentérica superior es incluido con la pieza resecada.

Para la reconstrucción realizamos el montaje tipo Child, donde la primera asa yeyunal, pasa a nivel supramesocólico a través de un ojal transmesocólico y drena sucesivamente el páncreas, la vía biliar y el estómago, o bien la reconstrucción en dos asas en Y de Roux.

En ambas técnicas se realiza una hepaticoyeyunostomía terminolateral a puntos sueltos de monofilamento reabsorbible de 4-0 que incluye todo el espesor del conducto hepático y la capa seromuscular del yeyuno y una anastomosis gastroyeyunal antecólica o retrocólica. Para evitar el reflujo de los jugos pancreáticos y biliares en el muñón gástrico realizamos una anastomosis yeyunoyeyunal laterolateral tipo Braun al pie del asa montada sobre el estómago en los casos de reconstrucción tipo Child.

En cuanto al tratamiento del remanente pancreático, si hallamos un páncreas de consistencia blanda o en los casos en los que el conducto de Wirsung no está dilatado, o bien observamos que presenta una escasa longitud al explorarlo introduciéndole una sonda de alimentación infantil de 2 mm, generalmente realizamos una sutura del remanente. En este caso, con un monofilamento de cuatro o más ceros cerramos el Wirsung mediante puntos transfixivos y a continuación suturamos a puntos sueltos el borde de sección pancreática con seda o monofilamento irreabsorbible. Si el páncreas es de consistencia firme y el conducto de Wirsung está dilatado y presenta una adecuada longitud solemos realizar una pancreatoyeyunostomía ductomucosa o bien una pancreatogastrostomía.

## 7. VARIABLES DE ESTUDIO:

Se elaboró una base de datos en soporte informático tipo Excel con los pacientes de la muestra en la que se recogieron las variables de estudio en el periodo preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, para facilitar su estudio y su posterior procesamiento.

### 7.1 Datos demográficos

VARIABLE	TIPO
Sexo	Categórica hombre/mujer
Edad	Cualitativa
Fecha de intervención	Tipo fecha

### 7.2 Comorbilidades y riesgo ASA

VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Riesgo ASA	Categórica cuatro categorías	
Hipertensión Arterial	Categórica Dicotómica Si/No	
Diabetes	Categórica Dicotómica Si/No	
Necesidad de ADO o Insulina	Categórica Dicotómica ADO/ Insulina	
Tabaquismo	Categórica Dicotómica Si/No	
Enolismo	Categórica Dicotómica Si/No	
Broncopatía	Categórica Dicotómica Si/No	
Cardiopatía	Categórica Dicotómica Si/No	
Dislipemia	Categórica Dicotómica Si/No	
Obesidad	Categórica Dicotómica Si/No	
Índice de Masa Corporal	Cualitativa	Kg/m <sup>2</sup>

### 7.3 Parámetros analíticos al diagnóstico

VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Glucemia	Cuantitativa Continua	mg/dL
Hemoglobina glicosilada	Cualitativa	%
Bilirrubina	Cuantitativa Continua	mg/dL
Bilirrubina total tras drenaje biliar	Cuantitativa Continua	mg/dL

### 7.4 Variables preoperatorias

VARIABLE	TIPO
Clínica al diagnóstico	Categórica cuatro categorías
Drenaje biliar preoperatorio	Categórica Dicotómica Si/No
Complicaciones del drenaje biliar	Categórica Dicotómica Si/No
Tiempo desde inicio de síntomas al diagnóstico	Cuantitativa continua
Tiempo desde el diagnóstico a la cirugía	Cuantitativa continua

### 7.5 Variables intraoperatorias

VARIABLE	TIPO
Duración de la intervención	Cuantitativa continua
Consistencia del parénquima pancreático	Categórica Dicotómica Blando/Duro
Dilatación ductal	Categórica Dicotómica Si/No
Transfusión sanguínea	Categórica Dicotómica Si/No
Número de concentrados de hematíes	Categórica cuatro categorías
Técnica quirúrgica	Categórica Dicotómica Oclusión/Anastomosis
Tipo de anastomosis pancreática	Categórica Dicotómica PG/PY
Tipo de reconstrucción	Categórica Dicotómica Child/ Y de Roux

### 7.6 Variables anatomopatológicas

VARIABLE	TIPO
Patología	Categórica Dicotómica Maligna/Benigna
Localización de la patología	Categórica cuatro categorías
Estadio TNM	Categórica cinco categorías

### 7.7 Variables postoperatorias

VARIABLE	TIPO
Estancia en UCI	Cuantitativa continua
Estancia hospitalaria	Cuantitativa continua
Complicaciones quirúrgicas	Categórica Dicotómica Si/No
Tipo de complicación quirúrgica	Categórica seis categorías
Gravedad de las complicaciones Clavien-Dindo	Categórica cuatro categorías
Gravedad de las complicaciones ISGPS	Categórica siete categorías
Reintervención quirúrgica	Categórica Dicotómica Si/No

### 7.8 Variables postoperatorias a largo plazo

VARIABLE	TIPO
Diabetes postoperatoria	Categórica Dicotómica Si/No
Necesidad de ADO o Insulina	Categórica Dicotómica ADO/ Insulina
Necesidad de enzimas pancreáticos orales	Categórica Dicotómica Si/No
Unidades diarias de enzimas pancreáticos	Cuantitativa discreta
Esteatorrea	Categórica Dicotómica Si/No
Ganancia de peso	Cuantitativa continua
Elastasa fecal 1	Cuantitativa Continua

### 8. DEFINICIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS ESPECÍFICAS DE LA DPC:

Las definiciones de las diferentes complicaciones postoperatorias derivadas de la DPC fueron establecidas, como hemos referido anteriormente, según el estudio del “International Study Group of Pancreatic Surgery” (ISGPS) liderado por Bassi. Estas complicaciones son las siguientes:

#### **Retraso del vaciamiento gástrico:**

Necesidad de sonda nasogástrica durante más de 3 días o su colocación a partir del tercer día del postoperatorio, así como la intolerancia a la dieta oral al terminar la primera semana postoperatoria. La duración de estos parámetros y sus consecuencias clínicas modulan 3 grados diferentes de RVG que definen la gravedad clínica.

#### **Fístula pancreática:**

Volumen de líquido recogido en un drenaje intraabdominal el día 3 del postoperatorio o a partir de ese día con un contenido de amilasa 3 veces superior al valor normal de la amilasa en suero. El impacto clínico de esta complicación se divide en tres grados, A, B o C, basándose en 9 criterios clínicos.

### **Hemorragia postoperatoria postpancreatectomía:**

En relación con el intervalo de aparición de la HPP se distingue:

- *Hemorragia precoz*: durante las primeras 24 horas del postoperatorio.
- *Hemorragia tardía*: más allá de las 24 horas, generalmente varios días e incluso semanas después de la intervención.

Según la localización:

- *Hemorragia intraluminal o digestiva*: originada en las áreas donde se han practicado las anastomosis, por erosiones gástricas o duodenales, etc., y se manifiesta como hematemesis, hemorragia a través de la sonda nasogástrica o melenas.
- *Hemorragia extraluminal o intraabdominal*: por causas relacionadas con una hemostasia defectuosa en el lecho quirúrgico y se caracteriza por un sangrado a través de los drenajes o de la herida quirúrgica, aunque también puede manifestarse como una hemorragia digestiva cuando la hemorragia se evacua a través de una dehiscencia anastomótica, frecuentemente de la pancreaticoentérica.

Según la gravedad:

- *Hemorragia leve-moderada*: Caída de la concentración de hemoglobina inferior a 3 gr/dl, acompañada o no de un mínimo deterioro clínico; su tratamiento solo necesita de fluidoterapia o una transfusión de 2-3 concentrados de hematíes.
- *Hemorragia grave*: Cuando hay una mayor pérdida de volumen sanguíneo, con un deterioro clínico evidente que precisa de un tratamiento agresivo mediante una reintervención o la utilización de una arteriografía intervencionista.

Grado A constituye una variación mínima en el curso postoperatorio sin un retraso en el alta hospitalaria.

Grado B requiere un ajuste en el tratamiento habitual (transfusión, ingreso en una unidad de cuidados intermedios e incluso una intervención agresiva) que prolongará la estancia postoperatoria.

Grado C las consecuencias son más graves incluso con riesgo para la vida del paciente, por lo que es necesaria una estancia prolongada en la UCI

**Fístula biliar:**

Salida de líquido biliar a través de los drenajes por dehiscencia de la anastomosis hepaticoyeyunal.

**9. ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Los datos fueron introducidos en una base de datos Excel desarrollada para la realización de la tesis, exportándose los mismos al programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 19 para su posterior análisis y explotación estadística.

De forma previa al estudio de las hipótesis se comprobó el ajuste de la ley Normal de todas las medidas registradas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 30$ ) y Shapiro-Wilk ( $n < 30$ ).

Se describieron los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media, mediana y desviación típica) y mediante frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivariante o estudio de las relaciones entre las variables categóricas y cuantitativas se empleó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba de Chi Cuadrado de Pearson para la asociación entre variables cualitativas (test de Fisher cuando más del 20% de las frecuencias esperadas fueron menores de 5).

En la aplicación de las pruebas se utilizó la hipótesis bilateral y la significación estadística de la diferencia se consideró a partir de valores p inferiores a 0,05.

RESULTADOS

## RESULTADOS

### 1. GLOBALES

#### 1.1 Datos demográficos

Desde Enero de 2013 a Septiembre de 2015, el conjunto de pacientes intervenidos de duodenopancreatectomía cefálica en el Hospital Clínico Lozano Blesa y en el Hospital Quirón de Zaragoza, ha sido un total de 53 pacientes. En 34 (64,15%) se realizó una sutura del remanente pancreático y en 19 (35,85%) una anastomosis pancreatodigestiva.

La mortalidad global durante el postoperatorio ha sido del 13,2%. En el grupo de pacientes con sutura del remanente la mortalidad fue del 11,7%, mientras que el grupo de anastomosis pancreatodigestiva fue del 15,8%.

Las causas de muerte en el grupo de sutura pancreática fueron:

1. Hemorragia abdominal al 9º día postoperatorio en una paciente de 82 años con riesgo anestésico ASA III por cardiopatía isquémica (triple Bypass aortocoronario)
2. Evisceración y absceso intrabdominal al 9º día postoperatorio en una paciente de 82 años con riesgo anestésico ASA III por cardiopatía isquémica (angioplastia transluminal percutánea y 3 stents)
3. Hemorragia abdominal al decimoprimer día postoperatorio en varón de 73 años con diagnóstico de sospecha de trombosis parcial de vena porta.
4. Fístula pancreática junto con fístula biliar en varón de 65 años con hemorragia abdominal de arteria hepática izquierda en la que se colocó un stent por radiología intervencionista y embolización por resangrado ocasionando isquemia hepática.

Todos los casos fueron reintervenidos.

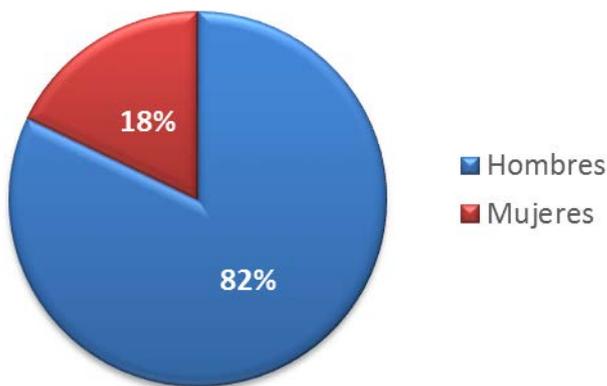
Las causas de fallecimiento en el grupo de anastomosis pancreatointestinal fueron:

1. Fístula pancreática con peritonitis en mujer de 70 años con riesgo anestésico ASA I

2. Hemorragia abdominal al decimosexto día postoperatorio y sépsis en varón de 73 años con sospecha de fístula pancreática.
3. Fístula pancreática de anastomosis pancreatoyeyunal con hemorragia intraluminal al 10º día postoperatorio en varón de 65 años con riesgo anestésico ASA III (EPOC, ACxFA, HTA, IAM, portador de marcapasos).

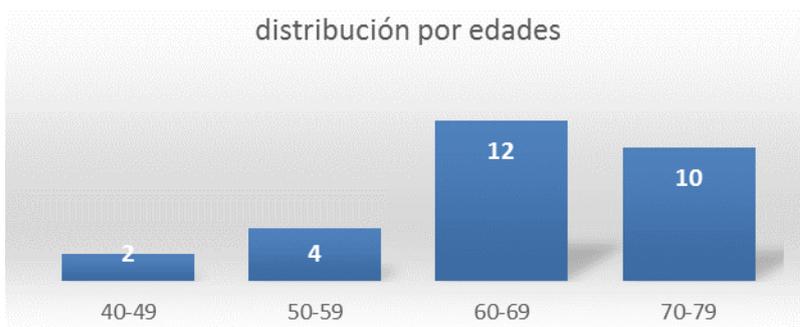
En el estudio relacional no se han hallado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos ( $p= 0,691$ )

El estudio ha incluido a 28 pacientes, 14 con sutura del remanente pancreático y 14 con anastomosis pancreatodigestiva correlativos. Todos ellos han sido recogidos de forma prospectiva. La distribución por sexos de la muestra ha sido de 23 hombres y 5 mujeres, representando el 82% y el 18% respectivamente tal y como se detalla en la Gráfica 1.



Gráfica 1: Distribución por sexo

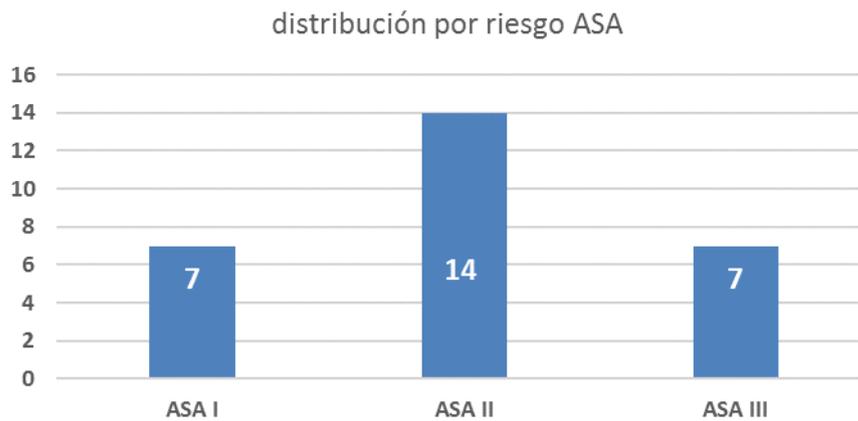
La edad media de los pacientes fue de 64,9 años con unos valores extremos de 44 y 79 años (DT: 9,54; Mediana 65,5) siendo la distribución por edades la representada en la Gráfica 2.



Gráfica 2: Distribución por edades

## 1.2 Riesgo ASA y Comorbilidades

En cuanto al riesgo anestésico del paciente según el sistema de clasificación empleado por la American Society of Anesthesiologist (ASA), se obtuvo la siguiente distribución: el 25 % presentaba un ASA I (sano), el 50 % un ASA II (enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante) y el 25 % un ASA III (enfermedad sistémica grave e incapacitante), tal y como se representa en el Gráfico 3.



Gráfica 3: Distribución por riesgo ASA

En relación a las comorbilidades, sobre el total de pacientes, 12 (42,85%) presentaban diabetes mellitus entre sus antecedentes, de los cuales, 8 (66,6%) requerían tratamiento con antidiabéticos orales y 4 (33,3%) con insulina. El 21,4% tenían antecedente de obesidad previo a la intervención quirúrgica. El 14,28% eran fumadores activos y el 17,85% eran exfumadores. El 7,14% tenían hábito enólico. El 21,4% presentaban patología respiratoria. El 50% padecían hipertensión arterial. El 7,14% sufrían cardiopatía isquémica y el 57,14% padecían dislipemia. Los resultados se muestran en la siguiente Gráfica 4.

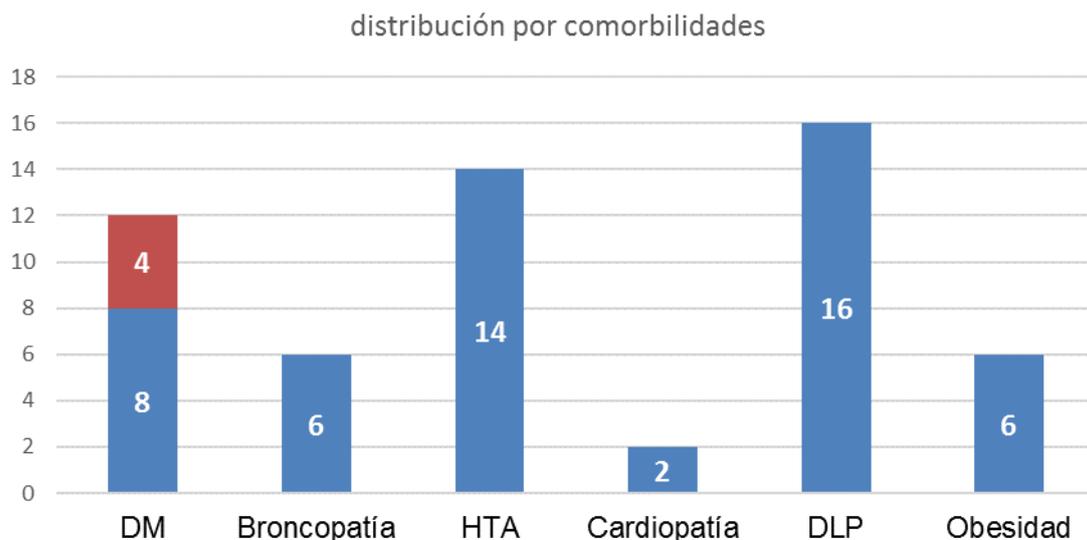
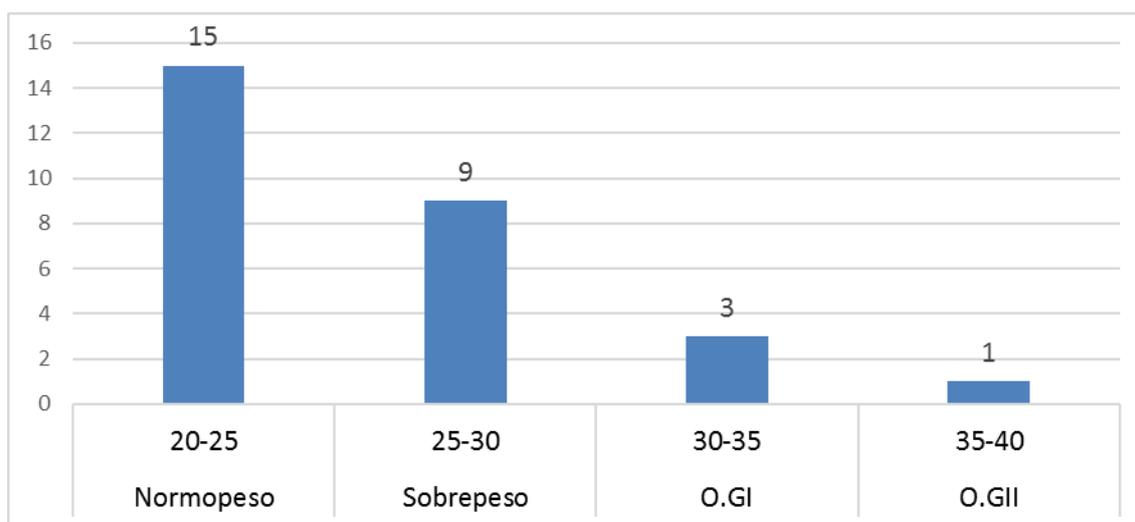


Gráfico 4: Distribución por comorbilidades

### 1.3 Distribución por índice de masa corporal

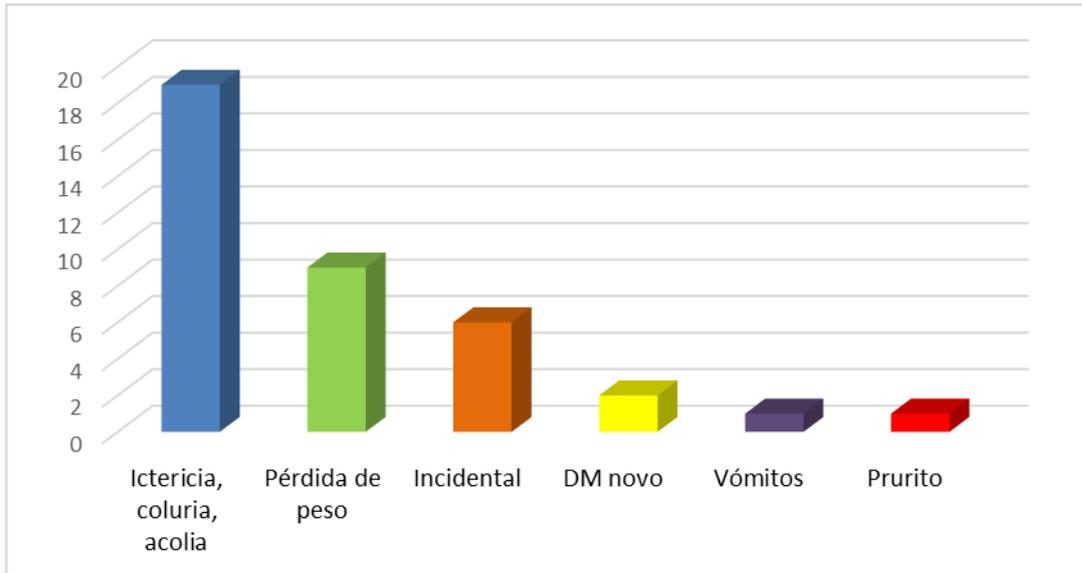
El IMC medio fue de 25,70 Kg/m<sup>2</sup> (DT: 4,02; Mediana: 23,86) con un IMC mínimo de 20,5 y máximo de 35,9 Kg/m<sup>2</sup>, presentando normopeso el 53,5% de los pacientes, sobrepeso el 32,14%, obesidad de grado I el 17,7% y obesidad de grado II el 3,5% según la distribución representada en la Gráfica 5. Ningún paciente presentaba obesidad mórbida.



Gráfica 5: Distribución por IMC

#### 1.4 Distribución por manifestaciones clínicas que condujeron al diagnóstico

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que condujeron al diagnóstico fueron ictericia, coluria y acolia, que se manifestaron en el 67,8% de los pacientes. El 32,1% presentaron pérdida de peso. El 7,1% debutaron como una DM de novo y en el 21,4% el diagnóstico se realizó a partir de un hallazgo incidental. Estos datos se representan en la Gráfica 6.



Gráfica 6: Distribución por manifestaciones clínicas al diagnóstico

El 71,4% de los pacientes presentaron niveles de bilirrubina elevados, superiores a 1,1 mg/dL, siendo la media de 12,2 mg/dL (DT: 7,62; Mediana 8,43, valores extremos 0,18-29,37).

#### 1.5 Drenaje biliar preoperatorio

Al 35,7% de los pacientes se les realizó un drenaje biliar preoperatorio, todos ellos mediante endoscopia excepto a uno, que fue drenado por vía transparietohepática. Sólo hubo un caso de colangitis (10%) entre los pacientes con drenaje biliar.

## **1.6 Intervención quirúrgica**

### **1.6.1 Técnica quirúrgica:**

A los 28 pacientes (100%) se les realizó una duodenopancreatectomía con antrectomía tipo Whipple. En ningún caso se procedió a realizar una preservación pilórica. Para la reconstrucción, se llevó a cabo un procedimiento tipo Child en el 50% de los casos y en el otro 50% una Y de Roux. En un caso se practicó además una hemicolectomía derecha por infiltración tumoral y en otro (3,5%) una resección vascular de vena porta con reconstrucción vascular con prótesis sintética venosa de Dacron. Como ya se ha descrito previamente, la muestra contiene 14 pacientes a los que se les realizó una oclusión ductal y 14 con una anastomosis pancreatodigestiva.

### **1.6.2 Duración:**

La duración media de la intervención quirúrgica fue de 360,89 minutos, con un rango entre 270 y 440. (D.T: 44,20 minutos; Mediana: 350).

### **1.6.3 Necesidad transfusional intraoperatoria:**

De todos los pacientes intervenidos, el 35,7% precisó una transfusión sanguínea intraoperatoria, de los cuales al 70 % de un sólo concentrado de hematíes, al 20% de 2 concentrados y al 10 % de 3 concentrados.

### **1.6.4 Hallazgos morfológicos intraoperatorios de la glándula pancreática:**

En cuanto a las características del páncreas halladas durante la intervención quirúrgica, el 53,57% de los pacientes presentaban una glándula pancreática de consistencia firme y el 50% un conducto pancreático principal dilatado (>3mm y longitud superior a 3-4cm).

### 1.7 Estudio Anatomopatológico

El estudio anatomopatológico reveló un origen tumoral en el 89,28% de los casos, mientras que en el 10,7% se halló patología benigna (pancreatitis crónica, pancreatitis aguda y pancreatitis autoinmune esclerosante linfoplasmocitaria). En el 80% de los casos de malignidad, el tumor estaba originado en la glándula pancreática, en el 12% en la ampolla de Vater y en el 4% en el colédoco distal así como en el duodeno, tal y como se refleja en los siguientes Gráficos 7 y 8.

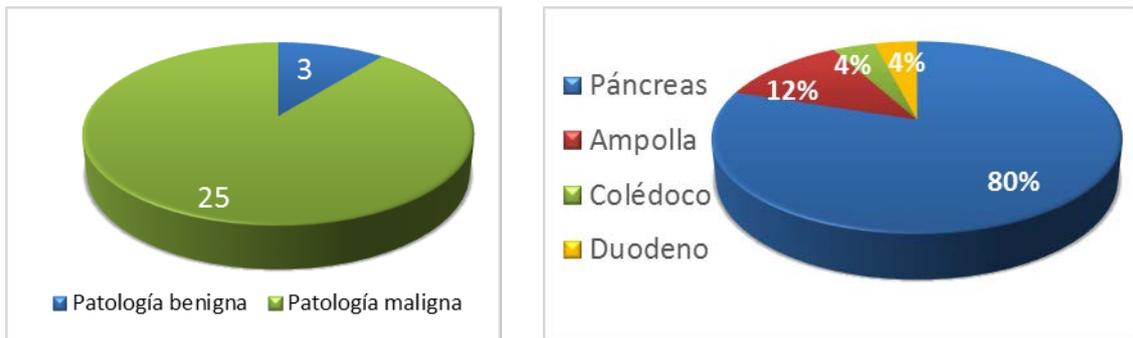


Gráfico 7: Distribución por patología Gráfico 8: Distribución por localización tumoral

La distribución de los tumores basada en la estadificación según la clasificación TNM de la 7ª edición 2010 se muestra en la siguiente tabla:

Estadio TNM	Páncreas	Ampolla	Colédoco	Duodeno
0 (Tis N0 M0)	2	0	0	1
IA (T1 N0 M0)	3	2	0	0
IB (T2 N0 M0)	2	0	1	0
IIA (T3 N0M0)	3	0	0	0
IIB (T1,2,3 N1 M0)	9	1	0	0
III (T4 Cualquier N M0)	1	0	0	0
IV (Cualquier T Cualquier N M1)	0	0	0	0
TOTAL	20	3	1	1

Tabla 6: Distribución por estadios TNM

## **1.8 Postoperatorio**

### **1.8.1 Estancia en UCI:**

La estancia media en UCI fue de 3,5 días (Mediana: 2,5; D.T: 3,88; Mínimo 1 día; Máximo 19 días).

### **1.8.2 Estancia hospitalaria:**

La estancia media hospitalaria fue de 21 días (Mediana: 17; D.T: 10,39). El paciente que más pronto fue dado de alta estuvo 10 días y el que tuvo la estancia más prologada fue de 47 días.

### **1.8.3 Complicaciones quirúrgicas postoperatorias:**

En el postoperatorio presentaron complicaciones quirúrgicas 19 pacientes (67,8%). La complicación más frecuente fue la fístula pancreática que se manifestó en 11 pacientes (39%), siendo de grado I según la clasificación de Clavien-Dindo en 2 pacientes (18,1%), de grado Id en 8 (72,7%) y en 1 (9%) de grado IIIb, es decir, que requirió intervención quirúrgica bajo anestesia general.

8 pacientes (28,5%) presentaron un retraso del vaciamiento gástrico, todos ellos de grado I según la clasificación de Clavien-Dindo, y en función de la clasificación ISGPS de grado A el 37,5%, de grado B el 50% y de grado C el 12,5%.

Se detectó una hemorragia postpancreatectomía en 5 pacientes (17,8%), en dos de ellos (40%) de forma precoz y de origen intraluminal con un grado I de Clavien-Dindo y en 3 (60%) se manifestó de forma tardía, con un grado II de Clavien-Dindo en 2 y otro con un grado IIIb.

2 pacientes (7,14%) presentaron un absceso intrabdominal, uno de grado I de Clavien-Dindo y otro de grado II.

El 10,7%, es decir, 3 pacientes, presentaron una infección de la herida quirúrgica, dos de ellos de grado I y uno de grado II de Clavien-Dindo.

Precisaron reintervención quirúrgica 3 pacientes (10,7%), uno por hemorragia intrabdominal tardía, otro por fístula pancreática y otro por pancreatitis del muñón.

La frecuencia y porcentaje de las complicaciones, así como la distribución por gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo se muestran en la Tabla 7

Complicación	n	%	Grado de Clavien-Dindo				
			I	Id	II	IIIa	IIIb
			n				
RVG	8	28,5	8				
FP	11	39	2	8			1
HPP	5	17,8	2		2		1
Absceso intrabdominal	2	7,14	1		1		
Infección de herida	3	10,7	2		1		
Pancreatitis del muñón	1	3,57					1

Tabla 7: Distribución por complicaciones quirúrgicas postoperatorias y gravedad (Clavien-Dindo)

## 1.9 Complicaciones a largo plazo

### 1.9.1 Alteración de la función endocrina:

En el postoperatorio a largo plazo, con un seguimiento mínimo de 6 meses, el 50% de los pacientes del estudio presenta DM, siendo el 85,7% de ellos continuidad la diabetes que ya padecían previamente a la intervención quirúrgica. El 85,7% precisan insulina y el 14,25% antidiabéticos orales.

Respecto al preoperatorio, dos pacientes que no padecían DM la desarrollaron en el postoperatorio (7,14%), uno precisando insulina y otro ADO.

Se ha observado que de los pacientes que ya padecían DM en el preoperatorio el 91,6% requirieron aumentar su tratamiento diabetológico. De los 8 pacientes que presentaban DM tratada con ADO pasaron a precisar insulina 7 (87,5%) y los 4 pacientes que estaban en tratamiento insulínico preoperatoriamente precisaron dosis más altas de insulina en el postoperatorio a largo plazo.

### 1.9.2 Alteración de la función exocrina:

A largo plazo, el 75% de los pacientes intervenidos precisa tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas orales con una media de 102500 unidades diarias (DT: 106.183,80; Mediana: 75000). A pesar del tratamiento sustitutivo sólo 2 de los 28 pacientes (7,14%) presentan esteatorrea ocasional.

La ganancia de peso media de los pacientes fue de 4,57 Kg. (DT: 4,75; Mediana 3,50; valores extremos 0-18 Kg)

## 2 RESULTADOS SEGÚN TÉCNICA QUIRÚRGICA

### 2.1 Datos demográficos

De los 14 pacientes a los que se les realizó una duodenopancreatectomía cefálica con sutura del remante pancreático, 10 (71,42%) eran hombres y 4 (28,57%) mujeres.

En el grupo de pacientes a los que se les realizó una anastomosis pancreatodigestiva 13 (92,85%) eran hombres y 1 (7,14%) mujer. ( $p= 0,764$ ) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la distribución por sexo entre ambos grupos.

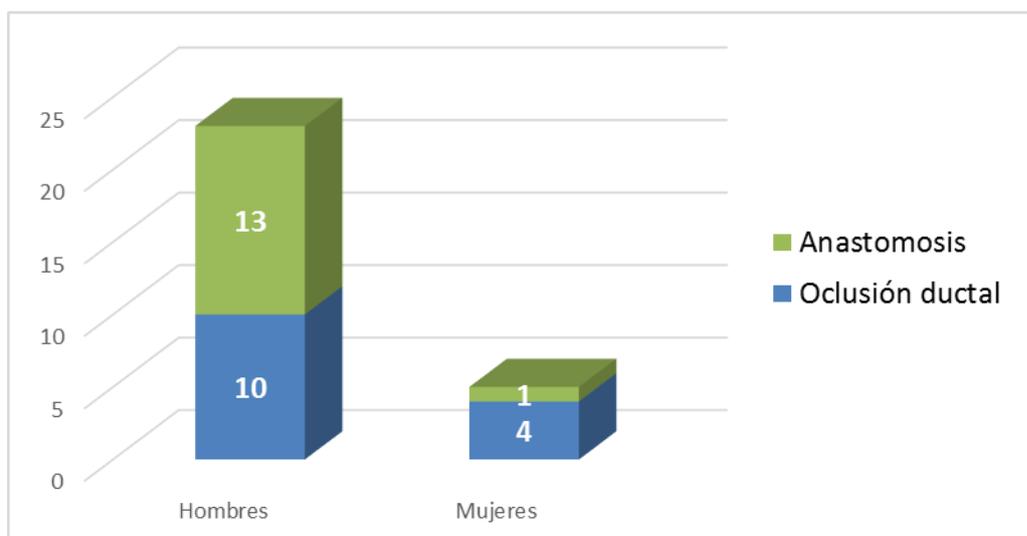


Gráfico 9: Distribución por sexo según técnica quirúrgica

La edad media de los pacientes intervenidos mediante sutura del remanente fue de 67,85 años ( D.T: 8,99; Mediana: 68; Mínimo: 44; Máximo: 79 ), mientras que en los pacientes a los que se les practicó una anastomosis pancreatodigestiva la edad media fue de 62 ( D.T:9,49; Mediana: 63; Mínimo:47; Máximo 77). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los dos grupos ( $p = 0,114$ ). A continuación se muestra la distribución por edades en los dos grupos (Gráfico 10).

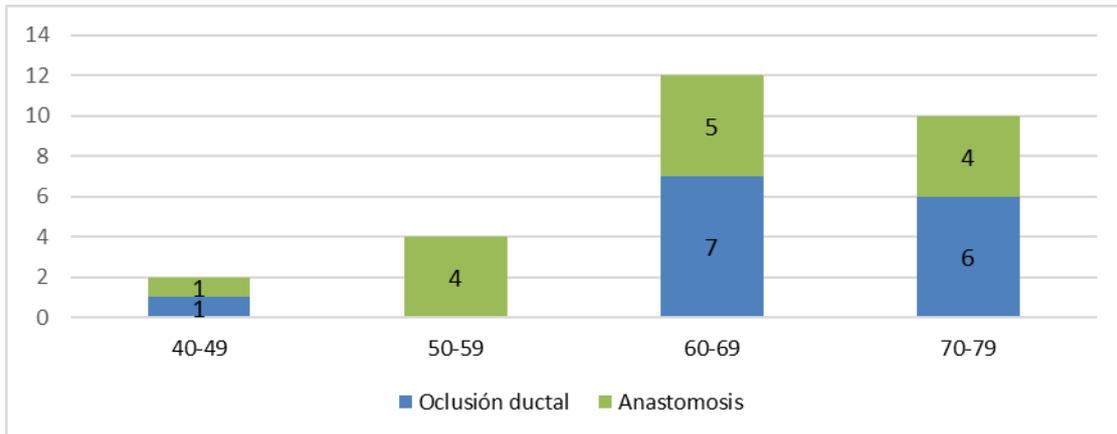


Gráfico 10: Distribución por edades según técnica quirúrgica

## 2.2 Riesgo ASA y comorbilidades.

El 21,42% de los pacientes a los que se les realizó sutura del remanente pancreático tenían un riesgo ASA I, el 57,14% tenían un riesgo ASA II y el 21,42% un riesgo ASA III. En cuanto a los pacientes con anastomosis pancreatodigestiva, el 28,57% tenían riesgo ASA I, el 42,85% un ASA II y el 28,57% un ASA III. Los resultados se muestran en el Gráfico 11. En la distribución de los pacientes por riesgo ASA no hubo diferencias estadísticamente significativas (ASA I  $p= 0,79$ ; ASA II  $p= 0,564$ ; ASA III  $p= 0,705$ )

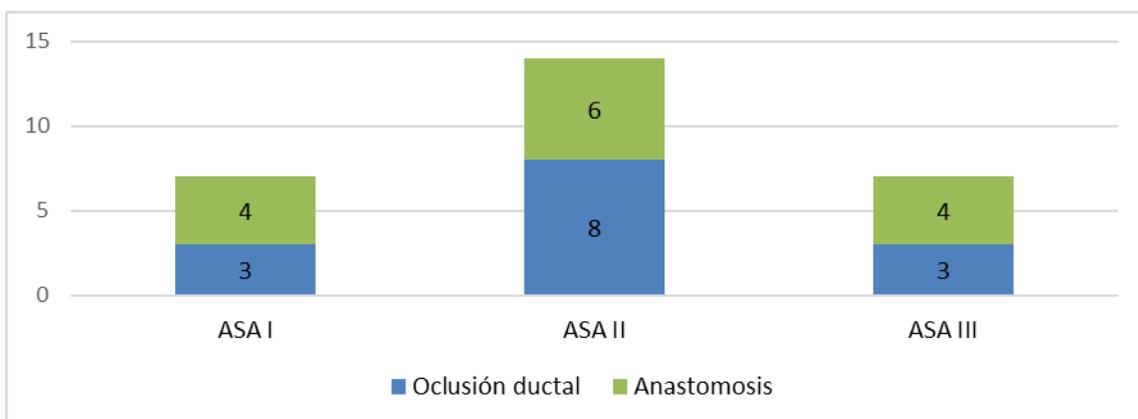
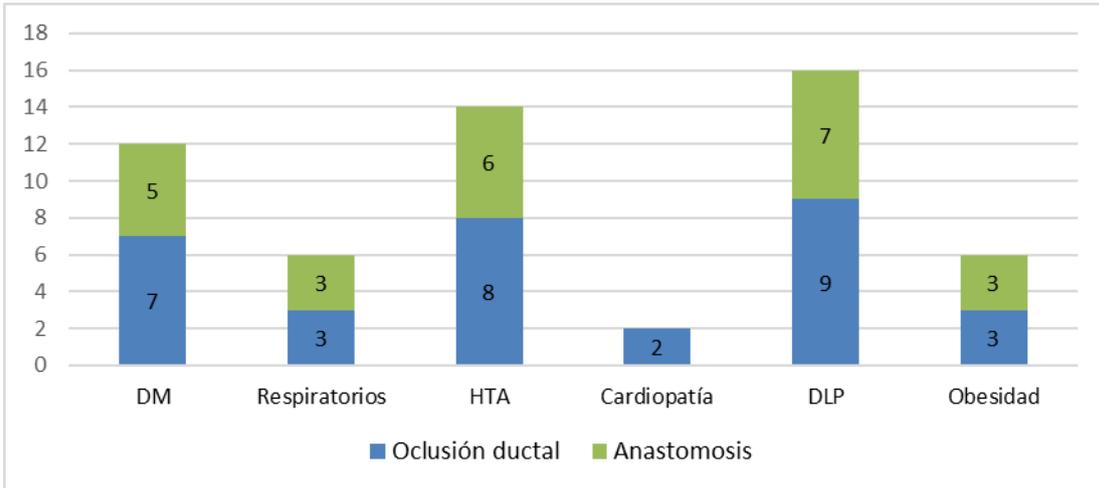


Gráfico 11: Distribución por riesgo ASA según técnica quirúrgica.

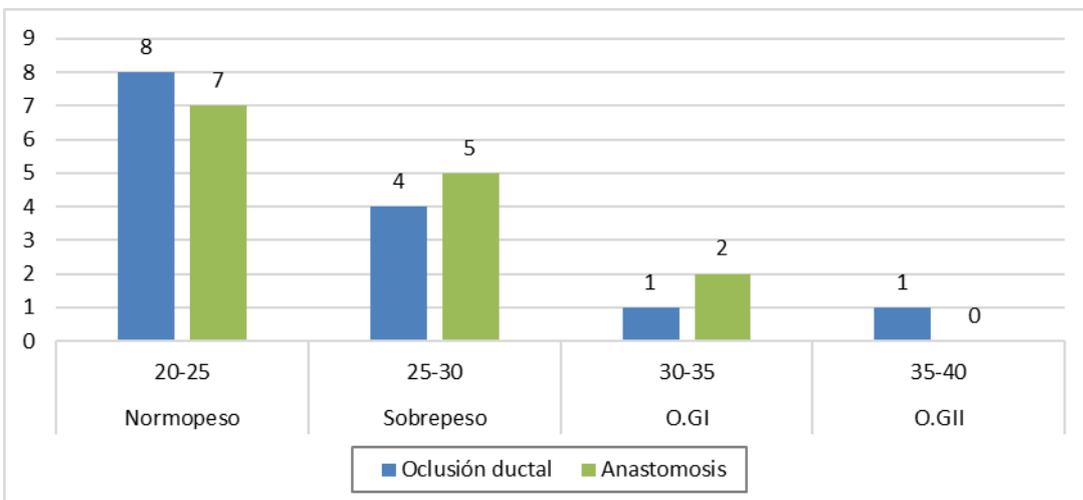
El 85,5% de los pacientes con oclusión ductal tenía alguna comorbilidad, frente al 78,57% de los pacientes a los que se les realizó una anastomosis pancreatodigestiva, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,827$ ). En el siguiente gráfico se expresa la distribución de comorbilidades entre los dos grupos de estudio.



Gráfica 12: Distribución por comorbilidades según técnica quirúrgica

### 2.3 Distribución por índice de masa corporal

La distribución por IMC entre ambos grupos puede observarse en el siguiente gráfico, hallando que el 57,14 y el 50% respectivamente se encontraban en normopeso y que tan sólo el 14,28% de cada grupo se presentaban algún grado de obesidad.



Gráfica 13: Distribución por IMC según técnica quirúrgica.

El IMC medio en el grupo de oclusión ductal fue de 25,56 Kg/m<sup>2</sup> (D.T: 4,16; Mediana: 23,66) con unos valores extremos de 20,55 y 35,9. En el grupo de anastomosis pancreatodigestiva el IMC medio fue de 25,82 Kg/m<sup>2</sup> (D.T: 4,02; Mediana: 24,85) siendo los valores extremos de 20,5 y 33,49.

A continuación se muestra la tabla de la distribución por IMC entre los dos grupos de estudio, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,910$ ).

	Técnica Quirúrgica	Media	Mediana	D.T	Sig.
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Oclusión ductal	25,56	23,66	4,16	0,910
	Anastomosis pancreatodigestiva	25,82	24,85	4,02	

Tabla 8: Distribución por IMC según técnica quirúrgica.

## 2.4 Drenaje biliar preoperatorio

En ambos grupos se realizó un drenaje biliar preoperatorio al 35,7% de los pacientes. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 1$ )

## 2.5 Intervención quirúrgica

### 2.5.1 Técnica quirúrgica:

En el grupo de pacientes con oclusión del muñón pancreático la reconstrucción se llevó a cabo mediante un procedimiento tipo Child en 8 casos (57,14%) y en 6 (42,85%) una Y de Roux. En el grupo de anastomosis la reconstrucción fue tipo Child en 6 (42,85%) y en Y de Roux en 8 (57,14%)

Al grupo de pacientes a los que se les practicó una anastomosis pancreatodigestiva, en el 50% fue una pancreatogastrostomía y el otro 50% una pancreatoyeyunostomía.

### 2.5.2 Duración:

La duración media de la intervención fue de 348,92 minutos (D.T: 47,93; Mediana: 342,50) en los pacientes intervenidos mediante oclusión ductal y de 372,85 (D.T: 38,11; Mediana: 385) en el grupo al que se le realizó una anastomosis pancreatodigestiva, como se detalla en la siguiente tabla. Dentro de éste último grupo, la duración media de la operación en los que se realizó una pancreatogastrostomía fue de 387,14 minutos y de 358,57 en los que se practicó una pancreatoyeyunostomía.

	Técnica Quirúrgica	Media	Mediana	D.T	Sig.
Duración Cirugía (min)	Oclusión ductal	348,92	342,5	47,93	0,137
	Anastomosis pancreatodigestiva	372,85	385	38,11	

Tabla 9: Distribución por duración de la cirugía según técnica quirúrgica.

La diferencia de duración de la intervención quirúrgica no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,137$ ) entre los grupos de oclusión y anastomosis pancreática.

### 2.5.3 Necesidades transfusional intraoperatoria:

De los pacientes a los que se les realizó una oclusión ductal, 9 (64,28%) precisaron una transfusión sanguínea intraoperatoria, mientras que en el grupo de anastomosis pancreatodigestiva 1 paciente (7,14%) requirió una transfusión.

### 2.5.4 Hallazgos morfológicos intraoperatorios de la glándula pancreática:

En cuanto a las características del páncreas halladas durante la intervención quirúrgica, en el grupo de oclusión ductal el 50% de los pacientes presentaban una glándula pancreática de consistencia firme y un 42,85% un conducto pancreático principal dilatado. En el grupo de anastomosis pancreática el 50% presentaban un páncreas de consistencia dura y el 50% un Wirsung dilatado.

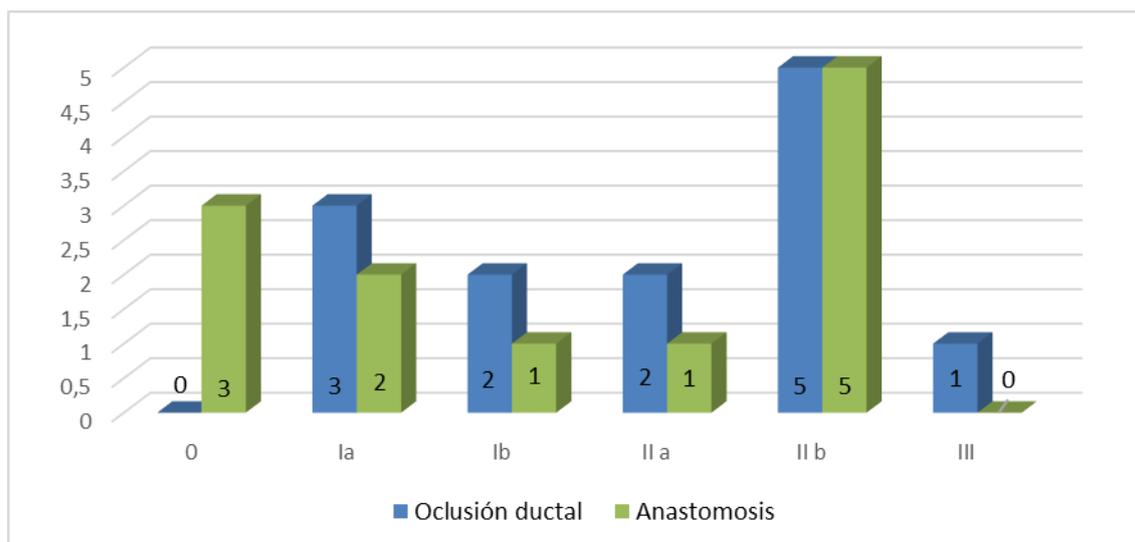
## 2.6 Estudio anatomopatológico

En relación al examen anatomopatológico, la distribución por la patología de la pieza quirúrgica en ambos grupos se muestra en la siguiente tabla:

Patología	Grupo A: Oclusión ductal		Grupo B: Anastomosis pancreática	
	n	%	n	%
Neoplásica	13	92,85%	12	85,71%
Páncreas	12	85,71%	8	57,14%
Ampolla	1	7,14%	2	14,28%
Colédoco	0	0%	1	7,14%
Duodeno	0	0%	1	7,14%
Benigna	1	7,14%	2	14,28%
Total	14	50%	14	50%

Tabla 10: Distribución anatomopatológica según técnica quirúrgica

La distribución entre los dos grupos de las neoplasias basada en la estadificación TNM de la 7ª edición 2010 se muestra en la siguiente Gráfica 14:



Gráfica 14: Distribución por TNM según técnica quirúrgica.

## 2.7 Postoperatorio

### 2.7.1 Estancia en UCI:

La estancia media en UCI fue de 2,36 días (Mediana: 2; D.T: 1,15; Mínimo 1 día; Máximo 4 días) en el grupo de oclusión ductal. En el grupo de anastomosis pancreatodigestiva la media fue de 4,64 (Mediana: 3; D.T: 5,21; Mínimo 1 día; Máximo 19 días). No se han observado diferencias significativas en la estancia entre los grupos ( $p= 0,376$ )

### 2.7.2 Estancia hospitalaria:

La estancia media hospitalaria fue de 21,5 días (D.T: 8,43; Mediana 19; Mínimo: 11; Máximo: 39) en el grupo de oclusión ductal, mientras que en el grupo de anastomosis pancreática la estancia media fue de 20,93 (D.T: 12,38; Mediana 16,5; Mínimo: 10; Máximo: 47)

En el estudio comparativo no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,428$ )

### 2.7.3 Complicaciones quirúrgicas postoperatorias:

En el **grupo de oclusión ductal** presentaron complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio 12 pacientes (85%). La complicación más frecuente fue la fístula pancreática que se manifestó en 9 (64%) de los pacientes, siendo de grado I según la clasificación de Clavien-Dindo en 1 (11%) y de grado Id en 8 (89%), es decir que fueron dados de alta portando uno o dos drenajes abdominales que fueron retirados en consultas externas. Según la clasificación de gravedad del grupo ISGPS 7 (77,7%) de los casos con fístula pancreática fue de grado A y 2 (22,2%) de grado B.

La siguiente complicación en frecuencia fue el retraso del vaciamiento gástrico que se observó en 5 (35,7%) de los casos, con un grado I según la clasificación de Clavien-Dindo en el 100% de los pacientes y según la clasificación del grupo ISGPS de grado A en 3 pacientes (60%) y de grado B en 2 (40%).

Presentaron infección de la herida quirúrgica 3 (21,4%) de los pacientes intervenidos mediante oclusión ductal con un grado I de Clavien-Dindo en 2 de ellos (66,6%) y de grado II en 1 (33,3%).

La hemorragia postpancreatectomía se observó en 2 pacientes de éste grupo (14,2%), uno de ellos por sangrado tardío a los 21 días del postoperatorio que precisó una intervención quirúrgica bajo anestesia general, es decir, de grado IIIb según la clasificación de Clavien-Dindo, y el otro paciente presentó una hemorragia intraluminal de origen gástrico secundaria a una úlcera por decúbito por la sonda nasogástrica, que requirió la transfusión de 4 concentrados de hemáties, Grado II de Clavien-Dindo.

Un paciente (7,14%) presentó un absceso intrabdominal de grado I de Clavien-Dindo.

Precisaron reintervención quirúrgica dos pacientes (14,2%), uno por hemorragia postpancreatectomía como ya se ha expuesto y otro por pancreatitis del muñón a los 60 días postoperatorios.

La frecuencia y porcentaje de las complicaciones del grupo de oclusión ductal, así como la distribución por gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo se detallan en la siguiente Tabla.

Complicación	n	%	Grado de Clavien-Dindo				
			I	Id	II	IIIa	IIIb
			n				
RVG	5	35,7	5				
FP	9	64,2	1	8			
HPP	2	14,2			1		1
Absceso intrabdominal	1	7,14	1				
Infección de herida	3	21,4	2		1		
Pancreatitis del muñón	1	7,14					1

*Tabla 11: Distribución de las complicaciones quirúrgicas postoperatorias en el grupo de oclusión ductal*

En el **grupo de anastomosis pancreatodigestiva** presentaron complicaciones 7 de los pacientes (50%). Las complicaciones más frecuentes fueron el retraso del vaciamiento gástrico y la hemorragia postpancreatectomía.

El retraso del vaciamiento gástrico se observó en 3 pacientes (21,4%), siendo de grado B en 2 (66,6%) según la clasificación ISGPS y de grado C en 1 (33,3%). En el 100% de los casos fueron de grado I de Clavien-Dindo.

Se detectó una hemorragia postpancreatectomía en 3 pacientes (21,4%), en 2 de ellos (66,6%) de forma precoz y de origen intraluminal con un grado I de Clavien-Dindo y en otro (33,3%) se manifestó de forma tardía, con un grado II de Clavien-Dindo.

La fístula pancreática fue detectada en 2 pacientes (14,28%), uno de ellos de grado A de la clasificación ISGPS y grado I de Clavien-Dindo y el otro de grado C, que precisó intervención quirúrgica (grado IIIb de Clavien-Dindo).

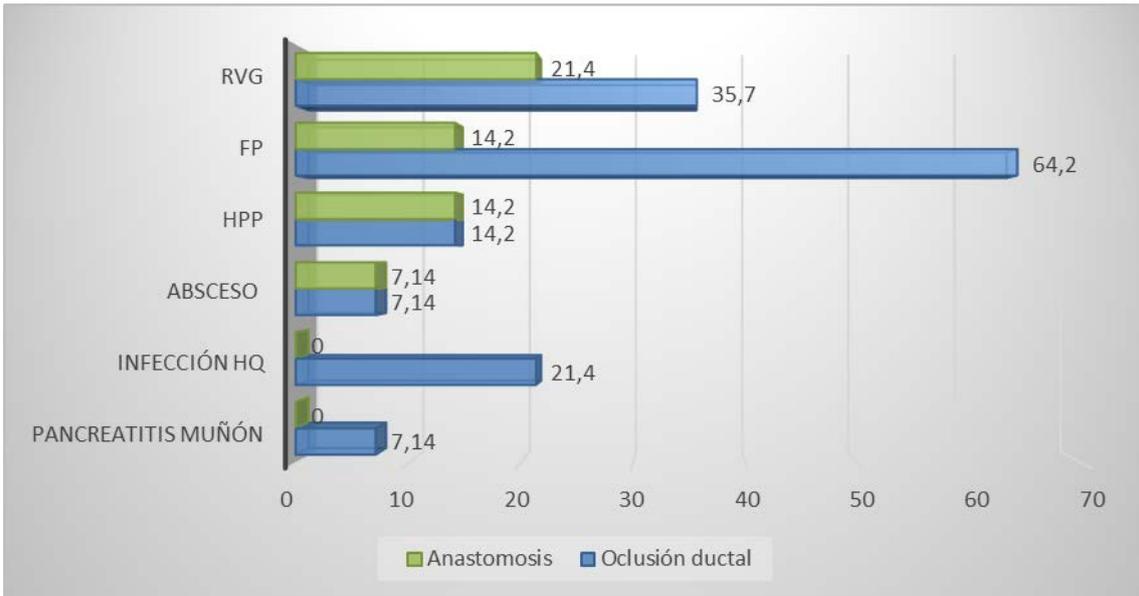
En este grupo ningún paciente presentó infección de la herida quirúrgica.

Un paciente (7,14%), que había sido reintervenido por fístula pancreática presentó un absceso intrabdominal exteriorizando pus a través del drenaje, con un grado II de la clasificación de Clavien-Dindo.

En la siguiente Tabla se detallan la frecuencia y porcentaje de las complicaciones del grupo de anastomosis pancreatodigestiva, así como la distribución por gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo

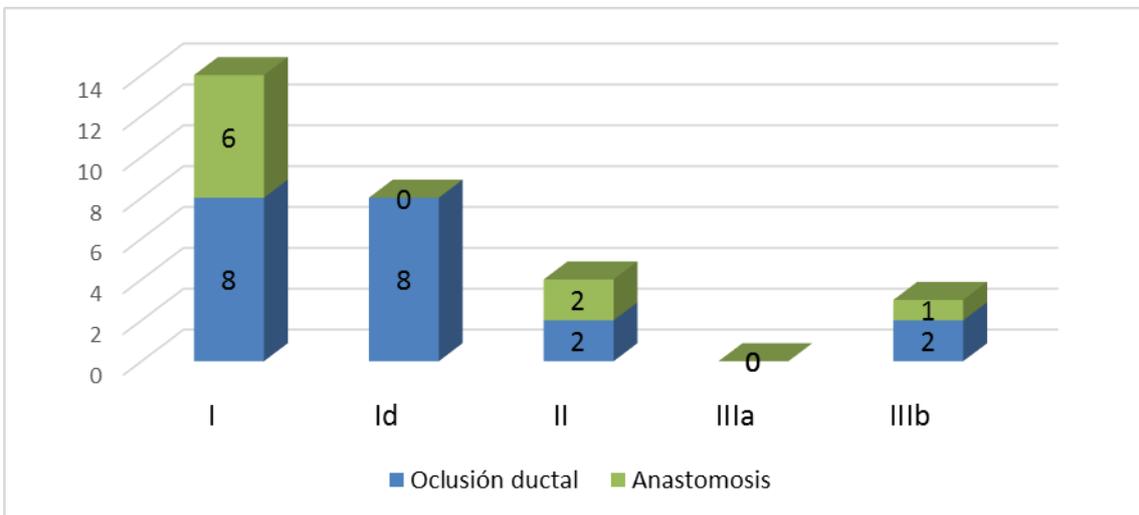
Complicación	n	%	Grado de Clavien-Dindo				
			I	Id	II	IIIa	IIIb
			n				
RVG	3	21,4	3				
FP	2	14,2	1				1
HPP	3	14,2	2		1		
Absceso intrabdominal	1	7,14			1		
Infección de herida	0	0					
Pancreatitis del muñón	0	0					

Tabla 12: Distribución de las complicaciones quirúrgicas postoperatorias en el grupo de anastomosis pancreática.



Gráfica 15: Distribución de las complicaciones quirúrgicas postoperatorias según técnica quirúrgica.

En función del grado de Clavien-Dindo podemos observar en el siguiente Gráfico 16 la distribución en cada uno de los grupos.



Gráfica 16: Distribución por grado de Clavien-Dindo según técnica quirúrgica

En cuanto a la relación entre tipo de complicación quirúrgica postoperatoria y técnica quirúrgica realizada sólo se observó una relación estadísticamente significativas entre el desarrollo de FP y el grupo de oclusión ductal  $p= 0,035$

## 2.8 Complicaciones a largo plazo

### 2.8.1 Alteración de la función endocrina:

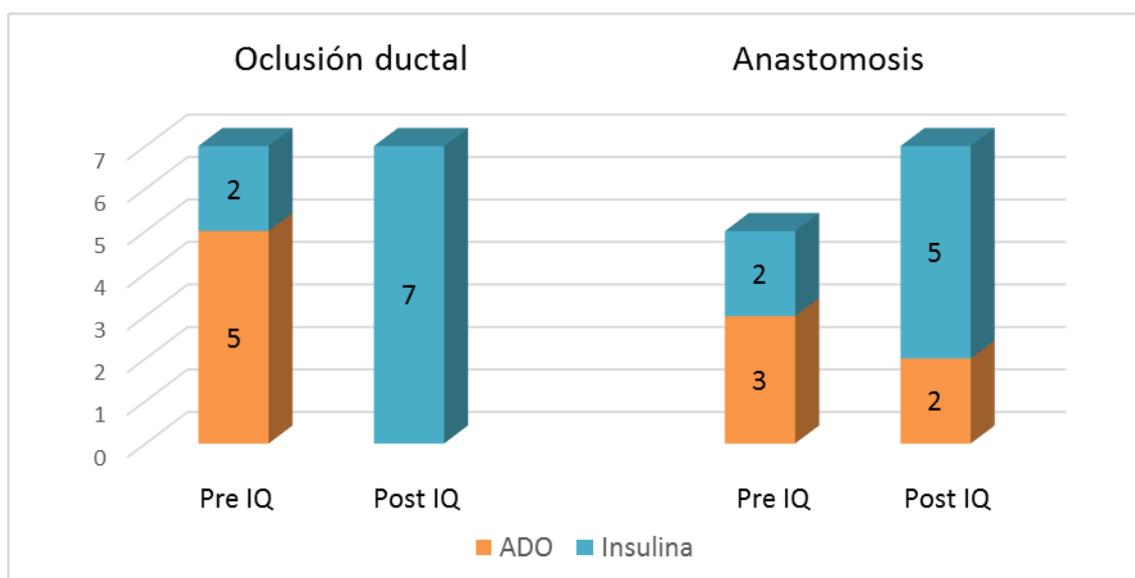
En el grupo de **oclusión ductal** 7 pacientes (50%) eran diabéticos antes de la intervención quirúrgica, de los cuales 5 (71,42%) estaban en tratamiento con antidiabéticos orales y los otros 2 (28,5%) en tratamiento con insulina. En el postoperatorio a largo plazo no ha habido casos de DM de novo, sin embargo los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales pasaron a precisar insulina y los otros 2 requirieron dosis más altas de insulina.

En el grupo de **anastomosis pancreatodigestiva**, preoperatoriamente presentaban diabetes 5 (35,71%); entre ellos, 3 (60%) estaban en tratamiento con antidiabéticos orales y 2 (40%) en tratamiento con insulina. En el postoperatorio a largo plazo 2 pacientes han presentado DM de nueva aparición (22,2%), uno (50%) de ellos precisa antidiabéticos orales y el otro (50%) insulina. De los 3 pacientes que estaban previamente con antidiabéticos orales 2 han pasado a requerir insulina (66,6%) y los otros 2 que estaban con insulina han precisado mayor dosis de insulina en el seguimiento a largo plazo.

En el análisis inferencial no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de DM a largo plazo entre ambos grupos ( $p= 1$ )

En cuanto al tratamiento requerido para la DM entre ambos grupos no se cumple el supuesto de aplicación de frecuencias esperadas  $\geq 5$ , aún así, si interpretáramos la prueba de Chi-Cuadrado concluimos que no existen diferencias.

En la siguiente Gráfica 17 se muestra la distribución pre y postoperatoria de la DM en ambos grupos así como la evolución de los requerimientos de antidiabéticos orales y de insulina.



Gráfica 17: Distribución de la DM y del tratamiento con ADO/Insulina pre y postoperatoria según técnica quirúrgica.

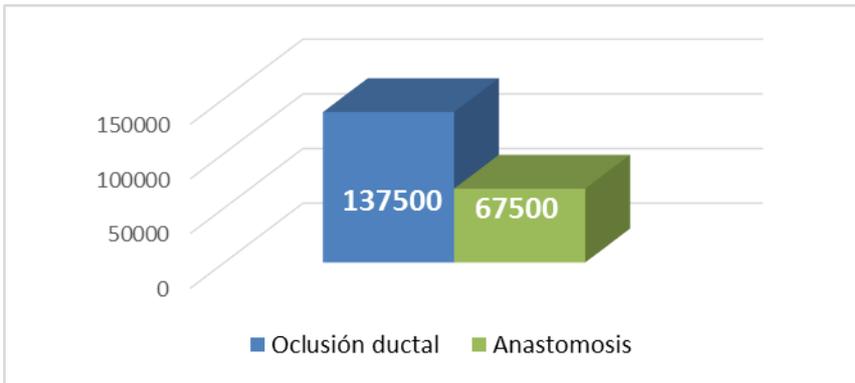
### 2.8.2 Alteración de la función exocrina:

En el grupo de **oclusión ductal** el 92,8% de los pacientes precisan tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas orales con una media de 137500 unidades diarias (D.T: 108.888; Mediana: 120000; Mínimo: 0; Máximo: 375.000). En el seguimiento el 64,28% de los pacientes presentaron ganancia de peso, con una media de 3,82 Kg (D.T: 4,38; Mediana 2). Con el tratamiento sustitutivo 1 sólo paciente presenta esteatorrea (7,14%)

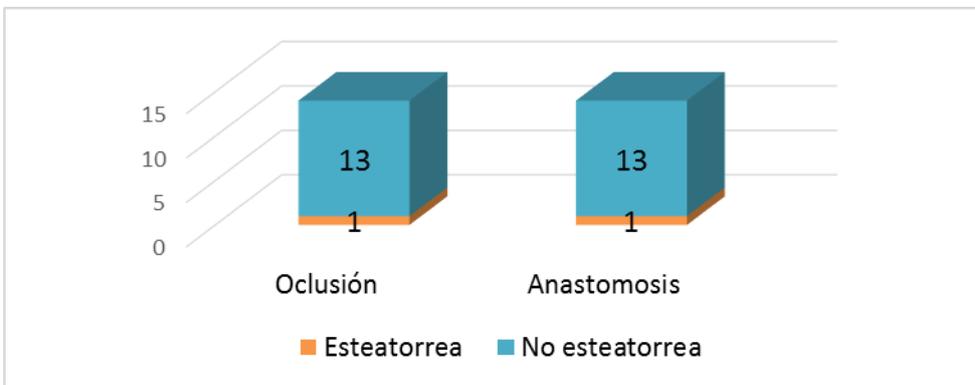
En el grupo de **anastomosis pancreática** el 57,14% precisan tratamiento enzimático, con una dosis media de 67500 unidades diarias (D.T: 94.456; Mediana: 30.000; Mínimo: 0; Máximo: 300.000). Se observó una ganancia de peso durante el seguimiento en el 78,57% de los pacientes, con una media de 5,32 Kg (D.T: 5,14; Mediana 4). A pesar del tratamiento enzimático 1 paciente de este grupo (7,14%) presenta esteatorrea ocasional.

En el análisis comparativo no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en función del requerimiento o no de enzimas pancreáticos ( $p = 0,077$ ), así como tampoco en relación a la ganancia de peso ( $p = 0,239$ ) ni a la presencia o no de esteatorrea a largo plazo ( $p = 1$ )

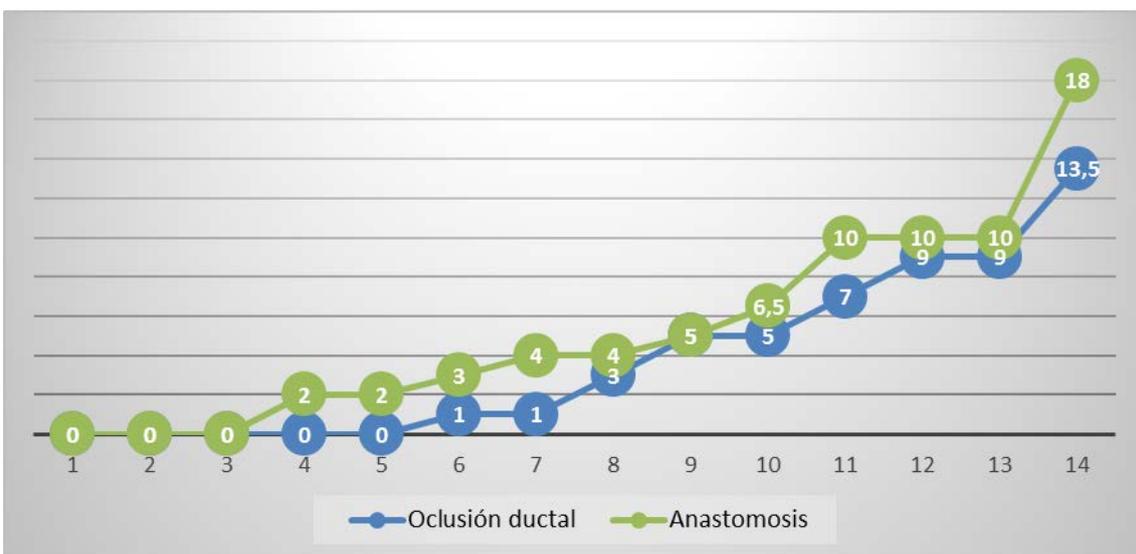
La dosis requerida de enzimas pancreáticos orales es mayor en el grupo de oclusión ductal con diferencias significativas en el análisis inferencial ( $p = 0,031$ ).



Gráfica 18: Medias de los requerimientos de unidades de enzimas pancreáticos/ día según técnica quirúrgica



Gráfica 19: Distribución por presencia de esteatorrea a largo plazo según técnica quirúrgica.



Gráfica 20: Distribución de la ganancia de peso según técnica quirúrgica.

**3. Análisis Inferencial**

A continuación se muestra el análisis bivalente de la relación entre la presencia de complicaciones quirúrgicas postoperatorias y diversas variables clínicas:

Sexo:  $p= 1$

HTA:  $p= 0,420$

DM preparatoria:  $p= 0,687$

Broncopatía:  $p= 1$

Obesidad:  $p= 1$

Drenaje biliar preoperatorio:  $p= 0,677$

Consistencia del páncreas:  $p= 0,435$

			Complicaciones quirúrgicas		Total
			0 No	1 Si	
Consistencia pancreas	0 Blando	Recuento	3	10	13
		Frecuencia esperada	4,2	8,8	13,0
		% dentro de V31	23,1%	76,9%	100,0%
	1 Duro	Recuento	6	9	15
		Frecuencia esperada	4,8	10,2	15,0
		% dentro de V31	40,0%	60,0%	100,0%
Consistencia pancreas					

Dilatación del Wirsung:  $p= 0,420$

Transfusión sanguínea intraoperatoria:  $p= 0,098$

Técnica quirúrgica (Oclusión ductal / Anastomosis pancreatodigestiva):  $p= 0,103$

Tipo de anastomosis pancreatodigestiva:  $p= 1$

Edad:  $p= 0,263$

IMC:  $p= 0,530$

Nivel de bilirrubina preoperatoria:  $p= 0,357$

DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento radical de las neoplasias ubicadas en el duodeno, región periampular, confluyente bilio-pancreático y cabeza del páncreas<sup>394,395,396</sup>. Aunque habitualmente está indicada en patología maligna, también puede ser el tratamiento de elección para algunas enfermedades benignas como la pancreatitis crónica, la distrofia quística de la pared duodenal y lesiones premalignas como algunos tumores neuroendocrinos, neoplasias quísticas mucinosas y tumores mucinosos papilares intraductales<sup>397</sup>.

Según la literatura, la mortalidad actual tras DPC en centros especializados es del 2 al 5% gracias al desarrollo de la técnica quirúrgica, la mejora en el cuidado perioperatorio y la concentración de pacientes en centros de alto volumen<sup>202</sup>.

No obstante, el procedimiento sigue estando asociado a una elevada morbilidad, con cifras que alcanzan del 33 al 64%, debido principalmente a problemas relacionados con la anastomosis entre el páncreas y el tracto gastrointestinal<sup>180</sup>.

Así pues, la mayoría de los autores consideran la fístula de la anastomosis pancreática la principal causa de morbimortalidad tras DPC<sup>180,181</sup>. Por ello, se han ideado otras opciones quirúrgicas con el fin de intentar minimizar los riesgos derivados de los efectos líticos de las enzimas pancreáticas tras la anastomosis gástrica o entérica del remanente pancreático, ya que la fuga incontrolada de esta anastomosis se asocia con importantes complicaciones que pueden dar comienzo a una espiral de sepsis, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte.

Una opción es no realizar la anastomosis pancreático-entérica, que fue la técnica que empleó inicialmente Whipple<sup>87</sup> en 1935 y que posteriormente se ha utilizado en múltiples ocasiones, mediante diversos métodos, sobre todo en pacientes afectos por pancreatitis crónica o en situaciones quirúrgicas de alto riesgo como páncreas blando, con infiltración grasa y ducto fino <3mm<sup>182,183</sup>.

Algunos autores consideran que la ausencia de anastomosis del remanente pancreático puede prevenir complicaciones durante el postoperatorio, ya que una fístula pancreática del remanente es menos peligrosa que una proveniente de la

anastomosis pancreatoyeyunal debido a que, al no existir un defecto intestinal, no se produciría una activación de las enzimas pancreáticas<sup>194,195,196,197</sup>.

No obstante, tal y como detalla Funovics<sup>184</sup> en su serie, el procedimiento de ligar el conducto de Wirsung puede dar lugar a fístulas externas en el 50-100% de los casos, aunque su clara ventaja fue la ausencia de mortalidad perioperatoria

En nuestro estudio hemos analizado las complicaciones a corto y largo plazo derivadas de la realización de una DPC comparando dos procedimientos diferentes: un grupo con los pacientes a los que se les había practicado una anastomosis pancreatodigestiva, mediante pancreatogastrostomía, o bien, mediante una pancreatoyeyunostomía y otro a los que se les había realizado un cierre del conducto de Wirsung mediante puntos sutura y del borde de sección pancreático como alternativa a la anastomosis.

Se ha intervenido a un total de 53 pacientes de duodenopancreatectomía cefálica; En 34 se realizó una sutura del remanente pancreático y en 19 una anastomosis pancreatodigestiva. La mortalidad global durante el postoperatorio ha sido del 13,2%, sin hallar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos procedimientos. Observamos que esta cifra es superior a las publicadas en la literatura en centros de alto volumen, si bien es cierto que en un reciente ECA multicéntrico alemán llevado a cabo por Wellner y Kerck<sup>162</sup> informan de que las cifras de morbimortalidad parecen estar infraestimadas, incluso en centros de alto volumen.

Entre las causas de fallecimiento en el grupo de sutura del remanente se incluyen dos hemorragias intrabdominales tardías y un absceso intrabdominal, siendo dos de las pacientes de 82 años y con antecedentes ambas de cardiopatía isquémica severa. Lo que concordaría con algunos autores como Busquets, que han demostrado en sus estudios que la edad avanzada superior a 70 años y la presencia de patología de base graduada como un ASA III eran factores de riesgo de mortalidad postoperatoria. Otro de los pacientes fallecidos presentaba simultáneamente una fístula pancreática y una fístula biliar, lo que induciría un comportamiento similar a la realización de una anastomosis pancreatodigestiva, dando lugar la activación de las enzimas pancreáticas en la cavidad abdominal, de hecho, este paciente cursó posteriormente con una hemorragia abdominal de la arteria hepática izquierda, posiblemente a consecuencia de la digestión enzimática local regional. En el grupo de

anastomosis pancreatodigestiva las causas de la muerte fueron dos fístulas pancreáticas y una hemorragia postoperatoria tardía.

Entre los pacientes intervenidos durante este periodo de tiempo, finalmente hemos incluido en el estudio de forma correlativa y que cumplieran un tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses a 28 pacientes, de los cuales, a 14 se les había realizado una sutura del remanente pancreático y a los otros 14 una anastomosis pancreatodigestiva, siendo completamente equiparables y homogéneos ambos grupos en cuanto a sexo, edad, riesgo ASA, comorbilidades asociadas e IMC, no habiéndose observado diferencias estadísticamente significativas en el análisis relacional.

La edad media de los pacientes del estudio, 64,9 años, es similar a la de las series publicadas en otros artículos que hacen referencia a la DPC. Sin embargo, sí que hemos detectado un claro predominio del número de hombres incluidos en nuestro estudio frente al sexo femenino (82%-18%). Esto probablemente se deba a que la causa más frecuente de DPC en nuestro trabajo fue el adenocarcinoma ductal de cabeza de páncreas, que es más frecuente en hombres que en mujeres.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes relacionadas con la técnica quirúrgica son el retraso del vaciamiento gástrico, la fístula pancreática, la fístula biliar, la fístula gastrointestinal, el absceso intraabdominal, la hemorragia, la pancreatitis y la infección de la herida quirúrgica, que como ya se ha comentado previamente, aparecen hasta en un 60% de los pacientes tras DPC. En nuestro estudio, un total de 19 pacientes (67,8%) presentaron alguna complicación quirúrgica en el postoperatorio, lo que concordaría con la bibliografía.

En la literatura, la complicación más frecuentemente reportada es el retraso del vaciamiento gástrico, con una prevalencia del 8 al 45%<sup>154</sup>. Para la valoración de esta complicación hemos aplicado la definición de consenso según el International Study Group of Pancreatic Surgery<sup>224</sup>, que implica la necesidad de sonda nasogástrica durante más de 3 días o su colocación a partir del tercer día del postoperatorio, así como la intolerancia a la dieta oral al terminar la primera semana postoperatoria. La duración de estos parámetros y sus consecuencias clínicas modulan 3 grados diferentes de RVG que definen la gravedad clínica. Un primer grado A conlleva poca relevancia clínica y otros dos, B y C, son crecientes en gravedad y con posibles consecuencias.

En la serie de Akizuki<sup>225</sup> de 85 DPC la frecuencia de RVG, de acuerdo con la definición de consenso, fue del 44%, de los cuales fue clínicamente relevante en el 23%. Otra serie reciente, la de Hashimoto y Traverso<sup>226</sup>, que incluye 507 pacientes, presenta una tasa de RVG del 59% de acuerdo a la definición de consenso, siendo clínicamente relevante en el 12% de los casos. Recientemente se han publicado dos artículos en una revista española en la que reflejan la gravedad del RVG en función de la clasificación ISGPS, con incidencias del 27 y 29% de esta complicación y con porcentajes del 16-15%, 10-5% y 1-9% respectivamente para los grados A, B y C<sup>398,399</sup>.

En nuestro caso, de los 28 pacientes estudiados, 8 (28,5%) presentaron un retraso del vaciamiento gástrico, distribuyéndose en el 10% 14% y 3% para los grados A, B y C. Lo que estaría acorde con lo publicado por otros autores. Sin embargo, esta gradación de la clasificación ISGPS no se correlacionó con una peor clasificación en la escala de Clavien-Dindo, ya que en todos los casos fue de grado I, es decir, que no precisaron otras medidas que prolongar la SNG y retrasar el inicio a la alimentación oral, sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas.

Valorando la distribución de esta complicación en los dos grupos de nuestro estudio, observamos que en el grupo de oclusión pancreática el RVG se manifestó en 5 pacientes y en el grupo de anastomosis pancreatodigestiva en 3. La diferencia no es significativa, pero pudiera deberse al proceso inflamatorio que sufre el remanente pancreático tras su cierre en el postoperatorio, afectando a la pared gástrica adyacente.

La mayoría de autores coinciden en que la fístula pancreática es la principal causa de morbilidad y mortalidad tras la DPC. La aparición de una FP representa un fracaso de la cicatrización de la anastomosis pancreatointestinal o una fuga de los canalículos secundarios del parénquima pancreático no relacionado directamente con la anastomosis, y conlleva una salida de líquido que con frecuencia contiene enzimas pancreáticas activadas con capacidad de digerir los tejidos adyacentes y provocar una lesión vascular y hemorragia grave que a menudo se han asociado con una tasa de mortalidad del 40% o más<sup>203,228-231</sup>.

La tasa de FP clínicamente relevante tras DPC oscila, en la mayoría de series del 10 al 30% dependiendo de la definición utilizada<sup>233</sup>, no obstante, la tasa global

puede ser de hasta un 50% de los casos<sup>229</sup>. En nuestro estudio hemos aplicado la definición de fístula pancreática postoperatoria publicada por el Internacional Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) en 2005<sup>234</sup>, que actualmente es la definición utilizada en la mayoría de los trabajos publicados sobre complicaciones tras cirugía del páncreas.

Según la literatura, el fracaso de la anastomosis pancreática es multifactorial y puede deberse a tanto a condiciones generales del paciente, como edad avanzada superior a 70 años, diabetes, obesidad con un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, ictericia, enfermedad arterial coronaria, etc., como a condiciones intraoperatorias, tales como intervenciones de larga duración, necesidad de transfusión sanguínea peroperatoria, pérdidas sanguíneas mayores de 1500 ml durante la intervención quirúrgica que suelen asociarse a estadios más avanzados de la enfermedad y a condiciones locales del remanente pancreático, como exceso de grasa peripancreática, Wirsung de diámetro inferior a 3 mm y a un remanente pancreático de textura blanda. No obstante, la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano son las variables de mayor importancia en la aparición de esta complicación<sup>180,229,233,242,243</sup>.

Ha sido ampliamente aceptado que un remanente pancreático fibrótico en pacientes con pancreatitis crónica facilita la anastomosis pancreaticoentérica, mientras que un parénquima pancreático blando y friable hace difícil llevar a cabo la anastomosis<sup>233,244,245</sup>. En una serie de casi 2000 pacientes la presencia de un páncreas blando se asociaba a un 22,6% de FP y aumentaba 10 veces el riesgo de desarrollarla frente a páncreas de consistencia media o fibróticos<sup>180</sup>.

De nuestros pacientes estudiados, la complicación más frecuente fue la fístula pancreática que se manifestó en 11 pacientes (39%). Esta incidencia de FP estaría próxima a la publicada en otros artículos, siendo en nuestro caso significativamente más elevada en el grupo de oclusión ductal que en el de anastomosis pancreatodigestiva (p= 0,035), con unas tasas del 64% y 14,28% respectivamente.

Según la clasificación de Clavien-Dindo, en el grupo de oclusión ductal un paciente presentó una FP de grado I y el resto, es decir, 8 pacientes de grado Id, mientras que el grupo de anastomosis pancreatoentérica uno fue de grado I y otro de grado IIIb con necesidad de reintervención quirúrgica.

Como puede observarse, la mayoría de las fístulas pancreáticas tuvieron lugar en el grupo de oclusión ductal. Sin embargo, hacemos notar que en el 90% de los casos han presentado una escasa relevancia clínica, con grados I o Id de la clasificación de Clavien-Dindo, que hace referencia a que gran parte de nuestros pacientes que presentan FP en el postoperatorio son dados de alta portando uno o dos drenajes intrabdominales, que son retirados en consultas externas al cabo de una o dos semanas, sin repercutir esta incidencia en su estado general ni en su recuperación, ya que, como es sabido, aproximadamente, más del 90%, de las FP cerrarán con tratamiento conservador<sup>262,263</sup>. Por tanto, si el paciente no presenta fiebre, taquicardia, leucocitosis, infección de herida grave, y el abdomen es blando con adecuado funcionamiento intestinal y no hay signos de peritonitis, se pueden continuar las medidas conservadoras tal y como defiende Shrikhande<sup>233</sup>. Por otra parte, resaltamos que la mayor gravedad de las FP de nuestro estudio se produjo en el grupo de anastomosis pancreatodigestiva.

A pesar de haber empleado la definición propuesta por el ISGPF, encontramos que esta clasificación resulta difícil de aplicar, ya que atendiendo únicamente al estado general del paciente, se consideraría de grado A aquellos casos en los que la FP no presentara ninguna repercusión clínica y no se demorase el alta a consecuencia de esta complicación, mientras que en el grado B incluyen a los pacientes con dolor abdominal, fiebre o leucocitosis en los que se mantiene el drenaje abdominal. Sin embargo, hemos observado que en los pacientes del grupo de oclusión ductal que manifestaron una FP, esa persistencia del débito pancreático por los drenajes no estaba asociada a fiebre o a alteraciones analíticas y además no había diferencias significativas en cuanto a la estancia media hospitalaria entre ambos grupos, con una media de 21 días, por lo que, a pesar de ser dados de alta portando el drenaje abdominal consideraríamos que estarían incluidos en el grupo A.

Nosotros postulamos que uno de los factores que más condicionan la aparición de FP es la elección inadecuada del manejo del muñón pancreático. Básicamente, se realizan dos tipos de anastomosis: pancreatogastrostomía y pancreatoyeyunostomía. Nosotros realizamos ambas, según los casos. Sin embargo, cuando las condiciones morfológicas del páncreas remanente no son adecuadas, la sutura del muñón pancreático puede ser una alternativa resolutoria, que resulta fácil y sin apenas complicaciones graves en el postoperatorio, por lo que pensamos que no es una táctica aconsejable efectuar a toda costa y sistemáticamente una anastomosis del muñón pancreático sin tener en cuenta las características del páncreas remanente.

De los 28 pacientes que hemos estudiado se detectó una hemorragia postpancreatectomía en el 17,8%, siendo más frecuente y de mayor gravedad la HPP tardía, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de oclusión y el de anastomosis pancreática. Estos datos son comparables a los de la mayoría de las series publicadas, donde la HPP aparece con una frecuencia que oscila entre el 5 y el 20%<sup>267,268,399</sup> y supone una de las complicaciones más graves después de la cirugía pancreática, con una mortalidad que varía del 14 al 54%<sup>269</sup>.

La diabetes asociada a la pancreatectomía presenta unas tasas de aparición que varían entre el 20-50% en función del procedimiento quirúrgico, de la extensión de la resección pancreática y de la enfermedad subyacente<sup>367,368</sup>. La DPC implica la eliminación de la cabeza del páncreas, lo que supone una resección del 40-50% del volumen pancreático, reduciéndose el número de células de los islotes por lo que, teóricamente, empeoraría el estado glucémico.

Algunos autores, como Hamamoto<sup>198</sup>, que realizó un estudio anatomopatológico en 8 ratas, o Konishi<sup>199</sup>, han observado que la oclusión del Wirsung produce cambios histológicos similares a la pancreatitis crónica, incluyendo la atrofia del parénquima pancreático, con el consecuente riesgo de desarrollar una insuficiencia endocrina con diabetes mellitus. Asimismo, Tran<sup>192</sup> evaluó la función endocrina en 169 pacientes sometidos a DPC en los que en 86 casos se ocluyó el conducto pancreático con prolamina, neopreno o fibrina y en 83 realizó una PY y halló que había un mayor número de pacientes con DM en el grupo de oclusión del remanente, pero ambos grupos estaban bien regulados con antidiabéticos orales o con insulina. No obstante, existen discrepancias en la literatura, ya que otros autores como di Carlo *et ál*<sup>191</sup>, que realizaron una oclusión del conducto pancreático con neopreno tras una DPC en 51 pacientes, obtuvieron una baja morbimortalidad y no observaron que se produjera ningún cambio significativo en la tolerancia a la glucosa, así como tampoco desarrolló DM ninguno de los pacientes. Otras publicaciones<sup>201</sup> coinciden estos resultados; así, en un estudio retrospectivo en 93 pacientes en el que se comparan los resultados tras DPC con PY terminoterminal con invaginación vs oclusión del remanente pancreático mediante grapado y sutura continua sin anastomosis donde los criterios para la oclusión del Wirsung fueron el hallazgo radiológico preoperatorio de oclusión ductal o la presencia de hiperpresión hidrostática intraductal observada durante el acto

quirúrgico en el momento de la apertura del conducto, no hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al desarrollo de DM.

Uno de los objetivos de este trabajo ha sido analizar la función endocrina y exocrina a largo plazo tras duodenopancreatectomía cefálica tanto en el grupo de oclusión del conducto de Wirsung como en el de derivación pancreatodigestiva.

En el grupo de oclusión ductal 7 pacientes (50%) eran diabéticos antes de la intervención quirúrgica, de los cuales 5 (71,42%) estaban en tratamiento con antidiabéticos orales y los otros 2 (28,5%) en tratamiento con insulina. En el postoperatorio a largo plazo, con un seguimiento mínimo de 6 meses, no ha habido casos de DM de novo, sin embargo los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales pasaron a precisar insulina y los otros 2 requirieron dosis más altas de insulina.

En el grupo de anastomosis pancreatodigestiva, preoperatoriamente presentaban diabetes 5 (35,71%); 3 (60%) en tratamiento con antidiabéticos orales y 2 (40%) en tratamiento con insulina. En el postoperatorio a largo plazo 2 pacientes han presentado DM de nueva aparición (22,2%), uno (50%) de ellos precisa antidiabéticos orales y el otro (50%) insulina. De los 3 pacientes tratados previamente con antidiabéticos orales 2 han pasado a requerir insulina (66,6%) y los otros 2 pacientes que estaban ya siendo tratados con insulina han precisado una mayor dosis de insulina para el control glucémico en el seguimiento a largo plazo.

Así pues, se ha observado que de los pacientes que ya padecían DM en el preoperatorio el 91,6% requirieron aumentar su tratamiento diabetológico, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de DM en el estudio comparativo entre ambos grupos, además señalamos que los dos pacientes que presentaron DM *de novo* fueron intervenidos por un adenocarcinoma de cabeza de páncreas y un ampuloma, no presentando antecedente de pancreatitis crónica. Estos resultados concordarían con lo publicado por di Carlo<sup>191</sup> y Theodosopoulos<sup>201</sup>, y hablarían a favor de que el hecho de ocluir el conducto pancreático mediante sutura no implica una mayor pérdida de tejido endocrino respecto a la realización de una anastomosis pancreatoentérica y que el aumento de los requerimientos de fármacos hipoglucemiantes se deba probablemente a una reducción del parénquima pancreático tras la resección de la cabeza pancreática.

En cuanto a la función exocrina, es sabido que el páncreas dispone funcionalmente de una gran reserva secretora que rebasa hasta 10 veces las necesidades digestivas de la nutrición normal, tanto de lípidos como de proteínas. De esta forma, cuando esta capacidad se reduce a menos del 10%, aparece esteatorrea y creatorrea, los signos característicos de la insuficiencia pancreática<sup>23</sup>. La digestión de los lípidos se produce mayoritariamente en el duodeno y en el yeyuno. Para ello, se necesita el concurso simultáneo de diferentes agentes, como las sales biliares que permiten la emulsión con formación de micelas mixtas de lípidos-sales biliares, aumentando la superficie sobre la que actúan las enzimas digestivas; el bicarbonato, que mantiene el pH duodenal por encima de 5; la colipasa pancreática (cofactor de activación de la lipasa) y especialmente la participación de la lipasa pancreática, que efectúa la hidrólisis de los triglicéridos. En general, la digestión de las grasas no tiene mecanismos complementarios en la mucosa intestinal, por lo que un fallo significativo de la reserva funcional exocrina del páncreas producirá su deficiente digestión, en contra de lo que ocurre con las proteínas y los hidratos de carbono, donde existen mecanismos compensatorios en la pared intestinal.

Aproximadamente un 70% de los pacientes sometidos a DPC por tumores pancreáticos presentan insuficiencia pancreática exocrina ya que se producen varios cambios metabólicos y anatómicos<sup>313,314</sup>.

La mayoría de los autores coincide en que la clara desventaja de la oclusión ductal tras la DPC es la pérdida completa de la función exocrina y la necesidad permanente de tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticos. No obstante, debemos tener en cuenta que la estenosis de la anastomosis del conducto pancreático también agrava la insuficiencia pancreática. Tras la DPC, debido a la ausencia de la función esfintérica de la ampolla de Vater, el remanente pancreático es más vulnerable al reflujo de los jugos gastrointestinales hacia el conducto pancreático, sobre todo en las pancreatogastrostomías, donde se añade la presencia de PH ácido, lo que conlleva a una inflamación crónica, estenosis ductal y una inactivación de las enzimas pancreáticas produciendo una insuficiencia pancreática exocrina. En las pancreatoyeyunostomías se produce una irritación del remanente pancreático a consecuencia de la activación temprana de las enzimas pancreáticas por la enteroquinasa intestinal y el PH alcalino biliar lo que puede favorecer la dehiscencia de la anastomosis<sup>314</sup>.

En nuestro estudio hemos observado que a largo plazo, el 75% de los pacientes intervenidos precisa tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas orales siguiendo la tendencia a lo publicado en la bibliografía.

En el grupo de oclusión ductal requirieron tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas 13 de 14 pacientes (92,8%), mientras que en el grupo de anastomosis pancreática el 57,14% precisaron tratamiento enzimático, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p= 0,077$ ). Aunque sí se encontraron diferencias respecto a la dosis diaria requerida de estas enzimas, con una media de 137500 unidades/ día en el grupo de oclusión y de 67500 unidades/día en el grupo de anastomosis pancreatodigestiva ( $p= 0,031$ ). Tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a la ganancia de peso, con una media de 3,82 Kg y 5,32 Kg respectivamente para los grupos de oclusión y anastomosis ( $p= 0,239$ ), ni a la presencia de esteatorrea ( $p= 1$ ), que se ha manifestado en ambos grupos por igual (7,14%). Estos resultados estarían acordes con los publicados por Tran *et al*<sup>192</sup>. En cuyo estudio no hubo diferencias a los 3 y 12 meses de seguimiento en el número y la consistencia de las heces, aunque con algunas diferencias, ya que ellos observaron que los pacientes con PY continuaban ganando peso a los 12 meses mientras que en el grupo de oclusión del remante el peso corporal se mantuvo igual. Asimismo, en la publicación de Tran a los 3 meses postoperatorios los requerimientos de terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas fueron significativamente más altos en el grupo de oclusión, tal y como hemos observado nosotros, sin embargo, en su estudio a los 12 meses no existieron diferencias significativas en cuanto a la dosis diaria requerida de enzimas pancreáticos entre ambos grupos.

Finalmente, en este estudio tampoco hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a requerimientos transfusionales intraoperatorios y estancia hospitalaria con una mediana de 19 y 16,5 días respectivamente para los grupos de oclusión y anastomosis, cifras muy similares a la estancia media que publican otros cirujanos.

En lo referente a la duración de la intervención quirúrgica, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sí que se encontró una tendencia relevante a una mayor duración en el grupo de anastomosis, con una diferencia entre las medianas de 40 minutos a favor del grupo de oclusión pancreática. Datos similares han sido publicados por otros autores como Tran, Marzell<sup>200</sup> y Theodosopoulos<sup>201</sup>.

Cabe reseñar que una de las limitaciones de nuestro estudio sea el escaso tamaño muestral, a la vista del número de casos incluidos en las series publicadas<sup>191,192,201</sup>, no obstante, en estas series los pacientes han sido registrados a lo largo de un mínimo de cuatro años, que es superior a nuestro tiempo de estudio, además uno de los criterios de inclusión de este trabajo es que el tiempo de seguimiento fuera superior a 6 meses, por lo que realmente el número de pacientes de nuestra muestra corresponde a un periodo de dos años y seis meses.

También debemos señalar que no hay diferencias en cuanto a la técnica empleada en los dos centros hospitalarios que han aportado los pacientes de este estudio.



CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. No existen diferencias en la morbilidad referente al retraso del vaciamiento gástrico, hemorragia postoperatoria postpancreatectomía y abscesos intrabdominales entre la realización de una oclusión del conducto pancreático o una anastomosis pancreatoentérica tras una duodenopancreatectomía cefálica.
2. La gravedad, según la clasificación de Clavien-Dindo, de la fístula pancreática tras duodenopancreatectomía cefálica con oclusión del conducto pancreático es baja, no superando los grados I o Id en ningún caso.
3. No existen diferencias en el desarrollo de diabetes postoperatoria a largo plazo entre la realización de una oclusión del conducto pancreático o una anastomosis pancreatoentérica tras una duodenopancreatectomía cefálica.
4. Se ha comprobado en nuestro estudio que no hay diferencias a largo plazo en cuanto a la necesidad de tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas entre el grupo de oclusión ductal y el grupo de anastomosis pancreatoentérica.
5. La dosis diaria de enzimas pancreáticos requeridos en el grupo de oclusión ductal ha sido mayor que en el grupo de anastomosis pancreatoentérica.
6. A largo plazo, no ha habido diferencias en la ganancia de peso entre el grupo de oclusión ductal y el grupo de anastomosis pancreatoentérica.
7. Cuando las condiciones morfológicas del páncreas remanente no son adecuadas, la sutura del muñón pancreático es una alternativa resolutive, que resulta fácil, sin apenas complicaciones, con un postoperatorio relativamente sencillo y sin mayor tasa de insuficiencia pancreática endocrina y exocrina que las DPC con anastomosis del muñón.



## ANEXO 1

**ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO  
DE LA ANASTOMOSIS VERSUS CIERRE DEL REMANENTE  
PANCREÁTICO EN LA DUODENOPANCREATECOMÍA  
CEFÁLICA**

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo  
*Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza*

NºHªCª:

## DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad	Peso	Talla	IMC

## RIESGO ASA Y COMORBILIDADES

	SI/ NO	TRATAMIENTO
ASA (I, II, III, IV)		
Obesidad		
Diabetes		
Tabaquismo		
Enolismo		
Broncopatía		
Cardiopatía		
HTA		
Dislipemia		
Nefropatía		
Otros (especificar)		

**Tiempo desde comienzo de los síntomas hasta la intervención quirúrgica:**

**Tiempo desde la 1ª prueba diagnóstica positiva hasta la cirugía:**

**Fecha del diagnóstico (dd/mm/aaaa):**

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ictericia – coluria- acolia	
Disminución de peso	
Anorexia	
DM de novo	
Vómitos	
Prurito	
Esteatorrea	
Síntomas de tumor endocrino	
Asintomático	

<b>LABORATORIO en el momento del diagnóstico; fecha:</b>						
hematocrito	hemoglobina	act. protromb.	INR	creatinina	sodio	potasio
bilirrubina t.	bilirrubina d.	AST	ALT	GGT	F. alcalina	amilasa
lipasa	proteínas tot.	albúmina	glucemia	HB 1 AC	prealbúmi	PCR
<u>CEA</u>	<u>CA 19-9</u>					

<b>DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN Y ESTADIFICACIÓN</b>			
	NO	SI Fecha	IMAGEN
ECO			
TAC			
RM			
COLANGIO-RM			
ANGIO-RM			
PANCREATO-RM			
PET-TAC			
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA			
ECO-ENDOSCOPIA (masa, tamaño, ganglios regionales, punción ecoguiada, invasión de estructuras vecinas)			
CPRE			
COLANGIO PERCUT			
LAPAROSCOPIA			
OTRAS, especificar			

**DRENAJE BILIAR PREOPERATORIO**

	No	Sí	Endoscópico	Percutáneo	Bilirrubina postdrenaje
Drenaje					
Prótesis					
Complicaciones					
Colangitis					
Pancreatitis					
Perforación					

**INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**

Fecha IQ					
Duración					
Consistencia páncreas	Blando				
	Fibroso				
Calibre Wirsung	< 3 mm				
	> 3 mm				
Resección	Whipple				
	DPCPP				
			Descripción	Drenaje tutor	
Anastomosis páncreas	No			No	Sí
	PG				
	PY				
Reconstrucción	Child				
	Y de Roux				
Resección vascular	No				
	Sí				
			Nº concentrados		
Transfusión	No				
	Sí				

**POSTOPERATORIO**

	No	Sí		Clavien-Dindo (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, "d")
Complicaciones				
FB				
Infección HQ				
Absceso intrabdominal				
Evisceración				
Pancreatitis del muñón				
			ISGPS (A, B, C)	
FP				
RVG				
Retirada SNG: día PO				
Inicio tolerancia: día PO				
HPP				
			Precoz	Intrabdominal
			Tardía	Extrabdominal

<b>Estancia</b>	<b>Fecha de alta</b>	<b>Nº días</b>
UCI		
Hospitalaria		

<b>Anatomía patológica</b>		<b>TNM</b>	<b>Estadio</b>
Benigno			
Maligno			
Localización	Páncreas		
	Duodeno		
	Ampolla Vater		
	Colédoco distal		

### CONSULTAS

Fecha consulta				
Peso				
Diabetes (No/Sí)				
ADO (dosis)				
Insulina (dosis)				
Kreon (No/Sí)				
Unidades/día				
Esteatorrea				

BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> Klein AS, Lillemoe KD, Yeo ChJ, Pitt HA. Liver, biliary tract and pancreas. En: O'Leary JP, editor. The physiologic basis of surgery. 2nd ed. Blatimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 441-78.
- <sup>2</sup> Gardner JD, Jensen RT. Receptors for secretagogues on pancreatic acinar cells. En: Go VL, Gardner JD, DiMagno EP, Leventhal E, Reber H, Scheele GA, editors. The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p. 151-66.
- <sup>3</sup> Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Physiology of pancreatic secretion. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;28 Suppl 1:3-9
- <sup>4</sup> Sánchez-Bernal C, San Román García JI, López Rodríguez MA, Calvo Andrés JJ. Fisiología y bioquímica del páncreas. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2002. p. 11-34.
- <sup>5</sup> Orejas B, Ruiz de Aguiar A. Fisiología del páncreas exocrino. En: Tresguerres J.A.F, editor. Fisiología humana. Madrid: Mc- Graw-Hill-Interamericana; 1993. p. 792-803
- <sup>6</sup> Pandol SJ. Pancreatic physiology and secretory testing. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 771-82.
- <sup>7</sup> Carter DC. Physiology of the pancreas. En: Trede M, Carter DC, editors. Surgery of the pancreas. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 29-48.
- <sup>8</sup> Ribet A, Vaysse N, Clemente F. Fisiología del páncreas exocrino. En: Meyer, editor. Fisiología humana. Barcelona: Salvat; 1985. p. 273-308.
- <sup>9</sup> Marino CR, Jeanes V, Boron WF, Schmitt BM. Expression and distribution of the Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter in human pancreas. *Am J Physiol*. 1999;40:G487-94.
- <sup>10</sup> Ishiguro H, Naruse S, San Romá, JI, Case M, Steward MC. Pancreatic ductal bicarbonate secretion: past, present and future. *JOP. J. Pancreas*. 2001;2 Suppl 4:192-7.
- <sup>11</sup> Metzger A, DiMagno EP. Enzymes and digestion. En: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell Ch, et al, editors. The pancreas. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 147-60.
- <sup>12</sup> Michel L, Steer MD. Páncreas exocrino. En: CM Townsend JR. Sabiston. Tratado de Cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 18ª ed. España: S.A. Elsevier; 2009. p. 1589-1623.
- <sup>13</sup> Chandra R, Liddle RA. Recent advances in the regulation of pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Sep;30(5):490-4.
- <sup>14</sup> Williams JA. Intracellular signaling mechanisms activated by cholecystokinin-regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. *Annu Rev Physiol*. 2001;63: 77-97.
- <sup>15</sup> Owyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 2004;127: 957-69.
- <sup>16</sup> Chey WY, Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatology* 2001;1:320–35.
- <sup>17</sup> Pappas TN, Debas HT, Taylor IL. Peptide YY: metabolism and effect on pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology* 1985; 89:1387–92.

- <sup>18</sup> Lee M., Muallem S. Physiology of duct cell secretion, en *The Pancreas*, 2008. 2nd Ed, eds Beger H., Buchler M., Kozarek R., Lerch M. M., Neoptolemos J., Warshaw A., Whitcomb D., Shiratori K., editors. Massachusetts: Blackwell Publishing;78–91
- <sup>19</sup> Ishiguro H, Yamamoto A, Nakakuki M, Yi L, Ishiguro M, Yamaguchi M, Kondo S, Mochimaru Y. Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. *Nagoya J Med Sci*. 2012 Feb;74(1-2):1-18.
- <sup>20</sup> Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors. *Am J Physiol*. 1995;269:G319.
- <sup>21</sup> Li P, Chang TM, Chey WY. Neuronal regulation of the release and action of secretin-releasing peptide and secretion. *Am J Physiol*. 1995;69:G305.
- <sup>22</sup> Koop I, Koop H, Gerhardt C, Schafmayer A, Arnold R. Do bile acids exert a negative feedback control of cholecystokinin release? *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:315-20.
- <sup>23</sup> DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288:813-5.
- <sup>24</sup> Boivin M, Lanspa SJ, Zinsmesiter AR, Go VLW, DiMagno EP. Are diets associated with different rates of human interdigestive and postprandial pancreatic enzyme secretion? *Gastroenterology*. 1990;99:1763-71.
- <sup>25</sup> Laserna EJ, Rocha MJ. Páncreas endocrino. En: Fernandez Castro C, et al, editores. *El Laboratorio Clínico y la Función Hormonal*. Toledo: LABCAM; 2011. p. 277-305.
- <sup>26</sup> Gu G, Dubauskaite J, Melton DA. 2002. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3<sup>+</sup> cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors. *Development* 129: 2447–2457.
- <sup>27</sup> Desgraz R, Herrera PL. 2009. Pancreatic neurogenin 3-expressing cells are unipotent islet precursors. *Development* 136: 3567–3574.
- <sup>28</sup> Miyatsuka T, Kosaka Y, Kim H, German MS. 2011. Neurogenin 3 inhibits proliferation in endocrine progenitors by inducing Cdkn1a. *Proc Natl Acad Sci* 108: 185–190.
- <sup>29</sup> Benitez CM, Goodyer WR, Kim SK. Deconstructing pancreas developmental biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Jun 1;4(6)
- <sup>30</sup> Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol*. 2008 Oct;199(1):5-19.
- <sup>31</sup> Cork M. Normal function of the endocrine páncreas. En: Vay Liang W. Go, et al, editores. *The Pancreas: Biology, Pathobiology and disease*. 2ª Ed. New York: Raven Press; 1993. p. 751-758.
- <sup>32</sup> Brelje TC, Scharp DW, Sorenson RL Three-dimensional imaging of intact isolated islets of Langerhans with confocal microscopy. *Diabetes*. 1989 Jun;38(6):808-14.
- <sup>33</sup> Weir GC, Bonner-Weir S. Islets of Langerhans: the puzzle of intrainlet interactions and their relevance to diabetes. *J Clin Invest*. 1990 Apr;85(4):983-7
- <sup>34</sup> Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 14;103(7):2334-9.
- <sup>35</sup> Rodriguez-Diaz R, Caicedo A. Neural control of the endocrine pancreas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;28(5):745-56.

- <sup>36</sup> Bertelli E, Bendayan M. Association between endocrine pancreas and ductal system. More than an epiphenomenon of endocrine differentiation and development? *J Histochem Cytochem.* 2005 Sep;53(9):1071-86.
- <sup>37</sup> Guyton AC, Hall JE. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. En: *Tratado de fisiología médica.* 12ª Ed. Madrid: Elsevier; 2011. p. 939-950
- <sup>38</sup> Abel JJ. Crystalline insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1926 Feb;12(2):132-6.
- <sup>39</sup> Owerbach D, Bell GI, Rutter WJ, Shows TB. The insulin gene is located on chromosome 11 in humans. *Nature.* 1980 Jul 3;286(5768):82-4.
- <sup>40</sup> Orci L, Ravazzola M, Storch MJ, Anderson RG, Vassalli JD, Perrelet A. Proteolytic maturation of insulin is a post-Golgi event which occurs in acidifying clathrin-coated secretory vesicles. *Cell.* 1987 Jun 19;49(6):865-8.
- <sup>41</sup> Gómez Cruz JR: Fisiopatología de la Diabetes Mellitus. En: 4ª Ed. *Endocrinología Clínica.* Ed. El Manual Moderno. 2012; 419-426.
- <sup>42</sup> Rajan AS, Aguilar-Bryan L, Nelson DA, Yaney GC, Hsu WH, Kunze DL, Boyd AE 3rd. Ion channels and insulin secretion. *Diabetes Care.* 1990 Mar;13(3):340-63.
- <sup>43</sup> Findlay I, Dunne MJ, Petersen OH. ATP-sensitive inward rectifier and voltage- and calcium-activated K<sup>+</sup> channels in cultured pancreatic islet cells. *J Membr Biol.* 1985;88(2):165-72.
- <sup>44</sup> Sener A, Malaisse WJ. L-leucine and a nonmetabolized analogue activate pancreatic islet glutamate dehydrogenase. *Nature.* 1980;288(5787):187-9.
- <sup>45</sup> Dixon G, Nolan J, McClenaghan N, Flatt PR, Newsholme P. A comparative study of amino acid consumption by rat islet cells and the clonal beta-cell line BRIN-BD11 - the functional significance of L-alanine. *J Endocrinol.* 2003;179(3):447-54.
- <sup>46</sup> McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51(1):7-18.
- <sup>47</sup> Nolan CJ, Leahy JL, Delghingaro-Augusto V, Moibi J, Soni K, Peyot ML, Fortier M, Guay C, Lamontagne J, Barbeau A, Przybytkowski E, Joly E, Masiello P, Wang S, Mitchell GA, Prentki M. Beta cell compensation for insulin resistance in Zucker fatty rats: increased lipolysis and fatty acid signalling. *Diabetologia.* 2006; 49(9):2120-30.
- <sup>48</sup> Crespin SR, Greenough WB 3rd, Steinberg D. Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids. *J Clin Invest.* 1969; 48(10):1934-43.
- <sup>49</sup> Roduit R, Nolan C, Alarcon C, Moore P, Barbeau A, Delghingaro-Augusto V, Przybytkowski E, Morin J, Masse F, Massie B, Ruderman N, Rhodes C, Poitout V, Prentki M. A role for the malonyl-CoA/long-chain acyl-CoA pathway of lipid signaling in the regulation of insulin secretion in response to both fuel and nonfuel stimuli. *Diabetes.* 2004; 53(4):1007-19.
- <sup>50</sup> Fu Z, Gilbert E.R, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2013 January 1; 9(1): 25-53.
- <sup>51</sup> Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes.* 2002; 51 (Suppl 3):S405-13.
- <sup>52</sup> Lo CM, Xu M, Yang Q, et al. Effect of intraperitoneal and intravenous administration of cholecystokinin-8 and apolipoprotein AIV on intestinal lymphatic CCK-8 and apo AIV concentration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 296:R43-R50.

- 
- <sup>53</sup> Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of High-Density Lipoproteins on Pancreatic  $\beta$ -Cell Insulin Secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:1642–1648.
- <sup>54</sup> Wang F, Kohan AB, Kindel TL, et al. Apolipoprotein A-IV improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109:9641–9646.
- <sup>55</sup> Berridge MJ, Irvine RF. Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature.* 1984 Nov 22-28;312(5992):315-21.
- <sup>56</sup> Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Nielsen JR, Vrang N. Glucagon-like peptide 2, a neurotransmitter with a newly discovered role in the regulation of food ingestion. *Ugeskr Laeger.* 2001;163(3):287–91.
- <sup>57</sup> MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, Salapatek AM, Light PE, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51 (Suppl 3):S434–42.
- <sup>58</sup> MacDonald PE, Salapatek AM, Wheeler MB. Glucagon-like peptide-1 receptor activation antagonizes voltage-dependent repolarizing K(+) currents in beta-cells: a possible glucose-dependent insulinotropic mechanism. *Diabetes.* 2002;51 (Suppl 3):S443–7.
- <sup>59</sup> Woerle HJ, Carneiro L, Derani A, et al. The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucose-stimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012; 61:2349–2358
- <sup>60</sup> Bolaffi JL, Bruno L, Heldt A, Grodsky GM. Characteristics of desensitization of insulin secretion in fully in vitro systems. *Endocrinology.* 1988 May;122(5):1801-9.
- <sup>61</sup> Lefebvre PJ. The intriguing diversity of the glucagon gene products. *Curr Diab Rep.* 2002 Jun;2(3):201-2.
- <sup>62</sup> White J W, Saunders G F. Structure of the human glucagon gene. *Nucleic Acids Res.* 1986 Jun 25; 14(12): 4719–4730.
- <sup>63</sup> Gromada J, Bokvist K, Ding WG, Barg S, Buschard K, Renström E, Rorsman P. Adrenaline stimulates glucagon secretion in pancreatic A-cells by increasing the Ca<sup>2+</sup> current and the number of granules close to the L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *J Gen Physiol.* 1997 Sep;110(3):217-28.
- <sup>64</sup> Bollheimer LC, Landauer HC, Troll S, Schweimer J, Wrede CE, Scholmerich J, Buettner R. Stimulatory short-term effects of free fatty acids on glucagon secretion at low to normal glucose concentrations. *Metabolism.* 2004 Nov;53(11):1443-8.
- <sup>65</sup> Olofsson CS, Salehi A, Gopel SO, Holm C, Rorsman P. Palmitate stimulation of glucagon secretion in mouse pancreatic alpha-cells results from activation of L-type calcium channels and elevation of cytoplasmic calcium. *Diabetes.* 2004 Nov;53(11):2836-43
- <sup>66</sup> Hong J, Abudula R, Chen J, Jeppesen PB, Dyrskog SEU, Xiao J, Colombo M, Hermansen . The short-term effect of fatty acids on glucagons secretion is influenced by their chain length, spatial configuration, and degree of unsaturation: studies in vitro. *Metabolism* 2005 Oct;54(10):1329-36
- <sup>67</sup> Pipeleers DG, Schuit FC, Van Schravendijk CF, Van de Winkel M. Interplay of nutrients and hormones in the regulation of glucagon release. *Endocrinology.* 1985 Sep;117(3):824-33.
- <sup>68</sup> Kuhara T, Ikeda S, Ohneda A, Sasaki Y. Effects of intravenous infusion of 17 amino acids on the secretion of GH, glucagon, and insulin in sheep. *Am J Physiol.* 1991 Jan;260(1 Pt 1):E21-6.

- <sup>69</sup> Leclercq-Meyer V, Marchand J, Woussen-Colle MC, Giroix MH, Malaisse WJ. Multiple effects of leucine on glucagon, insulin, and somatostatin secretion from the perfused rat pancreas. *Endocrinology*. 1985 Mar;116(3):1168-74
- <sup>70</sup> Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB. b-cell secretory products activate a-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1808-15.
- <sup>71</sup> Fehmman HC, Strowski M, Goke B. Functional characterization of somatostatin receptors expressed on hamster glucagonoma cells. *Am J Physiol*. 1995 Jan;268(1 Pt 1):E40-7
- <sup>72</sup> Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia*. 2005 Sep;48(9):1700-13.
- <sup>73</sup> Wendt A, Birnir B, Buschard K, Gromada J, Salehi A, Sewing S, Rorsman P, Braun M. Glucose inhibition of glucagon secretion from rat a-cells is mediated by GABA released from neighboring b-cells. *Diabetes*. 2004 Apr;53(4):1038-45
- <sup>74</sup> Hayashi M, Yamada H, Uehara S, Morimoto R, Muroyama A, Yatsushiro S, Takeda J, Yamamoto A, Moriyama Y. b Secretory granule-mediated co-secretion of L-glutamate and glucagon triggers glutamatergic signal transmission in islets of Langerhans. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17;278(3):1966-74.
- <sup>75</sup> Gedulin BR, Jodka CM, Herrmann K, Young AA. Role of endogenous amylin in glucagon secretion and gastric emptying in rats demonstrated with the selective antagonist, AC187. *Regul Pept*. 2006 Dec 10;137(3):121-7.
- <sup>76</sup> Authier F, Desbuquois B. Glucagon receptors. *Cell Mol Life Sci*. 2008 Jun;65(12):1880-99.
- <sup>77</sup> Hjorth SA, Adelhorst K, Pedersen BB, Kirk O, Schwartz TW. Glucagon and glucagon-like peptide 1: selective receptor recognition via distinct peptide epitopes. *J Biol Chem*. 1994 Dec 2;269(48):30121-4.
- <sup>78</sup> Cynober LA. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition*. 2002 Sep;18(9):761-6.
- <sup>79</sup> Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973; 179:77-9.
- <sup>80</sup> Moga MM, Gray TS. Evidence for corticotropin-releasing factor, neurotensin, and somatostatin in the neural pathway from the central nucleus of the amygdala to the parabrachial nucleus. *J Comp Neurol*. 1985; 241:275-84.
- <sup>81</sup> Andrews PC, Dixon JE. Biosynthesis and processing of the somatostatin family of peptide hormones. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1986;119:22-8.
- <sup>82</sup> Strowski MZ, Blake AD. Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 May;286(1-2); 169-79.
- <sup>83</sup> Reisine T, Bell GI. Molecular properties of somatostatin receptors. *Neuroscience*. 1995 Aug;67(4); 777-90.
- <sup>84</sup> Patel Y.C., Murthy K.K., Escher E., Banville D., Spiess J., Srikant C.B. Mechanism of action of somatostatin: an overview of receptor function and studies of the molecular characterization and purification of somatostatin receptor proteins. *Metabolism*. 1990 Sep;39(9 Suppl 2):63-9.
- <sup>85</sup> Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford)*. 2011 Jun;13(6):377-84.

- <sup>86</sup> Kaush W. - Die Resektiún des mittieren Duodenums-eine typische Operation. Vorläufige Mitteilung. Zentralb Chir. 1909, 39: 1350.
- <sup>87</sup> Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. Ann Surg. 1935 Oct;102(4):763-79.
- <sup>88</sup> Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. Surg Gynecol Obstet. 1946 Jun;82:623-31.
- <sup>89</sup> Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg 2006;244:10-5.
- <sup>90</sup> Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995;222:638-45
- <sup>91</sup> Traverso L.W, Longmire W.P. Preservation of the Pylorus in Pancreatico-Duodenectomy. Surg. Gynecol.Obstet. 1978, 146:959.
- <sup>92</sup> Flautner L, Tihangi T, Szecseny A. Pancreaticogastrostomy: an ideal complement to Pancreatic head resection with preservation of the pylorus in the treatment of chronic pancreatitis. Am. Surg. 1985, 150:608.
- <sup>93</sup> Buc E, Sauvanet A.. Deuodéno-pancréatectomie céphalique. En Encycl. Med Chir. Ed. Elsevier Masson. París. 2012 Techniques chirurgicales. Appareil digestif, 40-880-B.
- <sup>94</sup> Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, Fernández Cruz L, Ginés A, Girela E, Rodríguez R, Sabater L Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (Part I) . Grupo Español de Consenso en Cáncer de Páncreas]. Med Clin (Barc). 2010 May 15;134(14):643-55
- <sup>95</sup> Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Walkman AC: Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 1990;125:230–233.
- <sup>96</sup> Cuesta MA, Meijer S, Borgstein PJ: Laparoscopy and assessment of digestive tract cancer. Br J Surg 1992;79:486–487.
- <sup>97</sup> Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma D.J. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg. 2002;236:17-27.
- <sup>98</sup> Strasberg S.M. ERCP and surgical intervention in pancreatic and biliary malignancies. Gastrointest Endosc. 2002; 56:S213-7.
- <sup>99</sup> Velanovich V, Kheibek T, Khan M. Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. JOP. 2009; 10:24-9.
- <sup>100</sup> Saleh MM, Nørregaard P, Jørgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. Gastrointest Endosc. 2002; 56:529-34.
- <sup>101</sup> Nagino M, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Kondo S, et al. Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008; 15:25-30.
- <sup>102</sup> Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology. A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. Surgery. 2014; 155:887-92.

- <sup>103</sup> Jones L, Russell C, Mosca F, Boggi U, Sutton R, Slavin J, Hartley M, Neoptolemos JP. Standard Kausch-Whipple pancreatoduodenectomy. *Dig Surg.* 1999;16(4):297-304.
- <sup>104</sup> Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, et al: Results of extensive surgery for pancreatic cancer. *Cancer* 1996;77:640–645.
- <sup>105</sup> Child CG. Pancreaticojejunostomy and Other Problems Associated With the Surgical Management of Carcinoma Involving the Head of the Pancreas: Report of Five Additional Cases of Radical Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1944; 119: 845-855
- <sup>106</sup> Parc R, Herbière P. Protection of the pancreaticojejunal anastomosis after cephalic duodenopancreatectomy for tumor. *Presse Med.* 1983 Jan 15;12(2):99-101.
- <sup>107</sup> Traverso LW, Longmire WP., Jr Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gyne Obst.* 1978;146:959–62.
- <sup>108</sup> Traverso LW, Longmire WP., Jr Preservation of the pylorus in Pancreaticoduodenectomy, a follow -up evaluation. *Ann Surg.* 1980;192:306–10.
- <sup>109</sup> Mosca F, Guilianotti PC, Balestracci T, et al: Long-term survival in pancreatic cancer: Pylorus preserving pancreatoduodenectomy versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1997;122:553–566.
- <sup>110</sup> Tsao JI, Rossi RL, Lowell JA: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation. *Arch Surg* 1994;129:405– 412.
- <sup>111</sup> Nagai H, Kuroda A, Morioka Y: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg* 1986;204:65–71.
- <sup>112</sup> Nakao A, Harada A, Nonami T, et al: Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. *Br J Surg* 1995;82:399– 402.
- <sup>113</sup> Diener MK, Knaebel HP, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007 Feb;245(2):187-200.
- <sup>114</sup> Yamaguchi K, Tanaka M, Chijiwa K, Nagakawa T, Imamura M, Takada T. Early and late complications of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* ;6. 1998;1999:303–11.
- <sup>115</sup> Srinarmwong C, Luechakietisak P, Prasitvilai W. Standard whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:693–7.
- <sup>116</sup> Sugiyama M, Atomi Y. Pylorus-preserving total pancreatectomy for pancreatic cancer. *World J Surg.* 2000;24:66–70.
- <sup>117</sup> van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, et al. Delayed gastric emptying after standard Pancreaticoduodenectomy versus pylorus preserving Pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg.* 1997;185:373–9
- <sup>118</sup> Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1991;161:120–4.

- <sup>119</sup> Traverso LW. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (Longmire III operation): origins, indications and outcomes. *Am J Surgery*. 2007;194:S115–9.
- <sup>120</sup> Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, Briel M, Koka HP, Payne DM, et al. The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1825–34.
- <sup>121</sup> Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1237–45
- <sup>122</sup> Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw, Efird J, Compton CC. Resection margin in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg*. 1993;217:144–8.
- <sup>123</sup> Takao S, Aikou T, Shinchi H, Uchikura K, Kubo M, Imamura H, et al. Comparison of relapse and long-term survival between pylorus-preserving and whipple pancreaticoduodenectomy in periampullary cancer. *Am J Surg*. 1998;176:467–70.
- <sup>124</sup> Niedzergethmann M, Shang E, Farag Soliman M, Saar J, Berisha S, Willeke F, et al. Early and enduring nutritional and functional results of pylorus preservation vs. classic whipple procedure for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391:195–202
- <sup>125</sup> Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional whipple operation. *World J Surg*. 1999;23:920–5.
- <sup>126</sup> Bell RH., Jr Pancreaticoduodenectomy with or without pylorus preservation have similar outcomes. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:328–31
- <sup>127</sup> Sugiyama M, Abe N, Ueki H, Masaki T, Mori T, Atomi Y. A new reconstruction method for preventing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 2004;187:743–6.
- <sup>128</sup> Chijiwa K, Imamura N, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M, Otani K, et al. Prospective randomized controlled study of gastric emptying assessed by <sup>13</sup>C-acetate breath test after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: comparison between antecolic and vertical retrocolic duodenojejunostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:49–55.
- <sup>129</sup> Eshuis WJ, van Dalen JW, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ. Route of gastrointestinal reconstruction in pancreatoduodenectomy and delayed gastric emptying. *HPB*. 2012;14:54–9.
- <sup>130</sup> Nifkarjam M, Kimchi ET, Gusani NJ, Shah SM, Shembey M, Shereef S, et al. A reduction in delayed gastric emptying by classic pancreatoduodenectomy with an antecolic gastrojejunal anastomosis and a retrogastric omental patch. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1674–82.
- <sup>131</sup> Ramia JM, de la Plaza R, Quiñones JE, Veguillas P, Adel F, García-Parreño J. Gastrointestinal reconstruction route after pancreaticoduodenectomy: antecolic versus retrocolic. *Cir Esp*. 2013 Apr;91(4):211-6.
- <sup>132</sup> Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Miyazaki I: Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1994;73:1155–1162.
- <sup>133</sup> Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, et al: Practical grouping of the lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Br J Surg* 1997;121:244–249.
- <sup>134</sup> Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? *J Gastrointest Surg* 2008;12:77-85.

- <sup>135</sup> Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JD, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas* 2008;37:19-24.
- <sup>136</sup> Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1189-1200.
- <sup>137</sup> Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1745-1750.
- <sup>138</sup> Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Current opinion on lymphadenectomy in pancreatic cancer surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011 Feb;10(1):21-5.
- <sup>139</sup> Pedrazzoli S, Beger H, Obertop H, et al: A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer: Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999;16:337-345.
- <sup>140</sup> Michalski C, Kleeff J, Wente M, Diener M, Buchler M, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2007; 94:265-73.
- <sup>141</sup> Michael B, Farnell M, Aranha G, Nimura Y, Michelassi F. The Role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: Strength of the evidence. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12:651-6.
- <sup>142</sup> Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, Lee JE, Pisters PW, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006 Aug;13(8):1035-46.
- <sup>143</sup> Katz, M.H., Pisters, P.W., Evans, D.B. et al, Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg.* 2008;206:833-846
- <sup>144</sup> Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul;16(7):1751-6.
- <sup>145</sup> Manzanet G, Suelves C, Trías A, Calderón R, Morón R, Corell R, Navarro J, Clarós A, Peiró E, Todolí G, Castell L. Cephalic pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous reconstruction. Technical features. *Cir Esp.* 2006 Aug;80(2):105-8.
- <sup>146</sup> Tseng, J.F., Tamm, E.P., Lee, J.E. et al, Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:349-364.
- <sup>147</sup> Katz M.H., Fleming J.B, Pisters, P.W. et al, Anatomy of the superior mesenteric vein with special reference to the surgical management of first-order branch involvement at pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2008;248:1098-1102.
- <sup>148</sup> Lal A, Christians K, Evans DB. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010 Apr;19(2):359-70.
- <sup>149</sup> Lai EC. Vascular resection and reconstruction at pancreatoduodenectomy: technical issues. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012 Jun;11(3):234-42.
- <sup>150</sup> Waugh JM, Clagett OT. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma; an analysis of thirty cases. *Surgery* 1946;20:224-32.
- <sup>151</sup> Buc E, Sauvanet A. Duodenopancreatectomía cefálica. *EMC Técnicas quirúrgicas - Aparato Digestivo* 2012; 28: 1-25

- <sup>152</sup> Delcore R, Thomas JH, Pierce GE, Hermreck AS. Pancreatogastrostomy: a safe drainage procedure after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1990 Oct;108(4):641-5; discussion 645-7.
- <sup>153</sup> Crippa S, Salvia R, Falconi M, et al. Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB* 2007;9:8-15.
- <sup>154</sup> Zovak M, Mužina Mišić D, Glavčić G. Pancreatic surgery: evolution and current tailored approach. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Oct;3(5):247-58.
- <sup>155</sup> Grendar J, Ouellet JF, Sutherland FR, Bathe OF, Ball CG, Dixon E. In search of the best reconstructive technique after pancreaticoduodenectomy: pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy. *Can J Surg*. 2015 Jun;58(3):154-9.
- <sup>156</sup> Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580-8.
- <sup>157</sup> Duffas JP, Suc B, Msika S, et al. French association for Research in Surgery. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2005;189:720-9.
- <sup>158</sup> Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005;242:767-71.
- <sup>159</sup> Menahem B, Guittet L, Mulliri A, Alves A, Lubrano J Pancreaticogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2015 May;261(5):882-7.
- <sup>160</sup> Liu FB, Chen JM, Geng W, Xie SX, Zhao YJ, Yu LQ, Geng XP. Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2015 Feb;17(2):123-30.
- <sup>161</sup> He T, Zhao Y, Chen Q, Wang X, Lin H, Han W Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*. 2013;30(1):56-69.
- <sup>162</sup> Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, Wilhelm TJ, Farkas SA, Börner T, Bruns C, Kleespies A, Kleeff J, Mihaljevic AL, Uhl W, Chromik A, Fendrich V, Heeger K, Padberg W, Hecker A, Neumann UP, Junge K, Kalff JC, Glowka TR, Werner J, Knebel P, Piso P, Mayr M, Izbicki J, Vashist Y, Bronsert P, Bruckner T, Limprecht R, Diener MK, Rossion I, Wegener I, Hopt UT Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOncstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2015 Jul 1.
- <sup>163</sup> Brewer MS. Management of the pancreatic stump during the Whipple operation. *Am J Surg*. 1996 Apr;171(4):438.
- <sup>164</sup> Tersigni R, Capaldi M, Ialongo P, Grillo LR, Anselmo A. Surgical treatment of the pancreatic stump: preventive strategies of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for cancer. *G Chir*. 2014 Sep-Oct;35(9-10):213-22.
- <sup>165</sup> Sing RF, Reilly PM, Schwab CW. The single-layered, parachuted intussuscepted pancreaticojejunostomy. *Am Surg*. 1995 Apr;61(4):322-3.

- <sup>166</sup> Peng S, Mou Y, Cai X, Peng C. Binding pancreaticojejunostomy is a new technique to minimize leakage. *Am J Surg*. 2002 Mar;183(3):283-5.
- <sup>167</sup> Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, Li JT. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):692-8.
- <sup>168</sup> Buc E, Flamein R, Golffier C, Dubois A, Nagarajan G, Futier E, Pezet D. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a French prospective study. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 705-710
- <sup>169</sup> Maggiori L, Sauvanet A, Nagarajan G, Dokmak S, Aussilhou B, Belghiti J. Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1395-1400
- <sup>170</sup> Targarona J, Barreda L, Pando E, Barreda C. Is Peng's pancreaticojejunal anastomosis more effective than mucosamucosa anastomosis in duodenopancreatectomy for pancreatic and peri-ampullary tumours? *Cir Esp* 2013; 91: 163-168
- <sup>171</sup> Jaeck D, Boudjema K, Bachellier P, Weber JC, Asensio T, Wolf P. Exérèses pancréatiques céphaliques : deuodéno-pancréatectomies céphaliques. *Encycl. Med Chir. Elsevier, Paris. Techniques chirurgicales. Appareil digestif, 40-880-B, 1998, 18p*
- <sup>172</sup> Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2002 Jan;183(1):42-52.
- <sup>173</sup> Bai XL, Zhang Q, Masood N, Masood W, Gao SL, Zhang Y, Shahed S, Liang TB. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Nov;126(22):4340-7
- <sup>174</sup> Hayashibe A, Kameyama M Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomies with a hard pancreas and dilated pancreatic duct and duct-to-mucosa pancreaticojejunostomies with a soft pancreas and non-dilated duct. *HPB (Oxford)*. 2008;10(1):54-7.
- <sup>175</sup> Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;221:635-45; discussion 645-8.
- <sup>176</sup> van Berge Henegouwen MI, de Witt LT, Van Gulik TM, et al. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg* 1997;185:18-24.
- <sup>177</sup> Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Coleman J, Hodgins MB, Sauter PK, Sonnenday CJ, Wolfgang CL, Marohn MR, Yeo CJ. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1280-90
- <sup>178</sup> Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Shimizu A, Yamaue H. A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2010; 199: 759-764
- <sup>179</sup> Zhou Y, Zhou Q, Li Z, Lin Q, Gong Y, Chen R. The impact of internal or external transanastomotic pancreatic duct stents following pancreaticojejunostomy. Which one is better? A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 2322-2335
- <sup>180</sup> Machado NO. Pancreatic fistula after pancreatectomy: definitions, risk factors, preventive measures, and management review. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 602478

- <sup>181</sup> Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg.* 1988 Jan;207(1):39-47.
- <sup>182</sup> Fromm D, Schwarz K. Ligation of the pancreatic duct during difficult operative circumstances. *J Am Coll Surg* 2003; 197:943-8.
- <sup>183</sup> Gall FP, Zirngibl H, Gebhardt C, Schneider MU. Duodenal pancreatectomy with occlusion of the pancreatic duct. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:290-4.
- <sup>184</sup> Funovics J, Wenzel E. Duodenopankreatektomie: Anastomosierung nichtnotwendig. *Lang Arch.Chir* 1985. 366-613
- <sup>185</sup> Ahren B, Tranberg KG, Andrei-Sandberg A, Bengmark S. Subtotal pancreatectomy for cancer: closure of pancreatic remnant with staplers. *HBP Surgery.* 1990;2:29-35.
- <sup>186</sup> Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PW. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. *Br J Surg.* 2003;90(2):190-6.
- <sup>187</sup> Marczell, A.P., Dufek, H. and Hold, H. Erfahrungen bei der Blutstillung mittels Fibrinklebers in der Abdominalchirurgie. *Wiener Klin. Wschr* 1980; 82, 807
- <sup>188</sup> Marczell, A.P. Experiences with Fibrin Glue in Pancreas Surgery. *Akt. Chir.* 1985. 20, 52-54
- <sup>189</sup> Land, W., Illner, W-D., Abendroth, D. and Landgraf, R. Experience with 13 segmental pancreas transplants in cyclosporine-treated diabetic patient using Ethibloc for duct obliteration(surgical aspects). *Transplant Proc* 1984; 16, 729-733
- <sup>190</sup> Rossi, R.L., Soeldner, J.S., Braasch, J.W., Heiss, F.W., Shea, J.A. et al. Segmental pancreatic autotransplantation with pancreatic ductal occlusion after near total or total pancreatic resection for chronic pancreatitis. *Ann. Surg* 1986; 203, 626-635
- <sup>191</sup> Di Carlo V, Chiesa R, Pontiroli AE, et al . Pancreato-duodenectomy with occlusion of the residual stump by Neoprene injection. *World J Surg* 1989; 13: 105–110.
- <sup>192</sup> Tran K, Van Eijck C, Di Carlo V, Hop WCJ, Zerbi A, Balzano G, MD, Jeekel H, Occlusion of the Pancreatic Duct Versus Pancreaticojejunostomy. A Prospective Randomized Trial. *Ann. Surg.* October 2002. Vol. 236, No. 4, 422–428
- <sup>193</sup> Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmières F, Sastre B, Fagniez PL; French Associations for Surgical Research. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2003;237(1):57-65.
- <sup>194</sup> Papachristou DN, Fortner JG. Pancreatic fistula complicating pancreatectomy for malignant disease. *Br J Surg* 1981; 68:238–240.
- <sup>195</sup> Shankar S, Theis B, Russell RC. Management of the stump of the pancreas after distal pancreatic resection. *Br J Surg* 1990; 77:541–544.
- <sup>196</sup> Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 635–645.
- <sup>197</sup> Papachristou DN, Fortner JG. Management of the pancreatic remnant in pancreatoduodenectomy. *J Surg Oncol* 1981; 18:1–7.
- <sup>198</sup> Hamamoto N, Ashizawa N, Niigaki M, Kaji T, Katsube T, Endoh H, Watanabe M, Sumi S, Kinoshita Y. Morphological changes in the rat exocrine pancreas after pancreatic duct ligation. *Histol Histopathol.* 2002 Oct;17(4):1033-41.

- <sup>199</sup> Konishi T, Hiraishi M, Kubota K, et al. Segmental occlusion of the pancreatic duct with prolamine to prevent fistula formation after distal pancreatectomy. *Ann Surg* 1995; 221:165–170.
- <sup>200</sup> Marczell AP, Stierer M. Partial pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) for pancreatic malignancy: occlusion of a non-anastomosed pancreatic stump with fibrin sealant. *HPB Surg*. 1992 Jun;5(4):251-9; discussion 259-60
- <sup>201</sup> Theodosopoulos T, Dellaportas D, Yiallourou AI, Gkiokas G, Polymeneas G, Fotopoulos A. Pancreatic Remnant Occlusion after Whipple's Procedure: An Alternative Oncologically Safe Method. *ISRN Surg*. 2013 Aug 5;2013:960424.
- <sup>202</sup> Winter JW, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1199–211.
- <sup>203</sup> Fernández-Cruz L, Astudillo E, Cardona V. Complicaciones de la cirugía del cáncer de páncreas. *Cir Esp* 2001; 69: 281-288
- <sup>204</sup> Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160:1–4.
- <sup>205</sup> Diener MK, Knaebel HP, Heukaufel C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. 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.
- <sup>206</sup> Traverso LW, Hashimoto Y. Delayed gastric emptying: the state of the highest level of evidence. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:262–9.
- <sup>207</sup> Hortsman O, Markus P, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact in delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas*. 2004;28: 69–74.
- <sup>208</sup> Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2011;253:495–501.
- <sup>209</sup> Sugiyama M, Abe N, Ueki H, Masaki T, Mori T, Atomi Y. A new reconstruction method for preventing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 2004;187:743–6.
- <sup>210</sup> Vij V, Chaudhary A. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. En: Shrikhande SV, Friess H, Büchler MW, editores. *Surgery of pancreatic tumors*. New Delhi: BI Publications Pvt Ltd; 2008. p. 190–6.
- <sup>211</sup> Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Lytras D, Dervenis C. Delayed gastric emptying is associated with pylorus-preserving but not classical Whipple pancreaticoduodenectomy: a review of the literature and critical reappraisal of the implicated pathomechanism. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5951–8.
- <sup>212</sup> Tanaka M, Sarr MG. Role of the duodenum in the control of canine gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1988; 94: 622-629.
- <sup>213</sup> Yeo CJ, Barry MK, Santer PK, Sostres S, Lillemoe KD, Pitt MA et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1993; 218: 229-238.
- <sup>214</sup> Braasch JW, Rossi RL, Watkins E, Deziel DJ, Winter PF. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. *Ann Surg* 1986; 204: 411-418.

- <sup>215</sup> Fernández-Cruz L, González S, Sáenz A, Astudillo E, Salvador L. Ischemic injury to the antropyloric segment: possible mechanism for gastric stasis following pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 1994; 11: 397-401.
- <sup>216</sup> Mearín F. Datos fisiológicos de interés para el cirujano. En: Parrilla P, Martínez de Haro L, Ortiz A, editores. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos*. Tomo 3: Cirugía Esofagogástrica. Arán ediciones; 2001. p. 355–66.
- <sup>217</sup> Goei TH, van Berge Henegouwen MI, Slooff MJH, van Guilk TM, Gouma DJ, Eddes EH. Pylorus preserving pancreatoduodenectomy: influence of a Billroth I versus a Billroth II type of reconstruction on gastric emptying. *Dig Surg*. 2001;18:376–80.
- <sup>218</sup> Lytras D, Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Touloumis Z, Paraskeva KD, et al. Therapeutic strategies for the management of delayed gastric emptying after pancreatic resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392:1–12.
20. Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. 2006;243:316–20.
- <sup>220</sup> Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg*. 2005;140:1094–9.
- <sup>221</sup> Manes K, Lytras D, Avgerinos C, Delis S, Dervenis C. Antecolic gastrointestinal reconstruction with pylorus dilatation. Does it improve delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreatoduodenectomy? *HPB*. 2008;10:472–6.
- <sup>222</sup> Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg*. 2008;95:1387–93.
- <sup>223</sup> Sakamoto Y, Yamamoto Y, Hata S, Nara S, Esaki M, Sano T, et al. Analysis of risk factors for delayed gastric emptying (DGE) after 387 pancreaticoduodenectomies with usage of 70 stapled reconstructions. *J Gastrointest Surg*. 2011;15: 1789–97.
- <sup>224</sup> Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DG) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761–8.
- <sup>225</sup> Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nagayama M, Sonoda T, et al. Reconsideration of postoperative oral intake tolerance after pancreaticoduodenectomy: prospective consecutive analysis of delayed gastric emptying according to the ISGPS definition and the amount of dietary intake. *Ann Surg*. 2009;249:986–94.
- <sup>226</sup> Hashimoto Y, Traverso LW. Incidence of pancreatic anastomotic failure and delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in 507 consecutive patients: use of a web-based calculator to improve homogeneity of definition. *Surgery*. 2010;147:503–15.
- <sup>227</sup> Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, Yamada T, Kawamura O, Koyama T, et al. Low-dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and improves gastric motility after Billroth I pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2001;234:668–74.
- <sup>228</sup> Fuks D, Piessen G, Huet E, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg* 2009;197:702-9.
- <sup>229</sup> Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complications after pancreaticoduodenectomy. *Cir Esp*. 2012 Apr;90(4):222-32.

- <sup>230</sup> Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, Baumgardner JA, Cummings OW, Jacobson LE, Broadie TA, Canal DF, Goulet RJ Jr, Curie EA, Cardenes H, Watkins JM, Loehrer PJ, Lillemoe KD, Madura JA Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg.* 2004 Jul;139(7):718-25; discussion 725-7.
- <sup>231</sup> Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg.* 2001;18(6):453-7.
- <sup>232</sup> Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002 Aug;236(2):137-48.
- <sup>233</sup> Shrikhande SV, D'Souza MA. Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 14;14(38):5789-96.
- <sup>234</sup> Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al., International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138:8–13.
- <sup>235</sup> Reid-Lombardo KM, Farnell M, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, et al. Members of the Pancreatic Anastomotic Leak study group. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1451–9.
- <sup>236</sup> Strasberg SM, Linehan DC, Clavien PA, Barkun JS. Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure. *Surgery.* 2007;141:420–6.
- <sup>237</sup> Murakami Y, Uemura K, Hayasidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, Nakagawa N, Ohge H, Sueda T. A soft pancreatic remnant is associated with increased drain fluid pancreatic amylase and serum CRP levels following pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 51-56
- <sup>238</sup> Nguyen JH. Distinguishing between parenchymal and anastomotic leakage at duct-to-mucosa pancreatic reconstruction in pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6648-6654
- <sup>239</sup> Mahvi D. Defining, controlling, and treating a pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul;13(7):1187-8.
- <sup>240</sup> Dugalic VD, Knezevic DM, Obradovic VN, Gojnic-Dugalic MG, Matic SV, Pavlovic-Markovic AR, Dugalic PD, Knezevic SM. Drain amylase value as an early predictor of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 14;20(26):8691-9.
- <sup>241</sup> Palani Velu LK, Chandrabalan VV, Jabbar S, McMillan DC, McKay CJ, Carter CR, Jamieson NB, Dickson EJ. Serum amylase on the night of surgery predicts clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2014 Jul;16(7):610-9.
- <sup>242</sup> Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. The latent presentation of pancreatic fistulas. *Br J Surg.* 2009;96:641–9.
- <sup>243</sup> Lai ELH, Lau SHY, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. A comprehensive review. *Arch Surg.* 2009;144:1074–80
- <sup>244</sup> Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jan;13(1):163-73.
- <sup>245</sup> Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2005 Apr 28;11(16):2456-61.

- <sup>246</sup> Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg.* 2004 Dec;8(8):951-9
- <sup>247</sup> Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2002 Jan;183(1):42-52.
- <sup>248</sup> Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Wang CS, Chen SC, Chao TC, Chen MF. Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors. *J Surg Res.* 1997 Feb 1;67(2):119-25.
- <sup>249</sup> Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, et al. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2001; 88:1456–1462.
- <sup>250</sup> Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997; 226:632–641.
- <sup>251</sup> Shan YS, Sy ED, Lin PW. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial. *World J Surg.* 2003 Jun;27(6):709-14.
- <sup>252</sup> Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay JM, Flamant Y, Fingerhut A, Fagniez PL, Chipponi J. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2004 Mar;139(3):288-94.
- <sup>253</sup> Hesse UJ, DeDecker C, Houtmeyers P, Demetter P, Ceelen W, Pattyn P, Troisi R, deHemptinne B. Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreaticojejunostomy. *World J Surg.* 2005 Oct;29(10):1325-8.
- <sup>254</sup> Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2000 Sep;232(3):419-29.
- <sup>255</sup> Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, Jinnah R, Evans DB. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg.* 1997 Nov;226(5):632-41.
- <sup>256</sup> Shan YS, Sy ED, Lin PW. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial. *World J Surg.* 2003 Jun;27(6):709-14.
- <sup>257</sup> Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg.* 2005 Sep;92(9):1059-67.
- <sup>258</sup> Alghamdi AA, Jawas AM, Hart RS. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2007 Dec;50(6):459-66.
- <sup>259</sup> Ryska M, Rudis J. Pancreatic fistula and postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014 Oct;3(5):268-75.

- <sup>260</sup> Werner J, Büchler MW. Resectional techniques: Pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy, and transduodenal resection of the papilla of Vater. In: Jarnagin WR, Blumgart LH. eds. *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2013.
- <sup>261</sup> Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr. Selective administration of prophylactic octreotide during pancreaticoduodenectomy: a clinical and cost-benefit analysis in low- and high-risk glands. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 546-557
- <sup>262</sup> Ridgeway MG, Stabile BE. Asistencia y tratamiento quirúrgico de la fístulas pancreáticas. *Surg Clin North Am* (ed. esp.) 1996; 76: 1183-1198.
- <sup>263</sup> Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients. *Arch Surg*. 2005 Sep;140(9):849-54.
- <sup>264</sup> Bachellier P, Oussoultzoglou E, Rosso E, Scurtu R, Lucescu I, Oshita A, Jaeck D. Pancreatogastrostomy as a salvage procedure to treat severe postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg*. 2008 Oct;143(10):966-70
- <sup>265</sup> Smith CD, Sarr MG, Van Herdeen JA. Completion pancreatectomy following pancreaticoduodenectomy: clinical experience. *World J Surg* 1992; 16: 521-524.
- <sup>266</sup> Farley DR, Schwall G, Trede M. Completion pancreatectomy for complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1996; 83:176-179.
- <sup>267</sup> Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240:738-45.
- <sup>268</sup> Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G et al. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg*. 2007; 246(2):269-80
- <sup>269</sup> Blanc T, Cortes A, Goere D, Siebert A, Pessaux P, Belghiti J, et al. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? *Am J Surg*. 2007;194:3-9.
- <sup>270</sup> 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
- <sup>271</sup> Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991;126:1037-40.
- <sup>272</sup> Fujii Y, Shimada H, Endo I, Yoshida K, Matsuo K, Takeda K, et al. Management of massive arterial hemorrhage after pancreatobiliary surgery: does embolotherapy contribute to successful outcome? *J Gastrointest Surg*. 2007;11: 432-8.
- <sup>273</sup> Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and importance of sentinel bleed. *Dig Surg*. 2006;23:224-8.
- <sup>274</sup> Rumstadt B, Schwab M, Korth P. Haemorrhage alter pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 227:236-41.
- <sup>275</sup> Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, et al. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. A meta-analysis. *Arch Surg*. 2008;143:1001-7.

- <sup>276</sup> De Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, van Delven OM, Laméris JS, van Gulik T, et al. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery. Embolization or surgery? *Ann Surg*. 2005;241:85–91.
- <sup>277</sup> Beyer L, Bonmardion R, Marciano S, Hartung O, Ramis O, Chabert L, et al. Results of non-operative therapy for delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:922–8.
- <sup>278</sup> Tien YW, Wu YM, Liu KL, Ho CM, Lee PH. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1855–1861
- <sup>279</sup> Tsirlis T, Vasiliades G, Koliopoulos A, et al. Pancreatic leak related hemorrhage following pancreaticoduodenectomy a case series. *JOP* 2009; 10:492–495
- <sup>280</sup> Treckmann J, Paul A, Sotiropoulos M, Lang H, Özcelik A, Saner F, et al. Sentinel bleeding after pancreaticoduodenectomy: a disregarded sign. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:313–8.
- <sup>281</sup> Puppala S, Patel J, McPherson S, Nicholson A, Kessel D. Hemorrhagic complications after Whipple surgery: imaging and radiologic intervention. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196(1):192-7.
- <sup>282</sup> Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and importance of sentinel bleed. *Dig Surg*. 2006;23:224–8.
- <sup>283</sup> Makowiec F, Riediger H, Euringer W, Uhl M, Hopt UT, Adam U. Management of delayed visceral arterial bleeding after pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1293–1299
- <sup>284</sup> Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2004;199:186–91.
- <sup>285</sup> Trede M, Schwall G, Saeger HD. (1990) Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 211:457–458
- <sup>286</sup> Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K, Tsujita E, Harimoto N, Kitagawa D, Kuroda Y, et al. Risk factors for and management of delayed intraperitoneal hemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Am J Surg* 2007; 193:454-9.
- <sup>287</sup> Yoon YS, Kim SW, Her KH, Park YC, Ahn YJ, Jang JY, et al. Management of postoperative haemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:2208-12.
- <sup>288</sup> Sugimoto H, Kaneko T, Ishiguchi T, Takai K, Ohta T, Yagi Y et al. (2001) Delayed rupture of a pseudoaneurysm following pancreatoduodenectomy: report of a case. *Surg Today* 31:932–935.
- <sup>289</sup> Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S, Morisaki T, Yokohata K, Chijiwa K et al. (1998) Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. *Arch Surg* 133:1099–1102.
- <sup>290</sup> Tien YW, Lee PH, Ang CN, Ho MC, Chiu YF. (2005) Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 201:554–559.
- <sup>291</sup> Heiss P, Bachthaler M, Hamer OW, Piso P, Herold T, Schlitt HJ et al. (2008) Delayed visceral arterial haemorrhage following Whipple's procedure: minimally invasive treatment with covered stents. *Ann Surg Oncol* 15:824–832.

- <sup>292</sup> Mansueto G, D' Onofrio M, Iacono C, Rozzanigo U, Serio G, Procacci C. Gastroduodenal artery stump haemorrhage following pylorus-sparing Whipple procedure: treatment with covered stents. *Dig Surg*. 2002;19:237–40.
- <sup>293</sup> Camerilo A, Turrini O, Marciano S, Sarran A, Berdah S, Delpero JR, et al. Delayed arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. Is conservation of hepatic arterial flow vital? *Pancreas*. 2010;39:260–2.
- <sup>294</sup> Blanc T, Cortes A, Goere D, et al. Haemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? *Am J Surg* 2007; 194:3–9
- <sup>295</sup> van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 1527-1531
- <sup>296</sup> Farley DR, Schwall G, Trede M. Completion pancreatectomy for surgical complication after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1996;83:176–9.
- <sup>297</sup> Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and importance of sentinel bleed. *Dig Surg*. 2006;23:224–8.
- <sup>298</sup> De Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2005;92:1117–23.
- <sup>299</sup> Treckmann J, Paul A, Sotiropoulos M, Lang H, O' zcelik A, Saner F, et al. Sentinel bleeding after pancreaticoduodenectomy: a disregarded sign. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:313–8.
- <sup>300</sup> Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, Habib NA, Williamson RC, Jiao LR. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008 Oct;143(10):1001-7
- <sup>301</sup> Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s. *Ann Surg* 1997; 226: 248-260.
- <sup>302</sup> Fernández del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995; 130: 295-300.
- <sup>303</sup> Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg* 1988; 307: 39-47
- <sup>304</sup> Traverso LW, Freenly PC. Pancreaticoduodenectomy. The importance of preserving hepatic blood flow to prevent biliary fistula. *Am Surg* 1989; 55: 421-426.
- <sup>305</sup> Northover JMA, Terblanch J. A near look at the arterial blood supply of the bile duct in man and its surgical implications. *Br J Surg* 1979; 66: 379-384.
- <sup>306</sup> Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreaticoduodenectomy mortality. *Am J Surg* 1997; 133: 480-484.
- <sup>307</sup> Lygidakis NJ. Surgical management of malignant pancreatic disease. En: Lygidakis NJ, Makuuchi M, editores. Pitfalls and complications in the diagnosis and management of hepatobiliary and pancreatic disease. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993; 402-433.
- <sup>308</sup> Imrie CW, Dickson AP. Postoperative pancreatitis. In: Howard JM, Jordan GL, Reber HA. eds. *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1987:332-41.
- <sup>309</sup> Clavien PA, Sanabria JR, Mentha G, Borst F, Buhler L, Roche B, Cywes R, Tibshirani R, Rohner A, Strasberg SM. Recent results of elective open cholecystectomy in a North American

---

and a European center. Comparison of complications and risk factors. *Ann Surg.* 1992 Dec;216(6):618-26.

<sup>310</sup> Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.

<sup>311</sup> Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96.

<sup>312</sup> DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):931-7; discussion 937-9.

<sup>313</sup> Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology* 2011; 11: 535-545.

<sup>314</sup> Chang Moo Kang, Jin Ho Lee .Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy *World J Gastroenterol* 2015 May 21; 21(19): 5794-5804

<sup>315</sup> Domínguez Muñoz J.E. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(Supl 2):22-8

<sup>316</sup> Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus panreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 950-961.

<sup>317</sup> Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015 Mar;24(1):117-23.

<sup>318</sup> Hashimoto N, Yasuda T, Haji S, Nomura H, Ohyanagi H. Comparison of the functional and morphological changes in the pancreatic remnant between pylorus-preserving panreatoduodenectomy and panreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2229-2232

<sup>319</sup> Johnson CD. Pancreaticogastrostomy after resection of the pancreatic head. *Stan Pancreatic Surg* 1993; 663-675

<sup>320</sup> Sogni P, Vidon N, Chaussade S, Huchet B. Inhibitory effect of jejunal high caloric nutrient load on human biliopancreatic secretion. The role of atropine, naloxone and composition of nutrient solutions. *Clin Nutr* 1993; 12: 24-28

<sup>321</sup> Fogel MR, Gray GM. Starch hydrolysis in man: an intraluminal process not requiring membrane digestion. *J Appl Physiol* 1973; 35: 263-267

<sup>322</sup> Tran TC, van Lanschot JJ, Bruno MJ, van Eijck CH. Functional changes after panreatoduodenectomy: diagnosis and treatment. *Pancreatology* 2009; 9: 729-737

<sup>323</sup> Keller J, Aqhdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function-clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 425-439

<sup>324</sup> Doty JE, Fin AS, Meyer JH. Alteration in digestive function caused by pancreatic disease. *Surg Clin North Am.* 1989;69: 447-65.

- <sup>325</sup> Roy CC, Weber AM, Lepage G, Smith L, Leby E. Digestive and absorptive phase anomalies associated with the exocrine pancreatic insufficiency of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7 Suppl 1:S1-7.
- <sup>326</sup> Youngberg CA, Berardi RR, Howatt WF, Hyneck ML, Amidon GL, Meyer JH, et al. Comparison of gastrointestinal pH in cystic fibrosis and healthy subjects. *Dig Dis Sci.* 1987;32:472-80.
- <sup>327</sup> Abrams CK, Hamosh M, Hubbard VS, Dulta SK, Hamosh P. Lingual lipase in cystic fibrosis: quantification of enzyme activity in the upper small intestine of patients with exocrine pancreatic insufficiency. *J Clin Invest.* 1986;73:374-82.
- <sup>328</sup> Navarro S, Adet AC. Pruebas de función exocrina pancreática. *GH Continuada.* 2004; 3(5): 222-227
- <sup>329</sup> Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42: 222-226
- <sup>330</sup> Domínguez-Muñoz JE, Martínez S, Leodolter A, Malfertheiner P. Quantification of pancreatic zinc output as pancreatic function test: making the secretin-caerulein test applicable to clinical practice. *Pancreatology.* 2004;4:57-62.
- <sup>331</sup> Lankisch PG, Andrén-Sandberg A. Standards for the diagnosis of chronic pancreatitis and for evaluation of treatment. *Int J Pancreatol* 1993;14:205-12.
- <sup>332</sup> Gullo L. Value and clinical role of intubation tests in chronic pancreatitis. En: *Beger HG, Buchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P, editors. Chronic pancreatitis. Springer Verlag: Berlin-Heidelberg; 1990. p. 287-90.*
- <sup>333</sup> Domínguez-Muñoz JE, Martínez S, Leodolter A, Malfertheiner P. Quantification of pancreatic zinc output as pancreatic function test: making the secretin-caerulein test applicable to clinical practice. *Pancreatology.* 2004;4:57-62.
- <sup>334</sup> Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Digestion* 1994; 55:292-3.
- <sup>335</sup> Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas* 2008; 36: 274-278.
- <sup>336</sup> Stockbrugger RW, Armbrrecht U, Muller E, Heusinger A. Determination of faecal chymotrypsin concentration and 72-hour faecal chymotrypsin output in the detection of pancreatic steatorrhea. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(Suppl 188):13-9.
- <sup>337</sup> Dürr HR, Otte M, Forell MM, Bode JC. Fecal chymotrypsin: a study on its diagnostic value by comparison with the secretin cholecystokinin test. *Digestion* 1978;17:404-9.
- <sup>338</sup> Boyd JS, Cumming JGR, Cushieri A, Wood RAB, Worsmley KG. Prospective comparison of the fluorescein dilaurate test with the secretin-cholecystokinin test for pancreatic exocrine function. *J Clin Pathol* 1982;35:1240-3.
- <sup>339</sup> Iglesias-García J, Vilariño M, Lourido MV, Tejada M, Arenas M, Domínguez-Muñoz JE. Optimizing the 13C-Mixed-Trygliceride breath test (13C-MTG) to say good- by to the fecal fat quantification. *Pancreatology* 2001;1:375-6.

- <sup>340</sup> Iglesias García J, Vilariño Ínsua M, Iglesias Rey M, Lourido V, Domínguez Muñoz E. Accuracy of the Optimized 13C-Mixed Triglyceride Breath test for the diagnosis of Steatorrhea in clinical practice. *Gastroenterology*. 2003;124 Suppl 1:A-631.
- <sup>341</sup> Loser C, Brauer C, Aygen S, Hennemann O, Folsch UR. Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:327-34.
- <sup>342</sup> Morera-Ocon FJ, Sabater-Orti L, Muñoz-Forner E, Pérez-Griera J, Ortega-Serrano J. Considerations on pancreatic exocrine function after Pancreaticoduodenectomy *World J Gastrointest Oncol* 2014 September 15; 6(9): 325-329
- <sup>343</sup> Van de Kamer JH, Huinink HB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177:347-55.
- <sup>344</sup> Tomaszewski L. Rapid and accurate method for determination of total lipids in feces. *Clin Chem Acta* 1975;61:113-20.
- <sup>345</sup> Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, Hammel P, Belghiti J, Ruzsniwski P. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. *Br J Surg* 2000; 87: 434-438
- <sup>346</sup> Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Reduced pancreatic parenchymal thickness indicates exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res* 2011; 171: 473-478
- <sup>347</sup> Matsumoto J, Traverso LW. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg*. 2006 Nov;10(9):1225-9.
- <sup>348</sup> Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1321-7.
- <sup>349</sup> Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M. Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Mar;24(1):117-23.
- <sup>350</sup> Pessaux P, Aube C, Lebigot J, Tuech JJ, Regenet N, Kapel N, Caron C, Arnaud JP. Permeability and functionality of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy with dynamic magnetic resonance pancreatography after secretin stimulation. *J Am Coll Surg*. 2002 Apr;194(4):454-62.
- <sup>351</sup> Suzuki A, Mizumoto A, Sarr MG, DiMagno EP. Bacterial lipase and high fat diets in canine exocrine pancreatic insufficiency: a new therapy of steatorrhea? *Gastroenterology*. 1997;112:2048-55.
- <sup>352</sup> Layer P, Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1994;15:1-11.
- <sup>353</sup> Meyer JH, Elastoff J, Porter-Fink V, Dressmann J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology*. 1988;94:115-25.
- <sup>354</sup> Haln U, Löser Ch, Löhr M, Katschinski M, Mössner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatic mini-microspheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:951-7.
- <sup>355</sup> Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme

---

supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Apr 15;21(8):993-1000

<sup>356</sup> Cabrera P, Lofrano J, Llamas L, Rodota L. Nutrición y duodenopancreatectomía cefálica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44:67-73

<sup>357</sup> De-Madaria E, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013; 13: 18-28.

<sup>358</sup> Lorenzo C, Haffner SM. Performance characteristic of the new definition of diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2010;33:335-337.

<sup>359</sup> Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines. Definition, classification and diagnosis of diabetes and other dysglycemic categories. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S10-S13

<sup>360</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.

<sup>361</sup> Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al.; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(1):78-89.

<sup>362</sup> Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(4):197-200.

<sup>363</sup> Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med.* 2010;152(12):770-7.

<sup>364</sup> Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care.* 2010;33(3):562-8.

<sup>365</sup> Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA, et al. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2000;231:890-898.

<sup>366</sup> Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 2008;95:85-91.

<sup>367</sup> Ferrara MJ, Lohse C, Kudva YC, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Donohue JH, Nagorney DM, Chari ST, Vege SS, Kendrick ML Immediate post-resection diabetes mellitus after pancreaticoduodenectomy: incidence and risk factors. *HPB (Oxford).* 2013 Mar;15(3):170-4.

<sup>368</sup> Allendorf JD, Schrope BA, Lauerman MH, Inabnet WB, Chabot JA. Postoperative glycemic control after central pancreatectomy for mid-gland lesions [discussion 169-70]. *World J Surg.* 2007;31:164-8.

<sup>369</sup> Williamson RC, Cooper MJ. Resection in chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 1987;74:807-12.

<sup>370</sup> Keith RG, Saibil FG, Sheppard RH. Treatment of chronic alcoholic pancreatitis by pancreatic resection. *Am J Surg.* 1989;157:156-62.

<sup>371</sup> Maeda H, Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatology.* 2011;11(2):268-76.

- <sup>372</sup> Litwin J, Dobrowolski S, Orlowska-Kunikowska E, Sledzinski Z. Changes in glucose metabolism after Kausch-Whipple pancreatectomy in pancreatic cancer and chronic pancreatitis patients. *Pancreas*. 2008;36:26–30.
- <sup>373</sup> Bittner R, Butters M, Buchler M, Nagele S, Roscher R, Beger HG. Glucose homeostasis and endocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis before and after surgical therapy. *Pancreas*. 1994;9:47–53.
- <sup>374</sup> Parra Membrives P, Díaz Gómez D, Martínez Baena D, Lorente Herce JM. Blood glucose control and risk of progressing to a diabetic state during clinical follow up after cephalic duodenopancreatectomy. *Cir Esp*. 2011; Apr;89(4):218-22.
- <sup>375</sup> Oh HM, Yoon YS, Han HS, Kim JH, Cho JY, Hwang DW. Risk factors for pancreatogenic diabetes after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2012;16:167-171
- <sup>376</sup> You DD, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Ho CY, Kim WS. Long-term effects of pancreaticoduodenectomy on glucose metabolism. *ANZ J Surg*. 2012 Jun;82(6):447-51.
- <sup>377</sup> Jang JY, Kim SW, Han JK, et al. Randomized prospective trial of the effect of induced hypergastrinemia on the Prevention of pancreatic atrophy after pancreatoduodenectomy in humans. *Ann Surg* 2003;237:522-529.
- <sup>378</sup> Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:88–95.
- <sup>379</sup> Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013.
- <sup>380</sup> Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129:504–511.
- <sup>381</sup> Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134:981–987.
- <sup>382</sup> Wu JM, Ho TW, Kuo TC, Yang CY, Lai HS, Chiang PY, Hsieh SH, Lai F, Tien YW. Glycemic Change After Pancreaticoduodenectomy: A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(27)
- <sup>383</sup> Wu JM, Kuo TC, Yang CY, et al. Resolution of diabetes after pancreaticoduodenectomy in patients with and without pancreatic ductal cell adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20: 242–249.
- <sup>384</sup> Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 13:336-342, 2013.
- <sup>385</sup> Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and peroral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res* 2012; 32: 1991-1998
- <sup>386</sup> Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 238-242
- <sup>387</sup> Mann ST, Mann V, Stracke H, Lange U, Klör HU, Hardt P, Teichmann J. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures. *Eur J Med Res* 2008; 13: 68-72

- <sup>388</sup> Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013. 13:238-242
- <sup>389</sup> Ewald N, Hardt PD Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7276-81.
- <sup>390</sup> Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 271-284
- <sup>391</sup> Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
- <sup>392</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
- <sup>393</sup> Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
- <sup>394</sup> Glanemann M, Shi B, Liang F, Sun XG, Bahra M, Jacob D, Neumann U et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol* 2008; 6:13.
- <sup>395</sup> Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2007; 12: 654-663
- <sup>396</sup> Michalski CW, Weitz J, Büchler MW. Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4:526-35.
- <sup>397</sup> Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, Farnell MB, Nagorney DM, Donohue JH et al. 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:682-91
- <sup>398</sup> Sánchez Cabús S, Saavedra D, Sampson J, Cubel M, López-Boado MÁ, Ferrer J, Fernández-Cruz L. Outcomes of pancreatogastrostomy with gastric partition after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy with gastric partition. *Cir Esp*. 2015 Oct;93(8):502-508
- <sup>399</sup> Figueras J, Sabater L, Planellas P, Muñoz-Forner E, Lopez-Ben S. Randomized clinical trial of pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2013; 100:1597-605.