

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

“TITULO”

**RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NUTRICIONAL PRONÓSTICO (PNI)
PREOPERATORIO Y LA OCURRENCIA DE FISTULA PANCREÁTICA EN
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA PANCREÁTICA RESECTIVA EN UN
HOSPITAL DE REFERENCIA EN MÉXICO.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA

ALEJANDRO HOYOS TORRES**

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDAZ*

* Jefe de la División de Enseñanza e Investigación CMN Siglo XXI IMSS
Adscrito al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades CMN Siglo
XXI IMSS

** R4 Cirugía General en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de
Especialidades del CMN Siglo XXI IMSS

Datos de contacto: 5554516656 / jlmo1968@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



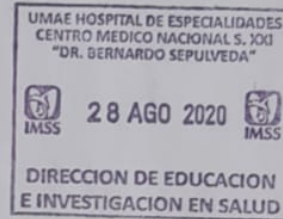
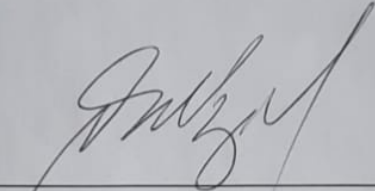
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NUTRICIONAL PRONÓSTICO (PNI) PREOPERATORIO
Y LA OCURRENCIA DE FISTULA PANCREÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A
CIRUGÍA PANCREÁTICA RESECTIVA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN
MÉXICO



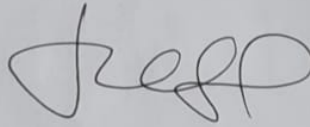
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDAZ

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 11 de junio de 2020

Dr. José Luis Martínez Ordaz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NUTRICIONAL PRONÓSTICO (PNI) PREOPERATORIO Y LA OCURRENCIA DE FISTULA PANCREÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA PANCREÁTICA RESECTIVA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN MÉXICO**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-099

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, por siempre creer en mí y darme todo para concluir mi desarrollo profesional y académico.

A mis hermanos y amigos, por estar en los momentos difíciles y darme el apoyo para superar las adversidades.

Al Dr. José Luis Martínez Ordaz, por su aportación de conocimientos y apoyo para concluir este estudio.

A todos los médicos adscritos que formaron parte de mi desarrollo profesional en esta especialidad.

Investigador principal	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Teléfono E-mail Adscripción	Martínez Ordaz José Luis 5554516656 jlmo1968@hotmail.com Jefe de la División de Enseñanza e Investigación CMN Siglo XXI IMSS Adscrito al servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS
Investigador Asociado	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Teléfono E-mail Adscripción	Hoyos Torres Alejandro 5614739619 alejandro.hoyos27@gmail.com R4 Cirugía General en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI IMSS
Datos de la tesis	
Titulo Año No de páginas Numero de Registro Registro CONBIOÉTICA	Relación entre el índice nutricional pronóstico (PNI) preoperatorio y la ocurrencia de fistula pancreática en pacientes sometidos a cirugía pancreática resectiva en un hospital de referencia en México. 2020 36 17 CI 09 015 034 09 CEI 023 2017082

ÍNDICE

ÍNDICE	6
LISTA DE ABREVIATURAS	8
MARCO TEÓRICO.....	9
INTRODUCCIÓN	9
FÍSTULAS PANCREÁTICAS.....	9
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	9
EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	10
FISIOPATOLOGÍA.....	11
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	11
DIAGNÓSTICO	12
EVALUACIÓN DEL CONDUCTO PANCREÁTICO	12
RESECCIÓN PANCREÁTICA	13
RESECCIÓN DE LA CABEZA.....	13
RESECCIÓN DEL CUERPO Y COLA DEL PÁNCREAS.....	17
ÍNDICE PRONÓSTICO NUTRICIONAL	18
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
HIPÓTESIS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
DISEÑO DEL ESTUDIO	22
POBLACIÓN OBJETIVO	22
POBLACIÓN ELEGIBLE	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	22
RECURSOS MATERIALES.....	23
RECURSOS HUMANOS	23
CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	23

METODOLOGÍA.....	24
UBICACIÓN DEL ESTUDIO	24
PRESUPUESTO	24
VARIABLE DE DESENLACE	24
DESARROLLO DE FISTULA PANCREÁTICA	24
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	29
FACTIBILIDAD	29
<u>RESULTADOS</u>	<u>30</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>32</u>
<u>CONCLUSIÓN</u>	<u>34</u>
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>34</u>

LISTA DE ABREVIATURAS

Prognostic Nutritional Index (PNI)

Fístula pancreática (FP)

Fístula Pancreática Postoperatoria (FPP)

Índice de Masa Corporal (IMC)

Pancreatoduodenectomía (PD)

Hospital de Especialidades del Centro médico Nacional Siglo XXI (HECMNSXXI)

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Gramos (g)

Kilogramos (kg)

Miligramos (mg)

Milímetros (mm)

Litro (L)

Decilitro (dl)

Unidades (U)

Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El páncreas es uno de los órganos más complejos del organismo, tanto, que la mayoría de los cirujanos prefiere evitarlo. Su compleja situación anatómica y las diferentes relaciones vasculares que lo rodean hacen que los procedimientos quirúrgicos de éste órgano sean complejos.¹

La patología pancreática es muy variada, va desde diferentes procesos inflamatorios que conducen a una mala función pancreática y una importante respuesta inflamatoria por el organismo, hasta patología maligna de difícil diagnóstico y tratamiento. El manejo de estas diferentes patologías puede llevarse a cabo únicamente de manera médica y conservadora, sin embargo, en muchas ocasiones se requiere de algún tipo de intervención ya sea endoscópica o quirúrgica.²

El manejo quirúrgico de las patologías del páncreas puede ir desde la derivación de un pseudoquiste, debridación y lavado en pancreatitis necróticas, o grandes resecciones pancreáticas; incluyendo resección de la cabeza, cuerpo o cola del páncreas e incluso resección completa del mismo en algunos casos.¹

Los resultados posteriores a una cirugía pancreática son muy variables; en diversos estudios se ha reportado una mortalidad hasta del 4% y una morbilidad del 58%. Las complicaciones de la cirugía pancreática se dividen en complicaciones inmediatas, siendo principalmente cuatro: fístula pancreática, hemorragia postoperatoria, retraso del vaciamiento gástrico y pancreatitis del remanente; y complicaciones tardías las cuales son insuficiencia pancreática endócrina y exócrina, colangitis y pancreatitis per se.¹

FÍSTULAS PANCREÁTICAS

Definición y clasificación

La fístula pancreática se define como una comunicación anormal entre el páncreas y órganos, estructuras o espacios adyacentes o distales.¹

Se pueden clasificar como fístulas internas si el conducto pancreático se comunica con la cavidad peritoneal o pleural, o fístulas externas si la comunicación es hacia la piel con salida de líquido.²

De acuerdo al International Study Group for Pancreatic Fistula, una fístula pancreática postoperatoria se define como una fístula externa con un gasto del drenaje de cualquier cantidad con contenido de amilasa en el líquido de drenaje postoperatorio 3 veces arriba del valor sérico normal al día 3 o posterior de la cirugía.²

Los factores de riesgo independientes para una fístula pancreática postoperatoria son edad > 60 años, obesidad, hipoalbuminemia, la ausencia de anestesia epidural, patología no maligna o neuroendócrina, esplenectomía concomitante o resección vascular. En contraste, el método de resección, la sutura utilizada para el conducto pancreático, el tamaño de las

grapas, la línea de refuerzo de grapeo, el uso de parches de tejido, sellantes biológicos o el ocreóide profiláctico no han mostrado impacto significativo como profilaxis para la fístula pancreática postoperatoria.³

En 2016 se realizó una actualización de esta definición, agregando el requerimiento de alguna condición clínica relevante. Aquellos pacientes que se presentan con líquido de drenaje con amilasa elevada sin repercusión clínica se considera como una fuga bioquímica y no como una verdadera fístula pancreática. Siendo así, la fístula pancreática se puede clasificar de la siguiente manera:⁴

- Fuga Bioquímica: aquellos pacientes con amilasa elevada pero sin manifestaciones clínicas ni signos o síntomas de infección local o sepsis. No existe desviación del manejo habitual postoperatorio y no requiere manejo específico con antibióticos, ni nutrición parenteral, ni el uso de análogos de la somatostatina. El drenaje puede permanecer por más de 3 semanas y el paciente es nutrido por vía oral.⁴
- Fístula tipo B: pacientes con manifestaciones clínicas relevantes y que requieren algún cambio en el manejo postoperatorio fuera de lo esperado, como manejo farmacológico (antibióticos, análogos de la somatostatina), nutrición parenteral o algún procedimiento de drenaje no quirúrgico.⁴
- Fístula tipo C: Pacientes con clínica de sepsis o falla orgánica que requiere reintervención quirúrgica para control de la fístula y sus secuelas.⁴

Epidemiología, etiología y factores de riesgo

La incidencia de las fístulas pancreáticas posterior a una resección varía del 5% al 29% dependiendo de la definición utilizada, el tipo de procedimiento quirúrgico y la patología de base por la cual cursa el paciente.⁵

En un estudio retrospectivo, la fístula pancreática ocurrió en un 13% de los pacientes (422 de 3258 pacientes) sometidos a pancreatoduodenectomía, en el 13% (80 de 617 pacientes) posterior a pancreatectomía distal y en el 12% posterior a trauma pancreático. Igualmente se apreció que las fístulas en pacientes con pancreatitis crónica tienen una menor incidencia que en pacientes con pancreatitis aguda necrotizante.⁶

La consistencia pancreática se ha determinado como un factor importante y predisponente para las fístulas pancreáticas. La resección parcial de un páncreas fibroso se asocia a una menor incidencia de fístulas pancreáticas en comparación con la resección de un páncreas normal o suave (0% a 5% vs 20% a 25%). La incidencia de fístula posterior a la resección en un páncreas de consistencia indeterminada es del 3 al 5%.⁷

Un páncreas fibrótico secundario a pancreatitis crónica facilita la anastomosis, en comparación con aquellos páncreas suaves o friables que hacen más complicada la anastomosis. Otro factor de riesgo asociado a mayor riesgo de fístulas pancreáticas postoperatorias es el calibre pequeño de un conducto pancreático no dilatado (<3 mm de diámetro), en comparación con un conducto dilatado. Otros factores de riesgo involucrados en las fístulas pancreáticas postoperatorias incluyen la presencia de diabetes mellitus, laparotomía previa, tiempo transoperatorio prolongado y el cierre de muñón no mecánico.⁸

En cuanto a su etiología, las fístulas pancreáticas pueden dividirse en iatrogénicas y no iatrogénicas. Las fístulas no iatrogénicas incluyen aquellas que se originan por un proceso de pancreatitis, ya sea aguda o crónica. Las fístulas pancreáticas iatrogénicas se originan

secundario a algun procedimiento, ya sea resección quirúrgica o procedimientos percutáneos o endoscópicos.⁹

Fisiopatología

Las fístulas pancreáticas tanto internas como externas son el resultado de una disrupción parcial del conducto pancreático. Ésta disrupción permite la salida y fuga de líquido pancreático lo cual conduce a la formación de una colección. Cuando esta colección es persistente se forma una corteza fibroinflamatoria en la periferia de la colección y conduce a la formación de un pseudoquiste pancreático. El líquido pancreático contiene altos niveles de bicarbonato y proteínas por lo que en caso de alto gasto, la pérdida del líquido conduce a acidosis metabólica, malnutrición y deshidratación.

La persistencia de la fuga de líquido pancreático conduce al desarrollo de una fístula interna secundaria a la erosión espontánea de los órganos adyacentes, comunicación con la cavidad peritoneal o pleural o el desarrollo de colecciones en el mediastino, omento menor, retroperitoneo o espacio peri hepático, trombosis de la vena esplénica o de la vena porta o incluso sangrado de los pseudoaneurismas arteriales. Si la comunicación ocurre anterior hacia la cavidad peritoneal, debutará con un cuadro de ascitis pancreática. Una comunicación posterior puede dirigirse hacia la pleura o el mediastino. Las fístulas toracopancreáticas se desarrolla secundario a la fuga de líquido pancreático que se dirige de manera cefálica y atraviesa el diafragma a través de pequeñas aberturas.⁹ Las fístulas pancreaticopleurales, pancreaticobronquiales o pancreaticomediastinales también han sido reportadas.¹⁰ Los catéteres percutáneos pueden crear fístulas pancreaticoentéricas secundario a la erosión de la pared e ingreso intraaluminal dentro del intestino, igualmente favorecen la creación de fístulas externas y colecciones pancreáticas en la superficie de la piel.¹⁰

En algunos casos la disrupción del conducto pancreático puede ser completa ocasionando síndrome del conducto pancreático desconectado, el cual se caracteriza por la visualización del conducto pancreático principal cortado, durante la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), a pesar de la integridad del tejido pancreático distal al corte demostrado en tomografía. Éste síndrome ocurre mas frecuentemente en el cuello o cuerpo del páncreas, posterior a un evento de pancreatitis aguda necrotizante o posterior a debridación pancreática. Esta asociado con la formación de fístulas y colecciones, así como con pancreatitis crónica y diabetes mellitus.¹¹

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las fístulas pancreáticas son muy variables, y se basan en el tamaño, localización y el sitio de comunicación.⁴

Las fístulas pancreáticas internas pueden ser asintomáticas. Algunas manifestaciones con las que se pueden presentar incluyen dolor abdominal, náusea, vómito, alteración de la motilidad intestinal y distensión abdominal. Los pacientes pueden presentar fiebre, datos de sepsis y sangrado del tubo digestivo manifestado como melena o hematoquecia.⁴

La ascitis pancreática usualmente tiene un desarrollo lento y se asocia a dolor abdominal de intensidad variable y distensión. La ascitis pancreática se asocia a pérdida de peso,

debilidad, anorexia y desnutrición severa. Las fístulas toracopancreáticas se asocian a tos, dificultad para la espiración, dolor torácico, sibilancias, palpitations y disfagia.¹⁰

Las fístulas externas se asocian con el drenaje del líquido pancreático a través de la pared abdominal. Los pacientes se presentan con pérdida de peso secundario a malnutrición, síntomas de deshidratación secundario a la pérdida de líquido y electrolitos y fiebre secundaria a infección.⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de las fístulas pancreáticas debe ser sospechado en pacientes con historia de pancreatitis, trauma pancreático o cirugía, que presentan dolor abdominal, distensión, náusea, vómito, ascitis, derrame pleural o drenaje a través de la pared abdominal. El diagnóstico se establece con los hallazgos de amilasa elevada en el líquido colectado y la evidencia de disrupción del conducto pancreático por estudios de imagen.¹²

La tomografía abdominal inicialmente es útil para descartar otra causa de dolor abdominal. En un paciente con fístula pancreática, la tomografía mostrará colecciones de líquido libre en la cavidad y colecciones amuralladas con pared ya definida. Una TAC abdominal solo es diagnóstica de fístula pancreática si se realiza inmediatamente posterior a una CPRE, en donde se puede evidenciar el trayecto fistuloso.¹²

Los estudios de laboratorio son útiles cuando se puede realizar análisis del líquido. En pacientes con fístula externa se debe realizar recolección del líquido con posterior análisis. No existe un límite de amilasa en líquido, sin embargo, la presencia de un valor tres veces superior a la amilasa sérica normal confirma el diagnóstico.

En pacientes con ascitis se deberá realizar paracentesis y analizar en el líquido el diferencial de células contadas, tinción de Gram, cultivo, amilasa, proteínas totales y citología. La combinación de un gradiente de albúmina sérica/albúmina de ascitis menor a 1.1 g/dl, proteínas en líquido de ascitis >3 g/L y amilasa de ascitis mayor que la amilasa sérica sugiere la presencia de ascitis pancreática.¹³ La toracocentesis debe ser realizada en pacientes con derrame pleural y debe ser estudiada la amilasa en líquido pleural para tener un diagnóstico concluyente.¹⁰

Adicionalmente, una biometría hemática completa, electrolitos séricos, pruebas de función hepática con transaminasas y bilirrubinas, calcio sérico, amilasa, lipasa y albúmina deben ser analizadas en el estudio del dolor abdominal y como complemento de la fístula pancreática.¹³

Evaluación del conducto pancreático

La CPRE es el estudio de elección para el diagnóstico de fístulas pancreáticas si la colocación de prótesis pancreática está planeada. Los hallazgos por CPRE que sugieren la disrupción del conducto pancreático incluyen la extravasación del contraste aplicado en el ducto pancreático, la presencia de colecciones que se comunican directamente con el conducto pancreático, ascitis pancreática o la presencia de fístula pancreática.¹⁴

A diferencia de la tomografía computarizada o la resonancia magnética, la CPRE tiene la ventaja de demostrar el llenado y la extravasación en tiempo real, además de mayor sensibilidad y especificidad para visualizar la fuga del conducto pancreático comparado con la tomografía.^{12,15}

La resonancia magnética está indicada si existe sospecha de alguna complicación adyacente y si la CPRE no es realizada. La resonancia tiene la ventaja de ser un estudio no invasivo y puede guiar el manejo señalando la disrupción del conducto pancreático incluyendo aquellas que no se pueden visualizar por CPRE.^{16,17} La resonancia magnética permite la visualización del líquido intraductal y las fugas si una grande colección no se pueden identificar. Por lo tanto, se ha implementado el uso de secretina para la estimulación pancreática, lo cual mejora la sensibilidad y permite la observación de fugas colaterales.¹⁸

La fistulografía se reserva únicamente para determinar la comunicación externa de una fístula pancreática y siempre que ésta no pueda ser demostrada por resonancia magnética. Sin embargo, para las fistulas pancreáticas postoperatorias, la fistulografía se prefiere sobre la CPRE y la resonancia magnética en pacientes con drenajes percutáneos postoperatorios. No obstante, la fistulografía esta asociada al riesgo de infección de las colecciones per se.

RESECCIÓN PANCREÁTICA

La gran variedad de patología pancreáticas, tanto benignas como malignas, nos llevan a tratamientos radicales con la necesidad de realizar una resección del tejido pancreático afectado. Podemos dividir las resecciones pancreáticas en distales (cuerpo y cola) o de la cabeza del páncreas, tomando como límite anatómico la arteria y vena mesentérica superior. La resección de la cabeza del páncreas requiere resección del duodeno (pancreatoduodenectomía)

Resección de la cabeza

La resección de la cabeza del páncreas esta indicada principalmente para neoplasias, y requiere resección duodenal concomitante.

La pancreatoduodenectomía es un procedimiento complejo el cual conlleva un alto riesgo quirúrgico. Las menores tasas de morbimortalidad y mejores resultados postoperatorios se han observado en grandes centros de concentración oncológicos.¹⁹ En manos expertas, la media de tiempo para un procedimiento de Whipple es fue calculada en 5.5 horas, con un sangrado de 350 ml y una mortalidad menor a 4%.²⁰

Indicaciones de Resección de Cabeza de Páncreas

La indicación más común para la resección de la cabeza del páncreas es la presencia de un tumor maligno o premaligno del páncreas o de alguna estructura periampular (conducto biliar, ámpula o duodeno). Ciertas neoplasias pueden ser tratadas únicamente con resección local (enucleación) y algunas condiciones de etiología benigna pueden requerir también resección de la cabeza del páncreas.^{21,22}

Indicaciones específicas de la resección de la cabeza de páncreas incluyen las siguientes:

- Adenocarcinoma de páncreas
- Carcinoma del ámpula
- Adenoma del ámpula

- Tumores neuroendócrinos
- Colangiocarcinoma
- Neoplasias duodenales
- Trauma pancreato-duodenal
- Pancreatitis crónica

Evaluación Preoperatoria

Los pacientes con indicación de pancreatoduodenectomía frecuentemente tienen comorbilidades asociadas. Al tratarse de una cirugía electiva se debe tomar el tiempo para aminorar el riesgo quirúrgico y optimizar las condiciones del paciente.

Estado nutricional

La mayoría de los pacientes que se someterán a una resección de la cabeza del páncreas cursan con un cuadro de pérdida de peso, sin embargo, muchos de ellos continúan en adecuado estado nutricional para continuar con el procedimiento. Si la albúmina sérica es < 3 g/dl o si el procedimiento quirúrgico se tardará más de dos semanas, se debe prescribir apoyo nutricional.²³

Drenaje biliar

En pacientes que cursan con obstrucción de la vía biliar y un cuadro de ictericia se puede realizar drenaje de la vía biliar preoperatorio. Sin embargo, no existen resultados consistentes sobre el momento ideal para realizar el drenaje biliar. Muchos estudios hablan sobre el beneficio que se puede tener al realizar drenaje preoperatorio con la colocación de una endoprótesis endoscópica. Sin embargo, muchos otros estudios mencionan el drenaje de la vía biliar para el momento quirúrgico, siempre y cuando no se este cursando con un cuadro de colangitis, que las bilirrubinas no excedan >20 mg/dl y que la cieugía esté planeada dentro de las siguientes dos semanas. Estudios animales han demostrado el beneficio del drenaje biliar preoperatorio, sin embargo, estudios en humanos no han mostrado beneficio alguno. Se han realizado múltiples estudios aleatorizados en pacientes con ictericia maligna con tumor potencialmente resecable en los cuales uno menciona beneficio del drenaje biliar preoperatorio,²⁴ cinco no mencionan beneficio alguno²⁵⁻²⁹ y tres muestran un daño potencial.^{25,26,30}

En una revisión antigua de Cochrane se ha concluido que los pacientes con stent tienen significativamente menos complicaciones postoperatorias pero mortalidad postoperatoria similar.³¹

Meta-análisis más recientes y con una mayor recolección de datos de pacientes con cáncer de páncreas no mostraron diferencia significativa en cuanto a mortalidad, sin embargo, la morbilidad severa fue mucho mayor en pacientes sometidos a drenaje biliar preoperatorio.³²

Cuando se ha decidido realizar drenaje preoperatorio con la colocación de stent se recomienda que sea endoprótesis de plástico > 10 Fr, ya que las endoprótesis metálicas causan mayor reacción inflamatoria con mayor dificultad para removerlas durante el procedimiento quirúrgico.³³

Estudios de imagen

Los pacientes que serán sometidos a cirugía de resección de cabeza de páncreas deben completar protocolo preoperatorio con estudios de imagen. Obligatoriamente se debe tener tomografía computarizada con cortes de 1-2 mm en fase arterial y venosa con el fin de valorar la resecabilidad del tumor. En este estudio se debe valorar igualmente la vascularidad, anomalías en cuanto a la anatomía vascular de la arteria hepática e igualmente los criterios de resecabilidad tomando en cuenta la invasión a distancia y linfática.³⁴

Principios Quirúrgicos

Valoración de resecabilidad

Siempre que se va a realizar una resección de la cabeza de páncreas se debe realizar una previa exploración quirúrgica. Metástasis hepáticas de pequeño tamaño o peritoneales deben ser localizadas al momento de la exploración quirúrgica. Éste tipo de metástasis se puede localizar del 8 al 15% de los casos. Si al momento de realizar la exploración quirúrgica se encuentra enfermedad irresecable, se debe realizar algún procedimiento paliativo para la alimentación (gastroyeyuno anastomosis) y derivación de la vía biliar paliativa en caso de no contar con stent colocado previamente.³⁵

Linfadenectomía

Se debe realizar linfadenectomía de los ganglios linfáticos que se encuentran en la cabeza y cuello del páncreas, incluyendo aquellos que discurren a través del conducto biliar común, de la arteria hepática común, de la vena porta, pilóricos posteriores y pancreatoduodenales anteriores, aquellos que se encuentran alrededor de la vena mesentérica superior y lateral derechos de la arteria mesentérica superior. Se debe evaluar un mínimo de 12 ganglios para poder catalogar un estadio N0.³⁶

Colocación de drenajes

La colocación de drenajes hacia el lecho pancreático sigue siendo una práctica común en las resecciones pancreáticas. La razón de dejar un drenaje posterior a una pancreatoduodenectomía es mantener controlado el gasto externo de una fuga pancreática. El drenaje inadecuado de una fuga puede conducir a un absceso peripancreático.³⁷⁻³⁸

Sin embargo, el uso de drenajes intraabdominales posterior a una pancreatoduodenectomía sigue siendo controversial. En varios estudios observacionales³⁹⁻⁴³ y dos estudios aleatorizados^{44,45} no se encontró beneficio en la colocación de drenajes.

Pancreatoduodenectomía

El procedimiento estándar al momento para tumor en la cabeza del páncreas es la pancreatoduodenectomía. A lo largo de la historia se ha ido modificando la técnica quirúrgica con involucro de la resección del píloro o resección gástrica subtotal con la finalidad de mejorar los resultados postoperatorios y disminuir la morbilidad. Diferentes estudios han demostrado que la movilidad y mortalidad, así como la supervivencia a largo plazo, no se han visto afectadas por el uso de técnicas preservadoras de píloro.⁴⁶

La pancreatoduodenectomía convencional (Procedimiento de Whipple) involucra la resección de la cabeza del páncreas, duodeno, primeros 15 cm del yeyuno, vía biliar común

con vesícula biliar y gastrectomía parcial. La pancreatoduodenectomía preservadora de píloro, es una cirugía menos radical ya que se conserva el antro gástrico, píloro y los primeros 3 a 4 cm del duodeno. Este procedimiento mejora la incidencia postoperatoria de síndrome de dumping y reflujo biliar con gastritis biliar. Se han comparado ambos procedimientos en múltiples estudios, sin embargo los resultados no son concluyentes.⁴⁷⁻⁴⁹

El manejo de la reconstrucción pancreática hacia el tránsito intestinal puede ser con de dos maneras, pancreaticoyeyuno anastomosis o pancreatogastro anastomosis. Los resultados en ambas anastomosis son similares aunque un estudio se ha mostrado aumento del sangrado postoperatorio en las pancreatogastroanastomosis.⁵⁰

Para la reconstrucción, en la pancreaticoyeyuno anastomosis existen dos métodos para realizarla. Uno en el cual se comunica directamente el conducto pancreático hacia la mucosa intestinal y otro en el cual se invagina el páncreas a la mucosa intestinal.⁵¹ El método de la anastomosis no ha mostrado resultados significativos en cuanto al aumento de la morbi mortalidad y se ha seleccionado de elección la experiencia que tenga el cirujano.⁵¹

La colocación de un stent al ducto pancreático previo a la reconstrucción ha mostrado una disminución en la aparición de fístulas pancreáticas postoperatorias en diversos estudios sin embargo, no han sido estadísticamente significativas.⁵² En otro estudio se mostro la reducción de gravedad de la fístula en pacientes en los cuales se utilizó un stent previo a la anastomosis.⁵³

El uso de adhesivos de fibrina en la anastomosis no ha mostrado un beneficio claro en la reducción de fístulas pancreáticas.⁵⁴

Morbilidad y mortalidad perioperatoria

Mortalidad

La mortalidad de una pancreatoduodenectomía se ha mencionado en altos niveles. Sin embargo, en estudios actuales se ha visto que en manos expertas la tasa de mortalidad puede ser menor al 4% con el 20 al 30% de supervivencia a 5 años en pacientes con resección completa.⁵⁵

Fístulas pancreáticas

Las fístulas pancreáticas postoperatorias clínicamente significativas ocurren en aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes. Sin embargo, en diversos estudios se ha reportado hasta del 22%.^{56,57} Las fístulas pancreáticas postoperatorias conducen a sepsis y hemorragia si no se tratan adecuadamente. Estas complicaciones se asocian a un aumento de la mortalidad en un 20 al 40%, aumento del tiempo de estancia hospitalaria y gastos hospitalarios.⁵⁶

El riesgo de fístula pancreática postoperatoria (FPP) se encuentra incrementado con diversos factores tales como índice de masa corporal (IMC) elevado, comorbilidades perioperatorias como ictericia y la anatomía del páncreas (consistencia y características del conducto). Otros factores se han incluido, como el gasto del drenaje con amilasa > 4000

U/L al día 1 de postoperado, sangrado transoperatorio abundante y tiempo quirúrgico prolongado.^{56,57}

Fístula biliar

La fístula biliar tiene un impacto menor en el pronóstico y evolución del paciente. Ésta puede ocurrir hasta en un 3% y al contar con un drenaje con gasto biliar únicamente debería permanecer el drenaje hasta que el gasto biliar disminuya.⁵⁸

Resección del cuerpo y cola del páncreas

Una amplia variedad de patologías pancreáticas, tanto benignas como malignas, pueden ser indicación de resección pancreática a la izquierda de la arteria y vena mesentérica superior. La pancreatectomía distal conlleva alrededor del 25% de las resecciones pancreáticas. La indicación principal se ha visto asociada a resección de alguna patología maligna (84%), sin embargo, este manejo se ha indicado también para otros padecimientos tales como pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos y trauma.⁵⁹

Principios quirúrgicos

Cuando se realiza resección distal o central del páncreas secundario a una patología maligna, se debe realizar inicialmente la estadificación quirúrgica para minimizar los casos aparentemente resecables que únicamente son irreseables al momento de la laparotomía.³⁵

Cuando se realiza pancreatectomía distal, muchas veces se debe llevar a cabo esplenectomía, principalmente en padecimiento malignos ya que conlleva a una amplia linfadenectomía asociada.³⁶ La pancreatectomía distal preservadora de bazo se puede realizar en tumores neuroendócrinos pequeños y lesiones quísticas premalignas. Sin embargo, muchas veces no es técnicamente posible y se debe llevar a cabo esplenectomía por seguridad quirúrgica.⁶⁰

El corte y cierre pancreático se puede llevar a cabo con diferentes técnicas. La técnica a elegir se basa en las características del páncreas y la experiencia del cirujano que realiza el procedimiento. Algunos estudios han reportado disminución de la fuga pancreática con cierre mecánico.⁶¹

En cuanto a la morbilidad, no se ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al manejo del cierre pancreático y la asociación con fístula pancreática postoperatoria.⁶² Sin embargo, en algunos estudios se demostró diferencia en el grado de fístula postoperatoria significativo en relación con el tipo de cierre realizado.⁶³

Colocación de drenajes

A pesar de que la colocación de drenajes en el lecho pancreático posterior a una resección distal permanece siendo una práctica común, la indicación de colocarlos sigue estando mal definida.³⁸

En un estudio aleatorizado y multicéntrico no se mostró diferencia en cuanto al grado de fístula pancreática postoperatoria ni disminución de la mortalidad en la colocación de drenajes.⁶⁴ Otro estudio retrospectivo mostró un aumento en la incidencia de fístula

pancreática pero con diferencia significativa en una disminución de la severidad de la fístula asociada a la colocación de drenajes (<0.001).⁶⁵

Morbilidad y mortalidad perioperatoria

La tasa de mortalidad perioperatoria en resección distal va del 0.8% al 5%, sin embargo, la mortalidad asociada a resecciones más agresivas se puede elevar hasta en un 13%.⁶⁶

Las complicaciones de la pancreatometomía distal son comunes y ocurren hasta en el 40% de los pacientes y están relacionadas principalmente a la fuga pancreática y sus secuelas.^{67,68}

Fístula pancreática postoperatoria

La incidencia reportada de fístula pancreática postoperatoria en pacientes sometidos a pancreatometomía distal va del 0 al 64%.⁶⁹

Sin embargo, el desarrollo de una fístula pancreática postoperatoria puede depender más de los factores de riesgo del paciente per sé, más que en la técnica quirúrgica. En un estudio multicéntrico retrospectivo en el cual se describen en los resultados un 15% de pacientes que desarrollaron fístula pancreática postoperatoria posterior a pancreatometomía distal, se obtuvo con significancia estadística factores de riesgo independientes al procedimiento tales como la edad del paciente, obesidad, hipoalbuminemia, y la patología del paciente.^{69,70} En contraste, el tipo de sutura, el tipo de resección y de cierre y el uso de material de fibrina no tuvo impacto significativo en relación con las fístulas.⁶⁵

ÍNDICE PRONÓSTICO NUTRICIONAL

El Prognostic Nutritional Index (PNI) propuesto por Onodera, et al, es un índice calculado con base en la albúmina sérica de un paciente y la cuenta total periférica de los linfocitos. Es un parámetro que se ha utilizado en diferentes estudios para determinar el estado nutricional e inflamatorio de pacientes potencialmente quirúrgicos.

EL uso del PNI se ha validado en diferentes tipos de cáncer y ha sido calificada para clasificar el riesgo postoperatorio en términos de complicaciones y mortalidad en cirugías del tracto gastrointestinal. En estudios recientes igualmente, ha sido utilizado para patologías de etiología benigna como enfermedad inflamatoria intestinal.⁷¹

Diferentes estudios han demostrado la validez del PNI como una variable independiente para el aumento de la morbimortalidad postoperatoria.⁷¹

El índice pronóstico nutricional se calcula con la siguiente fórmula:

$$[10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)}] + (0.005 \times \text{Linfocitos totales})$$

En un estudio retrospectivo se evaluó el PNI como un factor predictor de infección de sitio quirúrgico y fístulas gastrointestinales en aquellos pacientes que conllevaban resección intestinal. Como punto de corte del PNI se utilizó 44.5 obteniendo diferencia significativa en

aquellos con un índice mayor como un factor protector para infección del sitio quirúrgico ($p < 0.001$).⁷¹

En otro estudio retrospectivo realizado en China, se analizó la utilidad del PNI en pacientes con adenocarcinoma de colon los cuales se sometieron a manejo quirúrgico. Dentro de sus resultados se reportó como cifra de corte del PNI 45, aquellos pacientes con < 45 de PNI tuvieron mayor predisposición de histologías más agresivas, tumores avanzados, metástasis linfáticas y un estadio clínico más avanzado, con una supervivencia global menor a 5 años que los del grupo > 45 de PNI.⁷²

Igualmente en España, se realizó un estudio observacional, prospectivo y de cohortes en el cual se analizaron pacientes con cáncer colorectal y la relación del PNI y la morbilidad postoperatoria. Se concluyó que el PNI funciona como un factor independiente para complicaciones postoperatorias incluyendo la fuga anastomótica y las infecciones postoperatorias, con diferencias estadísticamente significativa.⁷³

Se ha utilizado el PNI igualmente en estudios de pacientes sometidos a cirugía de páncreas principalmente pancreatoduodenectomía. En un estudio retrospectivo se analizó la relación entre las complicaciones postoperatorias de pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía y el PNI y los niveles séricos de albúmina únicamente. Dentro de los resultados se concluyó que un PNI < 40.5 al día 3 postoperatorio fue un factor independiente asociado con morbilidad postoperatoria grave que requirió manejo diferente al habitual con una $p = 0.05$. Igualmente en otro estudio realizado en Japón en pacientes sometidos a una pancreatoduodenectomía se analizó la relación entre el PNI y el IMC como predictores de fístula pancreática. En sus resultados mencionan que a mayor sea el índice entre el PNI y IMC es proporcional con el aumento de fístulas pancreáticas postoperatorias, teniendo como una variable independiente de dicha complicación.^{74,75}

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es una referencia nacional en México para cirugía de páncreas. Como se mencionó previamente, las fistulas pancreáticas en países primermundistas son padecimientos relativamente frecuentes posterior a una resección pancreática debido a múltiples factores de riesgo independientes al tipo de resección quirúrgica.

En un estudio realizado previamente en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se realizó un análisis de la morbimortalidad asociada a pancreatoduodenectomía en pacientes con cáncer de páncreas y tumores periampulares, se reportó la fístula pancreática como la complicación más frecuente (23.9%) en su población. La prevalencia de fístula pancreática en hospitales de tercer nivel en México sigue siendo muy superior en comparación con países, lo que implica mayor estancia hospitalaria y aumento de la mortalidad a consecuencia de complicaciones de la hospitalización prolongada, y no a la cirugía per se. Todo lo anterior se refleja en el aumento en los costos para el sistema de salud en general.

De ahí que, es importante contar con un índice válido que permita conocer y mejorar el estado preoperatorio de los pacientes para obtener mejores resultados postoperatorios. El contar con un punto de corte del índice nutricional pronóstico (PNI) adaptado a la población mexicana sometida a cirugía de páncreas, permitirá mejorar el pronóstico de pacientes sometidos a resección pancreática, elevar la sobrevida de estos pacientes, disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y a su vez los costos que ocasionan estos pacientes para el sistema de salud en general.

OBJETIVO GENERAL

Analizar si existe relación entre el índice nutricional pronóstico y fístula pancreática postoperatoria en resección pancreática realizada en el Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar estado nutricional preoperatorio y postoperatorio en pacientes con cirugía de páncreas utilizando el PNI.
- Relacionar el PNI con la ocurrencia de fístula pancreática
- Relacionar índice nutricional pronóstico con estancia hospitalaria
- Relacionar índice nutricional pronóstico con reintervención quirúrgica
- Relacionar índice nutricional pronóstico con mortalidad postoperatoria

HIPÓTESIS

NO APLICA

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes comparativo, observacional, retrospectivo y longitudinal.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes sometidos a resección pancreática de cualquier tipo indicada por padecimientos benignos y malignos.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Serie de pacientes consecutivos que fueron operados de resección pancreática por diagnóstico de enfermedades benignas o malignas en el HECMNSXXI, y que desarrollaron fístula pancreática.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años de edad, con expediente clínico completo, que cuenten con diagnóstico de fístula pancreática confirmado por determinación de amilasa en el drenaje tres veces por arriba del límite sérico normal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con sospecha clínica de fístula pancreática sin confirmación bioquímica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con historia de fístula pancreática antes de la cirugía, expedientes incompletos

RECURSOS MATERIALES

- Servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI
- Archivo clínico con expedientes de los pacientes sometidos a resecciones pancreáticas
- Laboratorio clínico del HE CMN SXXI

RECURSOS HUMANOS

- Cirujanos generales con capacitación en resecciones pancreáticas.
- Residente de cuarto año de cirugía general

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se tomarán en cuenta todos aquellos pacientes sometidos a resección pancreática en el periodo de Enero 2015 a Diciembre del 2019 en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se analizará aquellos pacientes que como complicación postoperatoria presenten fístula pancreática y los que no la presenten, comparando en ambos la relación del PNG.

Se procede a realizar cálculo de la muestra z^2 a

z = Nivel de confianza buscada en distribución de Gauss (1.96)

p = Prevalencia esperada en la población (24%=0.24)

$q(1-p_0)$ = Diferencia que hay de prevalencia a la unidad (1-0.24=0.76)

d^2 =Error estadístico que se prevee tener (0.05)

$n=(z^2a)(p_0)(q_0)/d^2$

$n=(1.96)(0.24)(0.76)/0.05$

$n= 7.1$

$z^2= 50.4$

Con estimación de pérdida del 10% de la muestra se calcula un mínimo de 55 pacientes para que el estudio sea válido.

METODOLOGÍA

Se accederá a los archivos de gastrocirugía y se seleccionará a todos los pacientes sometidos a resecciones pancreáticas entre el 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019, para la realización de una base de datos que incluya las variables demográficas edad, sexo, talla y peso; variables clínicas como la presencia de fístula pancreática, tipo de cirugía, antecedente de pancreatitis, diabetes mellitus, tiempo quirúrgico, características del conducto pancreático y parénquima pancreático, tipo del cierre del muñón pancreático, el tiempo de hospitalización, albúmina sérica, leucocitos y índice nutricional pronóstico. Para estimar en dicha cohorte la incidencia de fístula pancreática. Se correlacionará la aparición de fístula pancreática con cada una de las variables demográficas y clínicas estudiadas y se establecerán asociaciones entre el índice nutricional pronóstico y la incidencia y gravedad de la fístula pancreática.

Los datos serán codificados en números arábigos para facilitar su manejo mediante el programa estadístico SPSS versión 25.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Servicio de Gastrocirugía del HECMNSXXI, IMSS

PRESUPUESTO

No aplica

VARIABLE DE DESENLACE

Desarrollo de fístula pancreática

- Con fístula pancreática
- Sin fístula pancreática

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Tabla No. 1

<u>Operacionalización de variables</u>				
Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo	Escala de Medición
Edad	Años cumplidos desde el día de su nacimiento hasta el día de la cirugía resectiva	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Numérica continua	Años, Meses
Género	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes	Nominal dicotómica	1: masculino 2: femenino
Talla	Medida en centímetros de cabeza a pies	Estatura de una persona	Numérica continua	Metros, centímetros
Peso	Fuerza gravitatoria que actúa sobre una	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo,	Numérica continua	Kilogramos

	persona medida en kilogramos	por acción de la gravedad		
Albumina sérica preoperatoria	Nivel de albúmina en la sangre previo a la cirugía en gramos sobre decilitros	Principal proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo	Numérica continua	g/dL
Leucocitos en el preoperatorio	Conteo total de células blancas en la sangre previo a la cirugía	Recuento sanguíneo de los glóbulos blancos medido en una muestra	Numérica continua	$\times 10^9/L$
PNI Calculado con la fórmula $[10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)}] + (0.005 \times \text{Linfocitos totales})$	Índice utilizado para medir el estado nutricional y proinflamatorio de una persona calculado con la albúmina sérica y el conteo total de los linfocitos	Índice calculado con base en la albúmina sérica de un paciente y la cuenta total periférica de los linfocitos que se ha utilizado en diferentes estudios para determinar el estado nutricional e inflamatorio de pacientes potencialmente quirúrgicos	Numérica continua	Unidades
Fistula pancreática	Salida de líquido a través de un drenaje > 50 ml en el cual el conteo de amilasa o lipasa sea arriba de 3 veces el valor sérico normal a partir del día 3 de postoperado	Fístula externa con un gasto del drenaje de cualquier cantidad con contenido de amilasa en el líquido de drenaje postoperatorio 3 veces arriba del valor sérico normal al día 3 o posterior de la cirugía. Puede ser: Fuga Bioquímica: aquellos pacientes con amilasa elevada pero sin manifestaciones clínicas ni signos o síntomas de infección local o sepsis. No existe desviación del manejo habitual postoperatorio y no requiere manejo específico con antibióticos, ni nutrición parenteral, ni el uso de análogos de la somatostatina. El drenaje puede	Nominal politómica	1: No 2: Tipo A (bioquímica) 3. Tipo B 4. Tipo C

		<p>permanecer por mas de 3 semanas y el paciente es nutrido por vía oral.</p> <p>Fístula tipo B: pacientes con manifestaciones clínicas relevantes y que requieren algún cambio en el manejo postoperatorio fuera de lo esperado, como manejo farmacológico (antibióticos, análogos de la somatostatina), nutrición parenteral o algún procedimiento de drenaje no quirúrgico.</p> <p>Fístula tipo C: Pacientes con clínica de sepsis o falla orgánica que requiere reintervención quirúrgica para control de la fístula y sus secuelas</p>		
Tipo de cirugía	Procedimiento quirúrgico de tipo resectivo el cual se ha llevado a cabo en el paciente estudiado	Resección del tejido pancreático afectado. Podemos dividir las resecciones pancreáticas en distales (cuerpo y cola) o de la cabeza del páncreas, tomando como límite anatómico la arteria y vena mesentérica superior. La resección de la cabeza del páncreas requiere resección del duodeno (pancreatoduodenectomía)	Nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Whipple 2. Resecciones de cuerpo o cola de páncreas sin esplenectomía 3. Resecciones de cuerpo o cola de páncreas con esplenectomía concomitante
Diagnóstico de pancreatitis crónica	Inflamación crónica del páncreas demostrada con estudios de imagen (calcificaciones) o insuficiencia	Enfermedad inflamatoria crónica del páncreas, con fibrosis del parénquima y pérdida de tejido funcional que	Nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1.Si 2.No

	pancreática (diabetes mellitus concomitante) con dolor crónico en el paciente estudiado previo al procedimiento quirúrgico	comporta en fases avanzadas insuficiencia exocrina y endocrina de la glándula		
Conducto pancreático dilatado (>3 mm)	Conducto de drenaje pancreático dilatado >3 mm al momento del procedimiento quirúrgico o previo comprobado con tomografía	Dilatación del conducto de Wirsung > a 3mm comprobada por imagen o al momento de algún procedimiento	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Diabetes Mellitus 2	Comorbilidad asociada comprobada con un aumento en la glucosa sérica en ayuno o consumo de hipoglucemiantes orales previo al procedimiento quirúrgico	Enfermedad inflamatoria crónica del páncreas, con fibrosis del parénquima y pérdida de tejido funcional que comporta en fases avanzadas insuficiencia exocrina y endocrina de la glándula	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Tiempo quirúrgico >5 horas	Procedimiento quirúrgico con duración mayor a 5 horas reportadas en el registro quirúrgico	Tiempo en el que se lleva a cabo un procedimiento quirúrgico, desde el momento que da inicio hasta la hora de término del procedimiento registrada por el personal de enfermería	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Cierre mecánico del muñón	Cierre del páncreas con engrapadora quirúrgica	Uso de engrapadoras quirúrgicas para la creación de una anastomosis o para el cierre de algún tejido sólido	Nominal dicotómica	1.Si 2.No
Tiempo de hospitalización	Tiempo que se mantiene el paciente hospitalizado desde su ingreso previo al procedimiento quirúrgico hasta su alta hospitalaria	Tiempo en el que se mantiene un individuo hospitalizado desde el momento de su ingreso hasta su egreso	Numérica discreta	Días

Cirugía para tratamiento de fistula	Intervención endoscópica o quirúrgica para manejo de la fistula pancreática en el mismo internamiento de la resección pancreática	Procedimiento terapéutico utilizado para el manejo de una complicación postoperatoria, pudiendo ser médico y conservador, endoscópico o quirúrgico	Nominal politómica	1. No 2. Si, por laparoscopia 3. Si, abierta. 4. CPRE
Estatus a la última consulta	Estado del paciente en referencia a su salud posterior al egreso hospitalario	Estado actual del individuo en estudio	Nominal politómica	1.Vivo sin enfermedad 2.Vivo con enfermedad 3.Muerto sin enfermedad 4.Muerto con enfermedad

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el programa estadístico SPSS 25 IMB se realizará estadística descriptiva (moda media y mediana) para caracterizar a la población en cuanto a su demografía.

Para establecer el riesgo de fistula pancreática en la población estudiada dado por cada factor de riesgo descrito individual, se realizará prueba de χ^2 o test de Fisher para las nominales de acuerdo a la población y muestra obtenida y se comparará contra la aparición o no de fistula pancreática. Igualmente para las variables numéricas se utilizará la prueba de t de student o U de Mann Whitney dependiendo si son paramétricas o no paramétricas. Posteriormente se realizará un análisis multivariado en el que se estratificará la fistula pancreática de acuerdo a la clasificación descrita en la operacionalización de variables. Debido a que el objetivo principal de este estudio será establecer un punto de corte del índice pronóstico nutricional con la incidencia de fistula pancreática, realizaremos un test de curva de ROC en el cual se tomará como punto de corte el valor con mayor sensibilidad y especificidad demostrado con índice de Youden y el resultado del análisis bajo la curva para determinar la exactitud diagnóstica de la asociación de un valor dado de PNI con el desarrollo de fistula pancreática.

Todos los datos serán graficados

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México. Se someterá a la aprobación del Comité de Investigación y Comité de Ética del CMN Siglo XXI IMSS.

Por tratarse de un estudio retrospectivo no se someterá a los participantes a intervención alguna, por lo que no se les expone a ningún riesgo económico, físico, químico, biológico. Los datos personales de los participantes serán manejados de forma anónima, en la más estricta confidencialidad, por lo que tampoco correrán ningún riesgo psicosocial, además no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

La realización de este estudio beneficiará a la población con diagnóstico de patología pancreática que requiera algún tipo de resección porque, con los resultados del mismo, se

identificarán los factores asociados al desarrollo de esta complicación para ofrecer la mejor estrategia de prevención y tamizaje.

Al tratarse de una investigación sin riesgo, el beneficio de colaborar ella es superior al riesgo.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo

FACTIBILIDAD

En el HECMNSXXI se realizan alrededor de 30 a 40 Resecciones pancreáticas al año, por lo que se cuenta con la suficiente población de estudio para obtener resultados confiables.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 se realizaron 111 resecciones pancreáticas en el HECMNSXXI, se encontraron expedientes completos de 64 pacientes, por lo que solo ellos fueron incluidos en el análisis, 29 mujeres y 35 hombres para una proporción mujer/hombre de 1.2:1.

En cuanto al tipo de cirugía, fueron realizados 39 procedimientos de Whipple, 12 pancreatectomías distales preservadoras de bazo y 13 pancreatectomías distales con esplenectomía. Los diagnósticos fueron de malignidad en 57 pacientes, mientras que en siete las cirugías fueron indicadas por padecimientos benignos, entre ellos pancreatitis crónica, nesidioblastosis y pseudoquiste pancreático (gráfica 1). Al investigar las morbilidades asociadas la DM2 fue la más prevalente, pues se presentó en el 20.3% de los sujetos estudiados.

Para el análisis del estado nutricional prequirúrgico se utilizó el índice nutricional pronóstico (PNI), como se explica arriba, encontrando un valor medio de 36.9 (DE 6.4, rango 22-55); para el cálculo del mismo se utilizó albúmina sérica, cuya media en la población fue de 3.6 g/dL (DE 0.6), leucocitos totales (media $7.9 \times 10^9/L$) y linfocitos totales (media $1.7 \times 10^9/L$).

Posteriormente fue calculado en el mismo parámetro en el tercer día del postoperatorio, obteniendo los siguientes parámetros: PNI medio 29.05 (DE 7.03, z^2 49.5), albúmina sérica media 2.9 (DE 0.7, z^2 0.4), media de linfocitos y totales $1.2 \times 10^9/L$, DE 0.6, z^2 0.36.

Factores de riesgo descritos como promotores del desarrollo de fistula pancreática también fueron estudiados, entre ellos pancreatitis crónica, que estuvo presente en para el 12.5% de los sujetos estudiados, conducto pancreático dilatado presente en el 28.1% y uso de engrapadoras en el 18.8% de los sujetos.

El tiempo quirúrgico fue analizado clasificándolo como menor o mayor o cinco horas, en el 71.9% de los pacientes la cirugía fue mayor a dicho punto de corte. La estancia intrahospitalaria media fue de 28.53 días (DE 28.3, z^2 803.77) con un rango de 2 a 208 días.

En la población estudiada se presentaron 34 fístulas pancreáticas, 19 fueron tipo A, 14 tipo B y 1 tipo C. En los sujetos que presentaron fístula el PNI medio preoperatorio fue de 36.6 (DE 6.02, z^2 36.3), y el PNI al tercer día fue de 29.02 (DE 7.08, z^2 50.2); En cuanto a factores relacionados con fístula pancreática en esta población 11.8% presentaron pancreatitis crónica, 38.2% tenían conducto pancreático dilatado, en 5.9% se utilizó engrapadora. En 26 pacientes la cirugía duró más de cinco horas y el tiempo de hospitalización promedio fue de 33.8 días, con un rango de 2 a 208 días. En relación al procedimiento realizado 14 fístulas tipo A se relacionaron con el procedimiento de Whipple y 5 en pancreatectomía distal. De las 14 fístulas tipo B reportadas, 8 se relacionaron a pancreatoduodenectomía y 6 en pancreatectomía distal. Solo se reportó una fístula pancreática tipo C y se relacionó con pancreatectomía distal.

Se analizó la asociación entre la ocurrencia de fístula pancreática y la presencia de DM 2 sin encontrar diferencias significativas entre el grupo con y sin fístula $p=0.8$, en el caso de las variables pancreatitis crónica, conducto pancreático dilatado, cierre mecánico del muñón y tiempo quirúrgico mayor a cinco horas los valores de p fueron 0.3, 0.6, 0.4 y 0.1 respectivamente.

Se tomó como punto de corte de estado nutricional un PNI >30 como indicativo de nutrición adecuada, se analizó entonces la asociación entre un valor menor de PNI y la ocurrencia de fístula pancreática en el preoperatorio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas $p=0.39$, y en el tercer día de postoperatorio 0.21.

Debido a que no existe un punto de corte de PNI estandarizado para predecir la ocurrencia de fístulas pancreáticas se hicieron curvas ROC para estimar dicho parámetro, encontrando el área de mayor sensibilidad y especificidad en el valor de 23 unidades de PNI, por debajo del mismo la incidencia de fístula pancreática aumenta significativamente. (Gráfico 2, tabla 1)

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: PNI

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.528	.074	.696	.383	.674

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

DISCUSIÓN

La resección pancreática en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es una cirugía relativamente constante con una frecuencia de 111 procedimientos realizados en 5 años, de los cuales obtuvimos la información completa de 64 pacientes, mismos que fueron incluidos en este estudio.

La mayoría de las resecciones pancreáticas que se llevan a cabo en el HECMNSXXI son secundarias a padecimientos de etiología maligna, lo cual concuerda con lo descrito por Duffy et al y Ryder et al ^{21,22} en sus estudios publicados sobre resección pancreática relacionada con adenocarcinoma. En nuestra población el adenocarcinoma del ampulla de Vater fue la principal indicación para realizar pancreatoduodenectomía, seguido por el adenocarcinoma de páncreas y con menor frecuencia la indicación por adenocarcinoma de duodeno o un tumor del estroma gastrointestinal.

En cuanto a pancreatomectomías distales, la principal indicación observada en nuestro estudio fue el diagnóstico de neoplasia quística de páncreas, seguido por tumores neuroendócrinos del páncreas y con menor frecuencia padecimientos benignos como pancreatitis crónica y nesidioblastosis, similar a lo reportado por Goh et al en su estudio en donde menciona una frecuencia de pancreatomectomía distal del 24% secundario a diagnóstico de malignidad y con menor frecuencia padecimientos benignos. ⁵⁹

En nuestros resultados se observa una alta incidencia de fístula pancreática la cual se encontró en más del 50% de los pacientes estudiados en comparación con el 13% reportado en la literatura mundial y el 23.9% reportado en un centro oncológico en México. Sin embargo, también en los estudios reportados a nivel mundial, se ha descrito hasta una frecuencia que varía del 5 al 29% dependiendo del centro donde se realice este tipo de procedimientos. ^{5,6} De tal forma que en nuestro Centro Médico la incidencia de fístula pancreática excede el límite reportado en diferentes estudios a nivel mundial.

En cuanto a fístula pancreática en nuestros pacientes estudiados relacionada con el tipo de procedimiento quirúrgico observamos una incidencia de 34% en pacientes operados de pancreatoduodenectomía y 18% en aquellos que se realizó resección distal del páncreas en relación con los estudios reportados por Yeo CJ et al en los cuales se reporta una

incidencia de fístula pancreática del 13% para procedimiento de Whipple y 13% para pancreatectomía distal.⁶ La fístula pancreática tipo A ocurrió con mayor frecuencia (29%) en nuestra población estudiada, seguida por la tipo B (21%) y en mínima incidencia la tipo C. En los estudios publicados se menciona una incidencia de fístula postoperatoria clínicamente significativa del 5 al 10%, sin embargo, se ha llegado a presentar hasta en un 22% en pancreatoduodenectomías^{56,57} y hasta en un 64% en pancreatectomías distales⁶⁹ por la incidencia de fístulas clínicamente significativas en nuestro hospital es similar a la reportada en la literatura mundial.

El estado nutricional de los pacientes ha sido ya expuesto como un factor de mejor pronóstico en pacientes que serán sometidos a cualquier tipo de resección pancreática, por lo cual se ha reportado que una albúmina preoperatoria mayor a 3 g/dl es lo ideal para ingresar a pacientes a este tipo de procedimientos.²³ En nuestra muestra estudiada los pacientes ingresaron a su procedimiento quirúrgico en un estado de adecuada nutrición, calculado con una albúmina media de 3.6 g/dl secundario a la adecuada preparación de estos pacientes con algún tipo de nutrición complementaria previa al procedimiento. Sin embargo, posterior al procedimiento quirúrgico obtuvimos un descenso de la albúmina con una media a las 72 hrs de 2.9 g/dl secundario a la respuesta metabólica al trauma en cada paciente.

El PNI se ha descrito como un factor predictor de comorbilidades, entre ellas la fístula o dehiscencia de anastomosis en diversos estudios para diferente tipo de resección, tanto de colon, estómago e incluso páncreas.^{72,73,74} Al ser el objetivo principal en nuestro estudio, analizamos la relación del PNI con la ocurrencia de fístula pancreática en el postoperatorio de pacientes sometidos a resección. En nuestros resultados obtuvimos un valor medio de PNI preoperatorio de 36 y no tuvo una relación estadísticamente significativa ($p=0.34$) con la aparición de fístula pancreática postoperatoria.

En otro estudio publicado, se relaciona el mismo PNI calculado a las 72 horas de postoperatorio con un punto de corte de 40, el cual disminuye de manera significativa secundario al descenso de albúmina postquirúrgico.⁷⁵ De igual forma, en nuestro estudio calculamos el PNI a las 72 horas de postoperatorio en nuestros pacientes, obteniendo un valor medio de 29, el cual no mostro tener una relación estadísticamente significativa ($p=0.21$) en nuestra población de estudio.

Al analizar mediante la curva COR el PNI para conocer el valor de mayor sensibilidad y especificidad cercano a realizar fístula pancreática, obtuvimos como resultado un índice por debajo de 23, con un área debajo de la curva de 0.52, lo cual nos habla sobre una probabilidad del 50% de que aquellos pacientes con un índice <23 podrán desarrollar fístula pancreática postoperatoria. De tal manera que en este estudio el PNI no mostro ser de utilidad para predicción de fístula pancreática y unicamente mantenemos que la mejor forma de prevenir este tipo de complicación en pacientes sometidos a resección pancreática es con la adecuada preparación nutricional de los pacientes previo a sus procedimientos.

Otros factores de riesgo fueron analizados, dentro de los cuales podemos mencionar el conducto pancreático dilatado, sin diferencia entre los grupos estadísticamente significativa, el tiempo quirúrgico igualmente sin mostrar diferencia estadísticamente significativa y el uso de engrapadoras al momento de la cirugía. En las pancreatectomías distales en número de resecciones con engrapadora presento menor incidencia de fístula pancreática que aquellos en los que se realizó un cierre manual, sin embargo, los resultados no mostraron significancia estadística en este estudio, en comparación con los estudios reportados por

Yeo CJ et al y Ban et al, en los cuales si se mostro una diferencia significativa con estos factores.^{7, 8}

CONCLUSIÓN

El PNI es un índice que se ha utilizado como predictor de complicaciones en diferentes cirugías principalmente de colon, sin embargo, en nuestra población no mostro tener relación con la ocurrencia de fístula pancreática postoperatoria.

Igualmente el estado nutricional de los pacientes varía mucho posterior a un procedimiento quirúrgico de gran impacto como la resección pancreática y pudiera estar relacionado de alguna manera con el desarrollo de complicaciones como la fístula pancreática, sin embargo, el PNI no actua como una variable independiente para el desarrollo de fístula pancreática en nuestra población.

Se necesita realizar más estudios para determinar los factores relacionados directamente con complicaciones en población mexicana, con una muestra mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Pancreatic fistula: definition and current problems. Butturini G, Daskalaki D, Molinari E, Scopelliti F, Casarotto A, Bassi C J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008;15(3):247
2. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Fistula Definition Surgery. 2005;138(1):8.
3. Risk Factors and Mitigation Strategies for Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy: Analysis of 2026 Resections From the International, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. Ecker BL, McMillan MT, Allegrini V, Bassi C, Beane JD, Beckman RM, Behrman SW, Dickson EJ, Callery MP, Christein JD, Drebin JA, Hollis RH, House MG, Jamieson NB, Javed AA, Kent TS, Kluger MD, Kowalsky SJ, Maggino L, Malleo G, Valero V 3rd, Velu LKP, Watkins AA, Wolfgang CL, Zureikat AH, Vollmer CM Jr Ann Surg. 2019;269(1):143.
4. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) Surgery. 2017;161(3):584. Epub 2016 Dec 28.
5. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P Dig Surg. 2004;21(1):54.
6. Surgical treatment of pancreatic fistula. Alexakis N, Sutton R, Neoptolemos JP Dig Surg. 2004;21(4):262.
7. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA. Ann Surg. 2000;232(3):419.
8. Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retrospective analysis of 388 patients. Ban D, Shimada K, Konishi M, Saiura A, Hashimoto M, Uesaka K. World J Surg. 2012 Aug;36(8):1866-73.
9. Internal pancreatic fistulas with pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions: recognition and management. Kaman L, Behera A, Singh R, Kataria RN ANZ J Surg. 2001;71(4):221.
10. Thoracopancreatic fistula: clinical and imaging findings. Fulcher AS, Capps GW, Turner MA. J Comput Assist Tomogr. 1999;23(2):181.
11. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM, Conklin DE, Lukens FJ, Martin RF, Landes A, Benz B. Gastrointest Endosc. 2008;67(4):673. Epub 2007 Dec 3.
12. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreatic trauma. Barkin JS, Ferstenberg RM, Panullo W, Manten HD, Davis RC Jr. Gastrointest Endosc. 1988;34(2):102.
13. Amylase level in drains after pancreatoduodenectomy as a predictor of clinically significant pancreatic fistula. Ceroni M, Galindo J, Guerra JF, Salinas J, Martínez J, Jarufe N. Pancreas. 2014 Apr;43(3):462-4.
14. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management. Devière J, Bueso H, Baize M, Azar C, Love J, Moreno E, Cremer M. Gastrointest Endosc. 1995;42(5):445.
15. Diagnosis and initial management of blunt pancreatic trauma: guidelines from a multiinstitutional review. Bradley EL 3rd, Young PR Jr, Chang MC, Allen JE, Baker CC, Meredith W, Reed L, Thomason M. Ann Surg. 1998;227(6):861.
16. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) in the assessment of pancreatic duct trauma and its sequelae: preliminary findings. Fulcher AS, Turner MA, Yelon JA, McClain LC, Broderick T, Ivatury RR, Sugerman HJ. J Trauma. 2000;48(6):1001.
17. Traumatic disruption of the pancreatic duct: diagnosis with MR pancreatography. Soto JA, Alvarez O, Múnera F, Yepes NL, Sepúlveda ME, Pérez JM. AJR Am J Roentgenol. 2001;176(1):175.
18. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. Cappelliez O, Delhay M, Devière J, Le Moine O, Metens T, Nicaise N, Cremer M, Stryuven J, Matos C. Radiology. 2000;215(2):358.
19. Hospital volume and late survival after cancer surgery. Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, Stukel TA. Ann Surg. 2007;245(5):777-83. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Ann Surg. 2005;242(4):540.
20. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. Ann Surg. 2006;244(1):10.

21. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. Duffy JP, Hines OJ, Liu JH, Ko CY, Cortina G, Isacoff WH, Nguyen H, Leonardi M, Tompkins RK, Reber HA. *Arch Surg.* 2003;138(9):941.
22. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, Gloor B, Reber HA. *Arch Surg.* 2000;135(9):1070.
23. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, ESPEN. *Clin Nutr.* 2009;28(4):378.
24. Preoperative percutaneous transhepatic internal drainage in obstructive jaundice: a randomized, controlled trial examining renal function. Smith RC, Pooley M, George CR, Faithful GR. *Surgery.* 1985;97(6):641.
25. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, Mann LL, Deutsch LS, Longmire WP Jr. *Ann Surg.* 1985;201(5):545.
26. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. *Br J Surg.* 1994;81(8):1195.
27. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, Bowley NB, Allison DJ, Blumgart LH. *Br J Surg.* 1984;71(5):371.
28. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, Girdwood AH, Fataar S, Harries-Jones R, Kernoff L, Marks In. *Lancet.* 1982;2(8304):896.
29. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. *Ann Surg.* 2010;252(5):840.
30. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. *N Engl J Med.* 2010;362(2):129.
31. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stenting in patients with pancreaticobiliary malignancy, prior to surgery. Mumtaz K, Hamid S, Jafri W. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.
32. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. *Br J Surg.* 2013 Nov;100(12):1589-96.
33. Self-expanding metal stents for biliary drainage in patients with resectable pancreatic cancer: single-center experience with 79 cases. Singal AK, Ross WA, Guturu P, Varadhachary GR, Javle M, Jagannathan SR, Raju RP, Fleming JB, Raju GS, Kuo YF, Lee JH. *Dig Dis Sci.* 2011 Dec;56(12):3678-84. Epub 2011 Jul 13.
34. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1727.
35. Incidence and risk factors for abdominal occult metastatic disease in patients with pancreatic adenocarcinoma. Gemezetzis G, Groot VP, Blair AB, Ding D, Thakker SS, Fishman EK, Cameron JL, Makary MA, Weiss MJ, Wolfgang CL, He J. *J Surg Oncol.* 2018;118(8):1277. Epub 2018 Oct 31.
36. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, Sekeris EG, Maggard MA, Hines OJ, Reber HA, Ko CY. *Arch Surg.* 2007;142(8):767.
37. Perioperative management in distal pancreatectomy: results of a survey in 23 European participating centres of the DISPACT trial and a review of literature. Bruns H, Rahbari NN, Löffler T, Diener MK, Seiler CM, Glanemann M, Butturini G, Schuhmacher C, Rossion I, Büchler MW, Junghans T, DISPACT Trial group. *Trials.* 2009;10:58. Epub 2009 Jul 26.
38. Intra-abdominal drainage after pancreatic resection: a review of the evidence. Kaminsky PM, Mezhir JJ. *J Surg Res.* 2013;184(2):925. Epub 2013 Jun 19.
39. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C Jr, Strasberg SM, Schulick RD. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1736.
40. Is intra-abdominal drainage necessary after pancreaticoduodenectomy? Heslin MJ, Harrison LE, Brooks AD, Hochwald SN, Coit DG, Brennan MF. *J Gastrointest Surg.* 1998 Jul;2(4):373-8.
41. Pancreatic resection without routine intra-abdominal drainage. Fisher WE, Hodges SE, Silberfein EJ, Artinyan A, Ahern CH, Jo E, Brunicaudi FC. *HPB (Oxford).* 2011 Jul;13(7):503-10.
42. Operative drainage following pancreatic resection: analysis of 1122 patients resected over 5 years at a single institution. Correa-Gallego C, Brennan MF, D'angelica M, Fong Y, Dematteo RP, Kingham TP, Jarnagin WR, Allen PJ. *Ann Surg.* 2013 Dec;258(6):1051-8.
43. Is it time to abandon routine operative drain use? A single institution assessment of 709 consecutive pancreaticoduodenectomies. Mehta VV, Fisher SB, Maithel SK, Sarmiento JM, Staley CA, Kooby DA. *J Am Coll Surg.* 2013 Apr;216(4):635-42; discussion 642-4.
44. Prospective randomized clinical trial of the value of intra-abdominal drainage after pancreatic resection. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N, Brennan MF. *Ann Surg.* 2001;234(4):487.
45. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707) Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, Rossion I, Bruckner T, Bärbel Werner , Pridöhl O, Radulova-Mauersberger O, Lauer H, Knebel P, Ulrich A, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. *Ann Surg.* 2016 Sep;264(3):528-37.
46. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, Diener MK. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2.
47. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmieß B, Uhl W, Friess H, Büchler MW. *Br J Surg.* 2005;92(5):547.
48. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H. *Ann Surg.* 2004;240(5):738.
49. Prospective randomized study to evaluate quality of life after partial pancreateoduodenectomy according to Whipple versus pylorus preserving pancreateoduodenectomy according to Longmire-Traverso for periampullary carcinoma. Bloechle C, Broering DC, Latuske C, et al. *Dtsch Gesellschaft Chir.* 1999; Suppl-1:661.
50. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECONstruction After PANcreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 0000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. 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 W, Heckner 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. *Ann Surg.* 2016;263(3):440.
51. Duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy is a safe anastomosis following pancreaticoduodenectomy. Payne RF, Pain JA. *Br J Surg.* 2006 Jan;93(1):73-7 // Dunking pancreaticojejunostomy versus duct-to-mucosa anastomosis. Kennedy EP, Yeo CJ. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 Nov;18(6):769-74.
52. Stents for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. Dong Z, Xu J, Wang Z, Petrov MS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016.

53. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. 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. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(9):1280.
54. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. Lillemoen KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(7):766.
55. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. Balcom JH 4th, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. *Arch Surg.* 2001;136(4):391.
56. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. Lai EC, Lau SH, Lau WY. *Arch Surg.* 2009;144(11):1074.
57. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. *Am J Surg.* 1994;168(4):295.
58. Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. Malgras B, Duron S, Gaujoux S, Dokmak S, Aussilhou B, Rebours V, Palazzo M, Belghiti J, Sauvanet A. *HPB (Oxford).* 2016;18(4):367. Epub 2016 Jan 29.
59. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, Chow PK, Soo KC, Wong WK, Ooi LL. *Arch Surg.* 2008;143(10):956.
60. Distal pancreatectomy with preservation of the spleen. Warshaw AL. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(6):808. Epub 2009 Oct 31.
61. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Büchler MW, Seiler CM. *Br J Surg.* 2005;92(5):539.
62. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzer S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Büchler MW. *Lancet.* 2011;377(9776):1514.
63. Use of Seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy. Yamamoto M, Hayashi MS, Nguyen NT, Nguyen TD, McCloud S, Imagawa DK. *Arch Surg.* 2009;144(10):894. //Absorbable mesh reinforcement of a stapled pancreatic transection line reduces the leak rate with distal pancreatectomy. Thaker RI, Matthews BD, Linehan DC, Strasberg SM, Eagon JC, Hawkins WG. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(1):59.
64. A Prospective Randomized Multicenter Trial of Distal Pancreatectomy With and Without Routine Intraperitoneal Drainage. Van Buren G 2nd, Bloomston M, Schmidt CR, Behrman SW, Zyromski NJ, Ball CG, Morgan KA, Hughes SJ, Karanicolas PJ, Allendorf JD, Vollmer CM Jr, Ly Q, Brown KM, Velanovich V, Winter JM, McElhany AL, Muscarella P 2nd, Schmidt CM, House MG, Dixon E, Dillhoff ME, Trevino JG, Hallett J, Coburn NSG, Nakeeb A, Behrns KE, Sasson AR, Ceppa EP, Abdel-Misih SRZ, Riall TS, Silberfein EJ, Ellison EC, Adams DB, Hsu C, Tran Cao HS, Mohammed S, Villafañe-Ferriol N, Barakat O, Massarweh NN, Chai C, Mendez-Reyes JE, Fang A, Jo E, Mo Q, Fisher WE. *Ann Surg.* 2017;266(3):421.
65. Risk Factors and Mitigation Strategies for Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy: Analysis of 2026 Resections From the International, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. Ecker BL, McMillan MT, Allegrini V, Bassi C, Beane JD, Beckman RM, Behrman SW, Dickson EJ, Callery MP, Christein JD, Drebin JA, Hollis RH, House MG, Jamieson NB, Javed AA, Kent TS, Kluger MD, Kowalsky SJ, Maggino L, Malleo G, Valero V 3rd, Velu LKP, Watkins AA, Wolfgang CL, Zureikat AH, Vollmer CM Jr. *Ann Surg.* 2019;269(1):143.
66. Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. Paye F, Micelli Lupinacci R, Bachellier P, Boher JM, Delperio JR, French Surgical Association (AFC). *Br J Surg.* 2015 Feb;102(3):229-36. Epub 2014 Dec 22.
67. Perioperative management in distal pancreatectomy: results of a survey in 23 European participating centres of the DISPACT trial and a review of literature. Bruns H, Rahbari NN, Löffler T, Diener MK, Seiler CM, Glanemann M, Butturini G, Schuhmacher C, Rossion I, Büchler MW, Junghans T, DISPACT Trial group. *Trials.* 2009;10:58. Epub 2009 Jul 26.
68. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Müller MW, Friess H, Büchler MW. *Ann Surg.* 2007;245(4):573
69. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, Chow PK, Soo KC, Wong WK, Ooi LL. *Arch Surg.* 2008;143(10):956.
70. Distal pancreatectomy for cancer: results in U.S. Department of Veterans Affairs hospitals, 1987-1991. Wade TP, Virgo KS, Johnson FE. *Pancreas.* 1995;11(4):341.
71. Preoperative prognostical nutritional index predicts postoperative surgical site infections in gastrointestinal fistula patients undergoing bowel resections. Quiongyuan H. *Et al. Medicine (2016)* 95:27
72. Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. Jian-hui C, Iskandar E, Cai S, Chen C, Wu H, Xu J, He Y. *Tumor Biol (2016)* 37; 3277-3283
73. El Prognostic Nutritional Index predice la morbilidad postoperatoria tras cirugía curativa de cáncer colorectal. Bailón-Cuadrado M. *Et al. Cir Esp* 2019; 97 (2): 71-80
74. Correlation of serum albumin and prognostic nutritional index with outcomes following pancreatoduodenectomy. Rungsakuljij N, Tangtawee P, Suragul W, Muangkaew P, Mingphruedhi S, Aeeso S. *World J Clin Cases* 2019 7 (1); 28-38
75. Preoperative body mass index-to-prognostic nutritional index ratio predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. Sato N, Tamura T, Minagawa N, Hirata K. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* 2016; 5 (3): 256-262