



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

**MEDICIÓN DE LA FIBROSIS DEL PÁNCREAS POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA COMO
FACTOR PRONÓSTICO PREDICTIVO DE FÍSTULA PANCREÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A
PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE EN CMN SIGLO XXI HOSPITAL ESPECIALIDADES**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA:

DRA. ANA KAREN GARCÍA ÁVILA

Médico Residente de Cuarto año de Cirugía General

TUTOR PRINCIPAL:

DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDAZ

**Cirujano General, Médico adscrito al
Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS**

CO – TUTOR:

DR. LUIS ENRIQUE GARCÍA RÍOS

**Cirujano Oncólogo, Médico adscrito al
Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS.**

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 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.

**MEDICIÓN DE LA FIBROSIS DEL PÁNCREAS POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA COMO
FACTOR PRONÓSTICO PREDICTIVO DE FÍSTULA PANCREÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A
PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE EN CMN SIGLO XXI HOSPITAL ESPECIALIDADES**

AUTORIZACIONES



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 Cirugía General
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



Dr. José Luis Martínez Ordaz
Médico Especialista y Jefe de investigación adscrito al Servicio de Cirugía General
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
Asesor Tesis



Dr. Luis Enrique García Ríos
Médico Especialista adscrito al Servicio de Sarcomas
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
Asesor Tesis



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



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 Lunes, 20 de enero de 2020

Dr. José Luis Martínez Ordaz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MEDICIÓN DE LA FIBROSIS DEL PÁNCREAS POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA COMO FACTOR PRONÓSTICO PREDICTIVO DE FÍSTULA PANCREÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE EN CMN SIGLO XXI HOSPITAL ESPECIALIDADES** 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-006

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

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, José Juan García Dorantes, quién es mi ejemplo a seguir y gran apoyo en cada momento ahora y siempre. Me enseñó a conseguir mis metas y aventar la piedra lo más lejos posible.

A mi madre Aida Ávila Pérez por estar detrás de mi a cada paso y enseñarme con firmeza y amor las responsabilidades de la vida y el estudio.

A mis hermanos, Ivann Adrián García Ávila y Fernando García Ávila quienes indirectamente han estado en cada paso de mi camino.

A mi pareja Luis Enrique García Ríos quién me inspiro y apoyo tanto en la realización de este trabajo como en mi crecimiento personal, te agradezco la paciencia y el amor.

A mi asesor Dr. José Luis Martínez quien tuvo la paciencia de explicarme en este proceso.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO	3
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
5. JUSTIFICACIÓN	12
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
7. HIPÓTESIS	13
8. OBJETIVOS	
5. 1 OBJETIVO GENERAL	14
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
9. PACIENTES Y MÉTODOS	
6.1 GRUPO DE ESTUDIO	15
6.2 TIPO DE MUESTREO	15
6.3 DESCRIPCIÓN OPERATIVA	15 -16
10. DISEÑO DEL ESTUDIO	16
11. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
11.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	17
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
13. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	19-23
14. CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
15. RESULTADOS	25-28
16. TABLAS Y GRÁFICAS	29-35
17. DISCUSIÓN	36-39
18. CONCLUSION	40
19. BIBLIOGRAFÍA	41-44
20. ANEXOS	45-48

1. RESUMEN

Medición de la fibrosis del páncreas por tomografía axial computada como factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple en CMN siglo XXI Hospital Especialidades

Martínez Ordaz José Luis¹, García Ríos Luis Enrique², García Ávila Ana Karen³

Introducción. La fístula pancreática post operatoria (FPPO) es una causa importante de morbilidad y mortalidad posterior a la resección pancreática, ocurre en el 13 a 14% de los pacientes. La predicción temprana de esta complicación potencialmente letal podría permitir una monitorización estrecha en aquellos pacientes con alto riesgo de presentarla y con ellos prevenir complicaciones post operatorias severas. **Objetivo.** Identificar la fibrosis del páncreas por tomografía axial computada como factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple en CMN siglo XXI Hospital Especialidades. **Material y métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo, que evaluó pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía (PD) en el Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Especialidades entre enero del 2017 y enero del 2019 que tuvieron disponible tomografía axial computada (TC) de tres fases, preoperatoria así como cortes histológicos del margen de resección pancreática. Se obtuvieron secciones de los márgenes de resección pancreática teñidas con hematoxilina-eosina y fueron evaluadas bajo un microscopio de luz para determinar el contenido de células acinares, colágena y grasa. Se realizó un análisis inferencial con entre los parámetros de realce de TC en la fase simple (FNC), venosa portal venosa (FPV) e índice a nivel de cola de páncreas FPV/FNV, la presencia de FPPO y el score celular. **Resultados.** Tras el análisis del grupo de FPPO (n=16) y grupo sin FPPO (n=14), fueron analizadas las curvas de características operativas del receptor (AUROC) con hallazgos de buena capacidad de rendimiento para los valores de la prueba densidad de la cola de páncreas FNC (AUROC 0.754; IC 95% 0.577-0.932; p=0.018). Encontramos resultados regulares para el análisis AUROC de la densidad de cola de páncreas en FPV (AUROC 0.625; IC 95% 0.422-0.828; p=0.244) y, pobres resultados para el índice FPV/FNC pobres resultados tras el análisis ROC (AUROC 0.426; IC 95% 0.216-0.636; p=0.493). El coeficiente de correlación de mayor rendimiento entre las densidades radiológicas del parénquima de la cola del páncreas y los scores celular fue el observado para el score colágeno y la densidad de cola de páncreas en FPV (R de Pearson=-.488, p=0.006).

Conclusiones. El análisis ROC de las determinaciones tomográficas de las densidades radiológicas del parénquima en la cola de páncreas reportó buena capacidad de rendimiento para los valores de la prueba densidad de la cola de páncreas FNC, mas no así para la densidad de la cola de páncreas en FVP e índice FPV/FNC.

Palabras clave: Fístula pancreática, fibrosis pancreática, procedimiento de Whipple, pancreatoduodenectomía.

¹ Cirujano General del CMN Siglo XXI, Hospital de Especialidades.

² Cirujano Oncólogo del CMN SXXI Hospital de Oncología

³ Médico Residente de tercer año del CMN Siglo XXI, Hospital de Especialidades.

DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFNO UNIVERSIDAD FACULTAD ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	GARCÍA ÁVILA ANA KAREN 5516564480 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA CIRUGÍA GENERAL 517225101 anakaren_gosh@hotmail.com.mx
DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL CO – TUTOR	DR. JOSE LUIS MARTÍNEZ ORDAZ Médico especialista de Cirugía General Jefe de investigación Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono:5554516656 E-mail:jlmo1968@hotmail.com.mx DR. LUIS ENRIQUE GARCÍA RÍOS Médico especialista de Cirugía General Médico subespecialista en Cirugía Oncológica Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono:5530595626 E-mail:trivento24@hotmail.com.mx
DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO No DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	Medición de la fibrosis del páncreas por tomografía axial computada como factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple en CMN siglo XXI Hospital Especialidades 49 P 2021 R-2020-3601-006

2. INTRODUCCIÓN

La fístula pancreática (FP) se caracteriza por una fuga de líquido pancreático como resultado de la interrupción de los conductos pancreáticos. La interrupción de los conductos pancreáticos puede ocurrir después de una pancreatitis aguda o crónica, resección pancreática o trauma. Una FP se define como una conexión anormal entre el páncreas y los órganos, estructuras o espacios adyacentes o distantes.

La pancreaticoduodenectomía (PD) es un procedimiento quirúrgico complejo de alto riesgo. Las tasas de mortalidad operatoria más bajas y el mejor resultado a largo plazo se han demostrado en centros de alto volumen (1,2) La indicación más común para la resección de la cabeza del páncreas es la presencia de una neoplasia maligna o premaligna del páncreas o una de las otras estructuras periampulares (conducto biliar, ampolla o duodeno) (4-6).

Según el Grupo de estudio internacional para la fístula pancreática (ISGPF), una fístula pancreática post operatoria (FPPO) se define como una fístula externa con una salida de drenaje de cualquier volumen medible después del día 3 postoperatorio con un nivel de amilasa mayor que tres veces el límite superior del valor sérico normal. En 2016, el ISGPF actualizó la definición para requerir adicionalmente una condición clínica relevante.

3. MARCO TEÓRICO

La pancreaticoduodenectomía (PD) es un procedimiento quirúrgico complejo de alto riesgo. Las tasas de mortalidad operatoria más bajas y el mejor resultado a largo plazo se han demostrado en centros de alto volumen (1, 2). En manos experimentadas, el tiempo operatorio promedio para el procedimiento de Whipple es de 5.5 horas, con una pérdida de sangre promedio de 350 ml y una mortalidad de menos del 4 %. (3) La indicación más común para la resección de la cabeza del páncreas es la presencia de una neoplasia maligna o premaligna del páncreas o una de las otras estructuras periampulares (conducto biliar, ampolla o duodeno) (4-6).

Las indicaciones específicas para la resección de la cabeza pancreática incluyen:

- Adenocarcinoma pancreático
- Carcinoma ampular
- Adenoma ampular
- Tumores neuroendocrinos
- Colangiocarcinoma
- Neoplasia duodenal
- Lesión combinada pancreática / duodenal
- Pancreatitis crónica

El procedimiento convencional, PD versus modificado para el cáncer de páncreas dentro de la cabeza o el proceso uncinado del páncreas es la pancreaticoduodenectomía. Las modificaciones de la pancreaticoduodenectomía convencional, (procedimiento de Whipple) se han desarrollado para intentar mejorar los resultados o minimizar la morbilidad asociada con la operación. Estos incluyen la pancreaticoduodenectomía preservadora del píloro (Traverso Longmire) y la pancreaticoduodenectomía subtotal conservadora del estómago. La PD convencional (Whipple), implica la extirpación de la cabeza pancreática, el duodeno, los primeros 15 cm del yeyuno, el conducto biliar común y la vesícula biliar y una gastrectomía parcial.

La pancreaticoduodenectomía se realiza de manera ordenada, generalmente en la siguiente secuencia: El abdomen se evalúa para la enfermedad metastásica, se movilizan el duodeno y la cabeza del páncreas, y se aísla la vena mesentérica superior, el estómago y el resto del duodeno se movilizan y se determina la extensión proximal de la resección, las estructuras de la porta hepatis se esqueletizan, se retira la vesícula biliar y se transecta el conducto hepático común, el yeyuno proximal se moviliza y secciona, se transecta también el cuello del páncreas, se separa y ligan las afluentes de la vena mesentérica superior, la vena porta y la arteria mesentérica superior, la reconstrucción gastrointestinal se logra al drenar el muñón pancreático y el conducto hepático común y restaurar la continuidad gastrointestinal proximal y distal.

La preservación del píloro es una operación menos radical que se realiza cada vez más en todo el

mundo (Traverso Longmire). El procedimiento preserva el antro gástrico, el píloro y los 3 a 4 cm proximales del duodeno. La preservación del píloro puede disminuir la incidencia de dumping postoperatorio y gastritis por reflujo biliar que puede ocurrir en algunos pacientes que se someten a una gastrectomía parcial (7 - 12).

Una fístula pancreática (FP) se caracteriza por una fuga de líquido pancreático como resultado de la interrupción de los conductos pancreáticos. La interrupción de los conductos pancreáticos puede ocurrir después de una pancreatitis aguda o crónica, resección pancreática o trauma. Una FP se define como una conexión anormal entre el páncreas y los órganos, estructuras o espacios adyacentes o distantes.

Las FP se clasifican como internas si el conducto pancreático se comunica con la cavidad peritoneal o pleural u otra víscera hueca y externa si el conducto pancreático se comunica con la piel. Los FP también pueden clasificarse según el proceso de la enfermedad subyacente y la causa inmediata predisponente (13).

Según el ISGPF, una FPPO se define como una fístula externa con una salida de drenaje de cualquier volumen medible después del día 3 postoperatorio con un nivel de amilasa mayor que tres veces el límite superior del valor sérico normal. En 2016, el ISGPF actualizó la definición para requerir adicionalmente una condición clínica relevante. Aquellos pacientes que no cumplen con estos criterios clínicos ahora tienen una fuga bioquímica y ya no se considera que tengan una verdadera FP. La clasificación y la clasificación de las FPPO son las siguientes:

- Grado A (Fuga bioquímica): pacientes con amilasa elevada, sin síntomas clínicos o signos de infección local o sepsis. No hay desviación de la vía postoperatoria normal y no requiere tratamiento específico como antibióticos, nutrición parenteral total o análogos de la somatostatina. Un drenaje operativo puede permanecer en su lugar hasta por tres semanas. El paciente recibe alimentación oral, permanece clínicamente estable y puede adherirse a un manejo de soporte.
- Grado B: los pacientes tienen una secuela clínica relevante que requiere un cambio en el manejo de la vía postoperatoria esperada, como el tratamiento farmacológico (por ejemplo, antibióticos, análogos de la somatostatina), nutrición parenteral o procedimientos de drenaje no quirúrgicos).
- Grado C: los pacientes tienen síntomas clínicos graves y signos de sepsis o insuficiencia orgánica, o requieren re operación para el control de la fístula y sus secuelas (14).

La incidencia de FP después de la resección pancreática varía de 5 a 29 por ciento, según la definición utilizada, el tipo de cirugía y la patología pancreática subyacente (15-21). En una revisión

retrospectiva, los FP se produjeron en 422 de 3268 (13 %) los pacientes después de la PD, en 80 de 617 (13 %) pacientes después de la pancreatectomía distal (16). La cirugía para la pancreatitis crónica tuvo una menor incidencia de FP en comparación con la cirugía para la pancreatitis necrotizante aguda (3 a 8 versus 15 a 76 %).

La resección parcial de un páncreas fibrótico se asocia con tasas de fístula más bajas en comparación con la resección de un páncreas normal o blando (0 a 5 frente a 20 a 25 %). La incidencia de fístula después de la resección de un páncreas con una consistencia intermedia es del 3 al 5 % (17).

El riesgo de FPPO varía según la patología y la textura pancreáticas subyacentes. Un remanente pancreático fibrótico en pacientes con pancreatitis crónica facilita la anastomosis pancreatoentérica, mientras que un parénquima pancreático blando y friable hace que la anastomosis sea difícil de realizar y se asocia con un mayor riesgo de FP. Los conductos pancreáticos no dilatados, pequeños (≤ 3 mm de diámetro) se asocian con un mayor riesgo de FP en comparación con aquellos con conductos dilatados. Otros factores de riesgo para las FP clínicamente significativos incluyen la presencia de diabetes mellitus, laparotomía previa, mayor tiempo de operación y cierre del muñón (22).

La FP resulta de una interrupción parcial del conducto pancreático. La interrupción del conducto pancreático conduce a una fuga de jugo pancreático, que forma una acumulación aguda de líquido. Si el líquido se acumula y la fuga persiste, se forma una corteza fibroinflamatoria alrededor de la colección, también llamada pseudoquiste. El líquido pancreático tiene un alto contenido de bicarbonato y proteínas, y en el caso de fístulas de alto gasto, la pérdida de líquido puede provocar acidosis metabólica, desnutrición y deshidratación.

La fuga persistente de jugo pancreático puede llevar al desarrollo de una fístula interna debido a la erosión espontánea en una víscera hueca vecina (colon, duodeno, estómago o esófago), comunicación con cavidades peritoneales o pleurales, o desarrollo de colecciones de líquido en el mediastino, epiplón menor, retroperitoneo o espacio perihepático, trombosis de la vena esplénica o porta o sangrado por pseudoaneurismas arteriales. Si la comunicación ocurre anteriormente en la cavidad peritoneal, produce ascitis pancreática. Una comunicación posterior puede rastrearse en la cavidad pleural o mediastino. Las fístulas toracopancreáticas se desarrollan a partir de la filtración de secreciones pancreáticas exocrinas cefálicas a través de las aberturas en el diafragma (21). También se han descrito fístulas pancreaticopleural, pancreaticobronquial, pancreaticomediastinal o pancreaticopericardial (23). Los catéteres colocados en forma percutánea para drenar las colecciones peripancreáticas pueden crear fístulas pancreatoentéricas debido a la erosión de la punta del catéter en el intestino y las FP externas desde el páncreas o la recolección de líquido peripancreático a la superficie de la piel.

En algunos casos, la ruptura del conducto pancreático puede ser completa, lo que puede causar el síndrome del conducto pancreático desconectado (DPDS, por sus siglas en inglés). DPDS se caracteriza por un corte del conducto pancreático principal durante la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) a pesar de la tomografía computarizada (TC) evidencie tejido pancreático viable distal al corte (24, 25). El DPDS ocurre más comúnmente en el cuello o cuerpo pancreático después de un episodio de pancreatitis aguda cuando hay necrosis de una porción del páncreas o después de un desbridamiento pancreático. Además de la formación de fístulas, el DPDS puede asociarse con colecciones de líquido pancreático y puede conducir al desarrollo de pancreatitis crónica y diabetes mellitus.

Las manifestaciones clínicas de las FP varían según el tamaño, localización y el sitio de comunicación de la FP (por ejemplo, cavidad peritoneal o pleural, otra víscera hueca o la piel).

- Fístulas internas: los pacientes con FP internas pueden ser asintomáticos. Los síntomas de una FP interna incluyen dolor abdominal vago, náuseas, vómitos, hábitos intestinales alterados y distensión abdominal. Los pacientes pueden tener fiebres, características de sepsis y hemorragia gastrointestinal con hematemesis, melena o hematoquecia.

La ascitis pancreática generalmente se desarrolla lentamente y se asocia con una intensidad variable de dolor abdominal y distensión. La ascitis puede estar asociada con pérdida de peso, anorexia, debilidad y desnutrición severa. Algunos pacientes tienen dificultad para respirar. Los hallazgos de la exploración física incluyen distensión abdominal y embotamiento del flanco. Un pseudoquiste grande puede ser palpable en la región epigástrica (23).

- Fístulas externas: las FP externas se asocian con el drenaje del líquido pancreático de una herida abdominal. Los pacientes pueden tener pérdida de peso debido a la desnutrición, síntomas de deshidratación debido a la pérdida de líquidos y electrolitos y/o fiebre debido a una infección. En el examen físico, el efluente del líquido pancreático puede ser visible desde una FP externa con excoriación de la piel alrededor del sitio de la fístula.

El diagnóstico de FP debe sospecharse en pacientes quienes posterior a la cirugía presente dolor abdominal, distensión, náuseas, vómitos, ascitis, derrame pleural o drenaje de una herida abdominal. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de altos niveles de amilasa en el líquido pancreático extravasado y la evidencia de una alteración del conducto en la obtención de imágenes del conducto pancreático.

Tomografía computarizada abdominal: una TC sirve principalmente para descartar otras causas de dolor abdominal. En pacientes con FP, una TC puede mostrar colecciones de líquido libre y amurallado en las cavidades abdominal y torácica y cambios de pancreatitis aguda o crónica. Sin embargo, una TC es un diagnóstico de FP solo si se realiza inmediatamente después de una

CPRE cuando puede mostrar una vía fistulosa (26).

Pruebas de laboratorio: en pacientes con FP externa, el efluente debe recogerse para el análisis cito químico. Aunque no hay un límite establecido, el nivel de amilasa del líquido pancreático es más de tres veces el de la amilasa sérica, lo que apoya el diagnóstico de FP.

En pacientes con ascitis, se debe realizar paracentesis diagnóstica. Se evalúa el recuento y diferencial de células de líquido ascítico, tinción de Gram, cultivo, amilasa, albúmina, proteína total y citología. La combinación de un gradiente de ascitis albúmina sérica por debajo de 1.1 g/dL, un nivel de proteína total >3 g/L y una amilasa ascítica mayor que la amilasa sérica sugiere una ascitis pancreática. A menudo, los niveles de amilasa fluida son 4000 unidades/L o más. En algunos casos, el recuento de linfocitos puede estar elevado debido a una infección concomitante del líquido ascítico (27).

Por su parte, la CPRE proporciona pruebas directas de la FP y es la prueba de elección si se planifica la colocación de un stent pancreático terapéutico. Los hallazgos que sugieren una alteración del conducto incluyen la extravasación de contraste durante la inyección del conducto pancreático, la presencia de colecciones de líquido que se comunican directamente con el conducto pancreático principal, la ascitis pancreática o la presencia de un FP.

A diferencia de la TC o la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPM), la CPRE tiene la capacidad de demostrar el contraste que llena los conductos pancreáticos y la extravasación en tiempo real. La CPRE también tiene una mayor sensibilidad y especificidad para la fuga del conducto pancreático en comparación con la TC. Sin embargo, la CPRE tiene la desventaja de requerir sedación y está asociada con riesgos de pancreatitis (26-29).

Fistulografía: en general, se reserva el uso de la fistulografía para determinar el sitio real de la comunicación interna de una FP externa solo si no es evidente en la CPRE / MRCP. Sin embargo, para la FP que se produce después de la resección pancreática, se prefiere la fistulografía sobre la CPRE y la CPM en pacientes con catéteres de drenaje pancreático operatorios o colocados percutáneamente. En tales casos, un fistulograma también puede delinear las acumulaciones de líquido asociadas y guiar el reposicionamiento de los catéteres para optimizar el drenaje. Sin embargo, la fistulografía se asocia con el riesgo de infección de las colecciones no drenadas.

El manejo de las FP depende de la presencia de síntomas, las características y la ubicación de la colección de líquido en la imagen y la presencia de complicaciones asociadas.

En ausencia de síntomas significativos o de necrosis pancreática infectada coexistente, el tratamiento inicial de las FP consiste en medidas de soporte, las cuales incluyen: Reducción de la estimulación pancreática al mantener a los pacientes sin alimentación por vía oral y uso de

alimentación nasoyeyunal para corregir la desnutrición. La nutrición enteral se asocia con una menor incidencia de infección, mayores tasas de cierre de la fístula a los 30 días y menor tiempo para el cierre de la fístula pancreática postoperatoria en comparación con la nutrición parenteral total (30, 31); corrección de líquidos y alteraciones electrolíticas; cuidado de la piel por excoriación; análogos de la somatostatina, como octreotide (100 microgramos por vía subcutánea tres veces al día, ya que pueden ser efectivas en la reducción del gasto de fístula, pero no en la tasa de cierre de la misma (32).

Con medidas de soporte, se ha reportado el cierre del 80 por ciento de las FP externas y del 50 al 65 por ciento de FP internas en el tiempo de cuatro a seis semanas (33).

Para los pacientes sintomáticos o con una acumulación de líquido persistente o en aumento en la imagen abdominal de seguimiento después de seis a ocho semanas de cuidados de soporte, se requiere una intervención adicional. Las opciones de manejo incluyen terapia endoscópica, drenaje percutáneo y cirugía. Antes de la intervención, se debe caracterizar mejor la FP con colangiopancreatografía por resonancia magnética potenciada con secretina (MRCP).

Terapia endoscópica: es el enfoque preferido para el manejo de la mayoría de las FP. El objetivo es promover el drenaje interno de las secreciones pancreáticas, reduciendo así el flujo a través del tracto de la fístula. Esto se logra típicamente mediante la colocación de un stent pancreático y/o esfinterotomía pancreática. En las series de casos, la terapia endoscópica para las fístulas pancreáticas se ha asociado con tasas de éxito del 85 al 100 por ciento (34-36).

Drenaje percutáneo: el drenaje percutáneo debe considerarse solo cuando el drenaje endoscópico y quirúrgico no es factible o ha fallado, ya que el drenaje percutáneo de una FP interna puede llevar al desarrollo de un FP externa en 5 a 10 por ciento de los casos (37).

Terapia quirúrgica: está indicada cuando el manejo endoscópico falla o es técnicamente inviable. El abordaje quirúrgico depende de la ubicación de la disrupción, el estado del remanente pancreático "corriente arriba" de la disrupción del conducto, la presencia de necrosis, trombosis vascular e intervenciones previas. En los pacientes con FP crónica, las opciones quirúrgicas incluyen drenaje entérico de un pseudoquiste asociado, descompresión ductal pancreática con una pancreatoyeyunostomía, resección pancreática parcial y fistulojejunosomía. Aunque hay datos limitados para guiar el momento de la intervención quirúrgica, se espera de tres a seis meses para el desarrollo de un tracto fibrótico. El drenaje entérico de las FP externas crónicas es generalmente efectivo, aunque puede estar asociado con recurrencia de la fístula, particularmente si se realiza una cistenterostomía (38). El tratamiento quirúrgico de las FP en pacientes que han fracasado en todos los demás tratamientos tiene una tasa de éxito de aproximadamente el 90 por ciento y una tasa de mortalidad asociada del 6 al 9% (33).

Actualmente no existen predictores confiables pre operatorios de FPPO. Existen tres estudios previos que han investigado las características de realce del páncreas en la TC pre operatoria para predecir el desarrollo de la fístula pancreáticas.

En el estudio de *Nahm B. C. et al*, se llegó a la conclusión que la densidad de la cola del páncreas en la TAC simple es un buen predictor de FPPO (AUROC 0.704, $p < 0.036$), y un corte de > 40 unidades Hounsfield predijo FPPO con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 73.4%. La relación de las densidades entre la fase venosa portal y la simple en la cola del páncreas también demostró ser buen predictor de FPPO (AUROC 0.712, $P = 0.030$) y un corte de < 2.29 predijo FPPO con una sensibilidad del 70.9% y una especificidad del 80%. Se encontró correlación entre la densidad en TAC simple en cola de páncreas con la densidad de las células acinares del margen de resección pancreática y predice el desarrollo de FPPO después de PD.

En el estudio de Hashimoto Y. et al quien utilizó la TAC de dos fases para la valoración de fibrosis pancreática y falla anastomótica (FAP) posterior a PD, se demostró que el grupo con falla anastomótica presento un mayor realce en la fase pancreática y lavado en la fase hepática de la TC, mientras que en el grupo sin falla anastomótica demostró una patrón de realce retardado. El grado de fibrosis pancreática y la relación L/E fueron significativamente menores para el grupo de FAP que para el grupo sin FAP (0.86 ± 0.14 frente a 1.09 ± 0.24 ; $p < 0.0001$ y 21.0 ± 17.9 frente a 40.4 ± 29.8 ; $p < 0.0001$); menos pacientes con FAP mostraron un patrón histológico atrófico (14% frente a 39%; $p = 0.046$). La relación L/E se correlacionó positivamente con la fibrosis pancreática. La fibrosis pancreática y la relación L/E aumentaron con el tamaño del conducto ($p < 0.001$), la presencia de diabetes ($p < 0.05$) y la evaluación de la firmeza del páncreas por parte del cirujano ($p < 0.001$). En los análisis multivariados, la relación L/E y el índice de masa corporal fueron predictores significativos para el desarrollo de un FAP clínicamente relevante; un aumento de 0.1 U de la relación L/E disminuyó las probabilidades de un PAF en un 54%. El patrón de realce en la TC pancreática puede evaluar con precisión la fibrosis pancreática y es una herramienta poderosa para predecir el riesgo de desarrollar un PAF clínicamente relevante después de la PD.

Por último en el estudio de *Kang JH et al.*, predicción de la FP después de la PD por TC dinámica preoperatoria y niveles de elastasa fecal-, el valor medio de realce en la fase de equilibrio fue significativamente mayor ($p = 0,001$) en los pacientes sin FP ($n = 107$; $2.26 \pm 3,63$) que en los pacientes con FP ($n = 39$; 1.04 ± 0.51); en los análisis de regresión logística, fue un predictor significativo para el desarrollo de FP [odds ratio (OR) = 0.243, $p = 0.002$]. La media de los niveles de elastasa fecal preoperatoria 1 fue mayor (OR = 1.003, $p = 0.034$) en los pacientes con FP que en otros pacientes, pero no hubo diferencias significativas en las áreas bajo la curva entre los valores de predicción de cocientes de aumento de la TC y elastasa-1 fecal combinada y las relaciones de aumento de la TC sola ($p = 0.897$, $p = 0.917$) en el análisis de la curva ROC. El análisis reveló que la proporción de realce de la TC fue un predictor más poderoso de FP que los niveles de elastasa-1 fecal.

Se ha investigado si la textura del páncreas es un factor potencial para la incidencia de FPPO. Un páncreas blando hace la realización de la anastomosis del páncreas al intestino más complicada ya que hace más fácil la posibilidad de desgarro de la línea de sutura del tejido pancreático. Sin embargo investigaciones recientes son controversiales en cuanto a si un páncreas firme puede disminuir o si un páncreas blando puede incrementar la incidencia de FPPO. La controversia no es sorprendente ya que no hay criterios consensuados para evaluar cuantitativamente la textura pancreática, y cuando se evalúa subjetivamente por cada operador, los resultados pueden diferir en las percepciones de suavidad y dureza. Además, el límite para definir un páncreas blando o firme tampoco está claro. Se ha intentado utilizar las modalidades de imagen preoperatoria (TC o RM) para evaluar la textura del páncreas. Sin embargo, las modalidades de imagen solo reflejan indirectamente la textura del páncreas y pueden verse afectadas por muchos factores.

La suavidad o dureza de la textura pancreática está determinada por la composición del parénquima pancreático, que está influenciado por el equilibrio del tejido fibroso y graso. Por lo tanto, el análisis patológico de la microestructura pancreática es el método más preciso para evaluar la textura pancreática.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El procedimiento de Whipple (pancreatoduodenectomía) representa la única opción curativa para la mayoría de los tumores que se presentan en la región periampular y en la cabeza de páncreas. No obstante, a pesar de la reducción de la mortalidad y morbilidad de 20-40% en centros de concentración (2-5%) , la fístula pancreática es aún el talón de Aquiles del procedimiento.

En diversos estudios se han establecido múltiples factores que se han encontrado asociados a la aparición de fístula pancreática, sin embargo, son pocos los estudios que han analizado una asociación pre operatoria para el mejor manejo de esta patología.

En México son pocos los centros hospitalarios con la calificación de alto volumen (más de 20 cirugías de Whipple por año) donde se pueda estudiar de manera adecuada los factores que se asocian a la fístula pancreática.

En nuestro estudio proponemos un método sencillo para establecer un valor preoperatorio con el objeto de predecir la aparición de fístula pancreática postoperatoria de manera preoperatoria en un centro de referencia de tercer nivel y de alto volumen.

5. JUSTIFICACIÓN

Hasta nuestros días la fístula pancreática posoperatoria sigue siendo un desafío en el manejo posoperatorio. Aumenta la angustia del paciente, prolonga la hospitalización y aumenta el costo de la atención médica.

El procedimiento de Whipple (pancreatoduodenectomía) representa la única opción curativa para la mayoría de los tumores que se presentan en la región periampular y en la cabeza de páncreas . La mortalidad asociado a la pancreato dudenectomía ha disminuido a menos del 5% debido a mayores avances en el majeo post operatorio así como en las técnicas quirúrgicas. Sin embargo, la morbilidad aún permanece elevada, con un rango de 30 a 50%, y es en la mayoría de los casos, relacionada con la ocurrencia de fístula pancreática post operatoria resultando en un mayor tiempo de estancia intra hospitalaria, costos para el cuidado de la salud y mortalidad perioperatoria.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Identificar la fibrosis del páncreas por tomografía axial computada sirve factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple?

7. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA:

La fibrosis del páncreas por tomografía axial computada sirve factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple

HIPÓTESIS ALTERNA:

La fibrosis del páncreas por tomografía axial computada no sirve como factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple

8. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Identificar la fibrosis del páncreas por tomografía axial computada como factor pronóstico predictivo de fístula pancreática en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple en CMN SIGLO XXI Hospital Especialidades

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la correlación entre la densidad preoperatoria del páncreas en TC trifásica y el desarrollo de fistula pancreática postoperatoria.
2. Determinar la correlación entre el score histopatológico de los márgenes de resección y el desarrollo de fistula pancreática postoperatoria.
3. Analizar la correlación entre la densidad preoperatoria del páncreas en TC trifásica y el score histopatológico de los márgenes de resección en pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en CMN Siglo XXI.

9. PACIENTES Y MÉTODOS

9.1 GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes admitidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de enero del 2017 al 01 de enero del 2019 sometidos a pancreatoduodenectomía con confirmación por Tomografía Axial Computada con protocolo multiplanar con sección de corte de márgenes pancreáticos.

9.2 TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico, intencional. Se tomaron en cuenta todos los pacientes admitidos en enero del 2017 al 01 de enero del 2019 sometidos a pancreatoduodenectomía que cumplieron con los criterios de inclusión.

9.3 DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Recolección de datos Clínicos

Se realizó la recolección de datos clínicos a través de la base de datos Institucional y revisión del expediente clínico. Estos datos incluyeron datos demográficos, características pre operatorias, diagnóstico histopatológico, complicaciones post operatorias y el desarrollo de fístula pancreática post operatoria en una hoja de datos establecida (Anexo -2).

Las fístulas pancreáticas se clasificaron como grado A (fuga bioquímica), grado B o grado C. Se realizaron dos grupos, aquellos que desarrollaron fístula pancreática incluyendo aquellas A, B y C (grupo FPPO) y aquellos que no desarrollaron FPPO.

Recolección datos Radiológicos

Se determinó en las imágenes de TC realizadas de manera preoperatoria; las unidades Hounsfield de realce de la cola de páncreas en fase simple y contrastada portal o tardía empleando el programa Webservex del Departamento de Imagenología del CMNSXXI H. Especialidades, acotando la medición de las unidades Hounsfield con la herramienta de medición de densidad en un área de 15mm² localizada en la cola de páncreas en una área que corresponde al parénquima pancreático evitando el conducto pancreático principal así como las estructuras extra pancreáticas.

Se calcularon a nivel de cola de páncreas: densidad no contrastada (NC) y densidad fase portal-venosa (PV); la relación entre la densidad portal venosa y no contrastada (PV/NC) (Anexo - 3).

Recolección de datos Histopatológicos

Se obtuvieron las laminillas de las secciones de los márgenes de resección pancreática embebidos en parafina y teñidos con hematoxilina y eosina. Cada laminilla se valoró bajo un microscopio de luz para evaluar la fibrosis pancreática. Se obtuvieron secciones de los márgenes de resección pancreática teñidas con hematoxilina-eosina y fueron evaluadas bajo un microscopio de luz para determinar el contenido de células acinares, colágena y grasa como una proporción del área de superficie total de tejido examinado. A cada paciente se le dio un score acinar, de colágeno y de grasa cuya suma de los tres scores fue de 100%. Los cortes se evaluarón por un patólogo adscrito al Departamento de Patología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI quien desconoció los resultados clínicos (Anexo - 4).

10. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo.

11 CRITERIOS DE SELECCIÓN

11.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años que hayan sido sometidos a procedimiento de pancreatoduodenectomía debido a patología de cabeza de páncreas o de ámpula de Váter tratados en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI en el periodo que comprende del 01 de enero del 2017 al 01 de enero del 2019.

Pacientes sin evidencia de metástasis por estudio de imagen al momento del diagnóstico.

Pacientes con expediente clínico completo (registro médico, estudios de tomografía axial computada en fase simple y contrastada, síntomas y signos de presentación, duración, tratamiento quirúrgico, cortes marginales del tumor embebidos en bloques de parafina o laminillas con tinción de eosina y hematoxilina con reporte de histopatología).

11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expediente clínico incompleto y/o con falta de confirmación del diagnóstico histológico o material de histopatología disponible por parte del Departamento de Patología y/o que no cuenten con los estudios de imagen por Tomografía Axial Computada de tres fases previa al procedimiento quirúrgico.

11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Al no ser un estudio prospectivo no se aplican criterios de eliminación

12. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó una muestra estimada 48 pacientes en el grupo de FPPO, tomando como base a la proporción descrita por *Nahm et al*, en base a una incidencia del 13%, mediante la fórmula para estimar la proporción en población infinita, con un valor $Z\alpha$ de 95% y precisión del 5%, obteniendo una población esperada con pérdidas del 10% de casos.

$$N = \frac{Z\alpha^2 pq}{\delta^2}$$

En donde:

N = es el número de sujetos necesarios en la muestra.

$Z\alpha$ = es el valor z correspondiente al riesgo α (95%).

p = es la proporción esperada es del 13%

q = es el valor que se obtiene de $1-p$

δ = es la precisión deseada en este caso es de 10%.

$$\begin{aligned} q &= 1 - 0.13 = 0.87 \\ n &= [(1.96)^2 (0.13) (0.87)] / (.10)^2 \\ n &= [(3.8416) (0.1131)] / .01 \\ n &= 0.4344 / .01 \\ n &= 43.44 \end{aligned}$$

Se calculó un estimado ajustado a las pérdidas de 48 unidades de estudio, sin embargo, se obtuvo una muestra total de 34 unidades disponibles (70.8% de poder estadístico).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon variables continuas en dos grupos usando el análisis U Mann de Whitney. La fuerza de correlación entre las variables continuas se analizó mediante R de Pearson de forma bidireccional.

Se calculó el área bajo la curva ROC (AUROC) para evaluar la capacidad de las variables radiológicas de predecir el desarrollo de FPPO. Un AUROC >0.6 con un valor de p de < 0.05 denotó un estudio con una buena y significativa capacidad predictiva.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 24 en español.

13. VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
FÍSTULA PANCREÁTICA POSTOPERATORIA	Comunicación anormal entre el sistema ductal pancreático y otra superficie epitelial, con una salida de drenaje de cualquier volumen medible después del día 3 postoperatorio con un nivel de amilasa mayor a tres veces el límite superior del valor sérico normal.	Salida de drenaje de cualquier volumen medible después del día 3 postoperatorio con un nivel de amilasa mayor que tres veces el límite superior del valor sérico normal	Grado A, B o C A: elevación de amilasa, sin síntomas clínicos o signos de infección local o sepsis. B: secuela clínica relevante que requiere un cambio en el manejo de la vía postoperatoria esperada C: síntomas clínicos graves y signos de sepsis o insuficiencia orgánica, que requieren reoperación para el control de la fístula y sus secuelas.	Cualitativa

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO VARIABLE
RELACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL MARGEN DE RESECCIÓN	Proporción de células acinares, de colágena y de tejido graso que se encuentra en los márgenes de resección pancreática.	Score Acinar: Proporción de las células acinares en el corte del margen quirúrgico del cuello pancreático Score de	0 - 100%	Cuantitativa

		<p>Colágena: Proporción del contenido de colágena en el corte del margen quirúrgico del cuello pancreático</p> <p>Score Grasa: Proporción de infiltración grasa en el corte del margen quirúrgico del cuello pancreático</p>		
FIBROSIS DEL PÁNCREAS MEDIDO EN TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA	La densidad radiológica del parénquima pancreático	Medición de la densidad radiológica del parénquima pancreático en la cola de páncreas en fase simple ,contrastada y portal o tardía en un área de 15mm ² evitando el conducto pancreático principal así como las estructuras extra pancreáticas.	Unidades Hounsfield (-1000 a + 1000)	Cuantitativa

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO VARIABLE
EDAD	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro.	Años cumplidos al momento del estudio	No. de años	Cuantitativa
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las	Género del paciente	Mujer / Hombre	Cualitativo

	plantas.			
IMC	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Índice Bajo peso: <18.5 Normal: 18.5 - 24.99 Sobrepeso: > 25.00 Obesidad:> 30.00	Cuantitativo
ASA	Riesgo anestésico de acuerdo al estado físico del paciente según La Sociedad Americana de Anestesia	Evaluación de riesgo anestésico	I, II, III, IV, V I: Paciente saludable. II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida V: Enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.	Cuantitativo
DIABETES MELLITUS	Enfermedad caracterizada por hiperglicemia y resistencia a la insulina, así como una alteración en la secreción de insulina.	Enfermedad caracterizada por hiperglicemia y resistencia a la insulina, así como una alteración en la secreción de insulina.	Si / No Si: glucosa en estudio bioquímico ≥ 126 mg/dL, antecedente de tratamiento con insulina. No: ausencia de alteración bioquímica en	Cualitativo

			niveles de glucosa	
--	--	--	--------------------	--

VARIABLES TOMOGRÁFICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO VARIABLE
DIÁMETRO VÍA BILIAR	Segmento de recta que pasa por el centro y une dos puntos opuestos del conducto biliar común	Diámetro mayor del conducto biliar común medio por TC	Milímetros	Cuantitativa
DIÁMETRO CONDUCTO PANCREÁTICO	Segmento de recta que pasa por el centro y une dos puntos opuestos del conducto pancreático principal.	Diámetro mayor del conducto pancreático principal medido por TC	Milímetros	Cuantitativa
REALCE COLA DE PÁNCREAS FASE SIMPLE	Unidades de realce en fase simple con localización en cola de páncreas	Unidades de realce en fase simple con localización en cola de páncreas	Unidades Hounsfield	Cuantitativa
REALCE COLA DE PÁNCREAS FASE VENOSA PORTAL	Unidades de realce en fase venosa portal con localización en cola de páncreas	Unidades de realce en fase venosa portal con localización en cola de páncreas	Unidades Hounsfield	Cuantitativa
COCIENTE DE RELACIÓN DE UH COLA PÁNCREAS EN FASE SIMPLE Y FASE VENOSA PORTAL	Resultado de la división de las unidades Hounsfield de realce en cola de páncreas en fase simple y fase venosa portal.	Resultado de la división de las unidades Hounsfield de realce en cola de páncreas en fase simple y fase venosa portal	--	Cuantitativa

VARIABLES INTRAOPERATORIAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO VARIABLE
TAMAÑO DEL TUMOR	Eje longitudinal mayor en cm del tumor	Eje longitudinal mayor del tumor	Centímetros	Cuantitativa

HEMORRAGIA	Pérdida de tejido hemático perdido durante el procedimiento contabilizado en ml.	Pérdida de tejido hemático perdido durante el procedimiento contabilizado en ml.	Mililitros	Cuantitativa
CONSISTENCIA DEL PÁNCREAS	Resistencia del tejido pancreático al tacto	Resistencia del tejido pancreático al tacto del cirujano	Blanda Firme	Cualitativa
TIEMPO QUIRÚRGICO	Periodo de duración en minutos del procedimiento	Periodo de duración en minutos del procedimiento	Minutos	Cuantitativa

14 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio observacional de diseño analítico se realizó un consentimiento informado de acuerdo a los lineamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social utilizando el formato Clave: 2810-009-013 y de la ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

El protocolo correspondiente a este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación 36018 del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional, Siglo XXI (Anexo - 1).

15. RESULTADOS

Durante el periodo del 01 de enero del 2017 al 01 de enero del 2019, 30 pacientes se sometieron a PD de los cuales 30 laminillas histológicas del margen de resección pancreática así como imágenes de TC trifásica se incluyeron para su análisis. Posterior al inicio del estudio, no se identificaron motivos de exclusión o eliminación de ningún caso, integrando el análisis con el 100.0% de la población.

Los resultados de la población fueron clasificados con base en el desarrollo de FPPO conformando 2 grupos: el primero, grupo de FPPO, compuesto por 16 pacientes, y el segundo, grupo sin FPPO, compuesto por 14 pacientes. Los hallazgos se muestran de forma comparativa en la **Tabla 1**.

En cuanto a la distribución por clase de FPPO, encontramos en el grupo FPPO que la distribución por grado nos mostró que el grado A se encontró en un 62.5%, el grado B se observó en el 18.8% y el grado C en el 18.8%.

En la **Tabla 1** se describen las características clínicas de la población de estudio. Se identificó predominio para el género femenino en el grupo de FPPO con un 68.8% vs 31.3%, de forma similar con los hallazgos en el grupo sin FPPO, donde se registró una frecuencia de 71.4% pacientes de género femenino y un 28.6% del género masculino. En relación con la edad se encontró una media de 57.81 ± 8.11 años y de 57.86 ± 13.34 años, en el grupo de FPPO y en el grupo sin FPPO, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.759$).

En relación con el antecedente de DM, este fue identificado en el 25.0% de los casos del grupo de FPPO, mientras que en el grupo sin FPPO solo fue observado en un 14.3% de la población ($p=0.637$).

Fueron registradas las determinaciones antropométricas de peso, talla e IMC, encontrándose medias para el peso de 66.28 ± 11.45 kilogramo y de 59.34 ± 8.22 kilogramos ($p=0.101$); para la talla de 1.59 ± 0.10 metros y de 1.57 ± 0.08 metros ($p=0.667$) y; para el IMC medias de 26.39 ± 5.29 kg/m^2 y de 24.23 ± 3.64 kg/m^2 ($p=0.355$), para en el grupo de FPPO y en el grupo sin FPPO, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

La clase del estado de salud identificó un 43.8% de pacientes en clase II y 56.33% en clase III en el grupo de pacientes del grupo de FPPO. El grupo sin FPPO registró una frecuencia de 35.7% pacientes de clase II y 64.3% de clase III.

Previo al procedimiento quirúrgico fueron registradas las características tomográficas en ambos grupos las cuales se muestran en la **Tabla 2**.

Para el grupo de FPPO se observó lo siguiente: dimensión de la vía biliar principal de 12.44 ± 7.58 milímetros; la dimensión del conducto pancreático fue de 2.94 ± 0.93 milímetros. Los hallazgos de densidad de cola de páncreas para la fase no contrastada (FNC) fueron de 41.72 ± 11.17 UH, la densidad de cola de páncreas en fase portal venosa (FPV) fueron de 87.80 ± 17.17 UH, obteniendo se un índice FPV/FNC promedio de 2.18 ± 0.72 . Por su parte el grupo sin FPPO registró los siguientes: dimensión de la vía biliar principal de 19.71 ± 8.61 milímetros; la dimensión del conducto pancreático fue de 5.36 ± 2.10 milímetros. Los hallazgos de densidad de cola de páncreas para la fase no contrastada (FNC) fueron de 31.80 ± 8.75 UH, la densidad de cola de páncreas en fase portal venosa (FPV) fueron de 75.47 ± 26.81 UH, obteniendo se un índice FPV/FNC promedio de 2.32 ± 0.93 . Resultados que registraron diferencias estadísticamente significativas solo para la dimensión del conducto pancreático y la densidad de cola de páncreas en FNC.

Además, conforme a estos, la dilatación de la vía biliar principal fue observada en 81.3% de los casos en el grupo de FPPO y en el 100.0% de los casos en el grupo sin FPPO. Mientras que la dilatación del conducto pancreático se registró solo en el 18.8% de los pacientes del grupo FPPO a diferencia del 92.9% de los pacientes sin FPPO ($p < 0.001$).

Seguido se documentaron los hallazgos quirúrgicos de ambos grupos, de donde destacan la duración media de 397.50 ± 88.79 minutos del grupo FPPO; una media de sangrado de 683.57 ± 367.85 mililitros en el grupo sin FPPO y; una menor media de tamaño tumoral en el grupo de FPPO de 23.09 ± 12.42 milímetros en comparación con el grupo sin FPPO (**Tabla 3**).

Por otra parte, los hallazgos macroscópicos del páncreas, revelaron en el grupo de FPPO una frecuencia de páncreas blando en el 62.5% y la presencia de páncreas firme se identificó en el 37.5%. En el grupo sin FPPO de 21.4% de los casos presento páncreas blando y el 78.5% de los casos revelo presencia de páncreas firme.

La frecuencia en la tasa de complicaciones para ambos grupos siendo la neumonía (12.5%) y la reintervención por absceso (12.5%) las de mayor frecuencia en el grupo de FPPO. Por su parte, la neumonía (14.3%), la reintervención por fístula biliar (14.3%) y la mortalidad (14.3%), lo fueron para el grupo sin FPPO.

La media de estancia hospitalaria de 27.25 ± 22.71 días y de 10.14 ± 5.31 días para el grupo de FPPO y en el grupo sin FPPO, respectivamente, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Las características histopatológicas de las muestras reportaron en el grupo de FPPO lo siguiente $82.19 \pm 10.95\%$ para el score de células acinares, $5.63 \pm 9.81\%$ para el score de colágeno y $12.19 \pm 8.36\%$ para el score grasa. En el grupo sin FPPO se observaron las siguientes medias $73.57 \pm 18.34\%$ para el score de células acinares; $16.43 \pm 19.16\%$ para el score de colágeno y

10.0±11.44% para el score grasa. Sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 4**).

Finalmente, los hallazgos por diagnóstico revelaron que en ambos grupos predominaron los de adenocarcinoma de ámpula de Váter (56.3% vs 57.1%) y de adenocarcinoma de cabeza de páncreas (18.8% vs 21.4%).

Tras efectuar en análisis descriptivo de los hallazgos de la población seleccionada, se procedió a realizar el análisis multivariado para las características clínicas y la asociación con el desarrollo de FPPO. Encontramos que la ausencia de dilatación del conducto pancreático (RR 4.95; IC 95% 3.45-54.06, $p < 0.001$); los hallazgos transoperatorios de páncreas blando (RR 2.18; 2.45-11.11, $p = 0.023$); así como el desarrollo de complicaciones de cualquier tipo (RR 3.79; IC 95% 7.63-22.72, $p = 0.001$) fueron características que se asociaron con el desarrollo de FPPO en la población seleccionada.

Como parte del objetivo general del estudio, fueron analizadas las curvas de características operativas del receptor (AUROC) para las determinaciones tomográficas de las densidades radiológicas del parénquima en la cola de páncreas. Dicho análisis ROC reportó buena capacidad de rendimiento para los valores de la prueba densidad de la cola de páncreas FNC (AUROC 0.754; IC 95% 0.577-0.932; $p = 0.018$) (**Figura 1**). Se identificó un valor de corte para la densidad de cola de páncreas en FNC tras el análisis de 35.54 UH.

Se registraron resultados regulares para el análisis ROC de la densidad de cola de páncreas en FPV (AUROC 0.625; IC 95% 0.422-0.828; $p = 0.244$) y, el índice FPV/FNC reportó resultados pobres tras el análisis ROC (AUROC 0.426; IC 95% 0.216-0.636; $p = 0.493$).

Por otra parte, se buscó determinar el coeficiente de correlación entre los puntajes del fistula risk score y los score histopatológicos encontrándose para el score células acinares un bajo coeficiente de correlación en sentido negativo y estadísticamente no significativo (R de Pearson=-.207, $p = 0.271$); para el score colágeno un bajo coeficiente de correlación en sentido negativo, estadísticamente no significativo (R de Pearson=.326, $p = 0.079$) y para el score de grasa un bajo coeficiente de correlación en sentido positivo y estadísticamente no significativo (R de Pearson=-0.198, $p = 0.295$) (**Tabla 5**).

De forma similar, el análisis del coeficiente de correlación para las variables numéricas entre las densidades radiológicas del parénquima en la cola de páncreas y los score histopatológicos demostró coeficientes de muy bajo a nula relación para entre el score grasa y el índice FPV/FNC (R de Pearson=-0.008, $p = 0.968$); para el score células acinares y la densidad de cola de páncreas en fase simple (R de Pearson=0.168, $p = 0.376$) y para el score grasa y la densidad de cola de páncreas en FPV (R de Pearson=0.192, $p = 0.309$) (**Tabla 6**).

Se identificaron niveles bajos de correlación entre las variables del score células acinares con la densidad de cola de páncreas en FPV (R de Pearson=0.378, p=0.040) y con el índice FPV/FNC (R de Pearson=0.263, p=0.160). El score colágeno obtuvo coeficientes de bajo nivel con la densidad de cola de páncreas en FPV (R de Pearson=-.307, p=0.098) y con el índice FPV/FNC (R de Pearson=-.252, p=0.180).

El coeficiente de mayor rendimiento entre estas fue el observado para el score colágeno y la densidad de cola de páncreas en FPV aunque de forma moderada, en sentido negativo y estadísticamente significativo (R de Pearson=-.488, p=0.006).

16. TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en el CMN Siglo XXI.

	Grupo de FPPO (n=16)			Grupo sin FPPO (n=14)			p-value
	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	
Genero							
Femenino	11	68.8%		10	71.4%		0.918
Masculino	5	31.3%		4	28.6%		
Edad (años)							
	57.81		8.11	57.86		13.34	0.759
Antecedente de DM							
Positivo	4	25.0%		2	14.3%		0.637
Peso (kilogramos)							
	66.28		11.45	59.34		8.22	0.101
Talla (metros)							
	1.59		0.10	1.57		0.08	0.667
IMC (kg/m²)							
	26.39		5.29	24.23		3.64	0.355
ASA							
Clase II	7	43.8%		5	35.7%		0.728
Clase III	9	56.3%		9	64.3%		
Goldman							
1	9	56.3%		9	64.3%		0.580
2	5	31.3%		5	35.7%		
3	1	6.3%					
5	1	6.3%					

ASA. American Society of Anesthesiologists; FPPO. Fístula pancreática postoperatoria

*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Significancia a partir de <0.05.

Fuente. Instrumento de recolección.

Tabla 2. Características tomográficas de los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en el CMN Siglo XXI.

	Grupo de FPPO (n=16)			Grupo sin FPPO (n=14)			p-value*
	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	
Densidad de cola de páncreas no contrastada	41.72		11.17	31.80		8.75	0.017
Densidad de cola de páncreas en fase portal venosa	87.80		17.17	75.47		26.81	0.257
Índice FPV/FNC	2.18		0.72	2.32		0.93	0.498
Conducto pancreático TAC (milímetros)	3.00		0.89	6.80		3.65	<0.001
Conducto colédoco TAC (milímetros)	14.69		7.56	17.30		6.68	0.377

FNC. Fase no contratada; FPPO. Fístula pancreática postoperatoria; FPV. Fase portal venosa; TAC. Tomografía axial computarizada.

*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Significancia a partir de <0.05.

Fuente. Instrumento de recolección.

Tabla 3. Hallazgos quirúrgicos de los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en el CMN Siglo XXI.

	Grupo de FPPO (n=16)			Grupo sin FPPO (n=14)			p-value
	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	
Duración de cirugía (minutos)	397.50		88.79	436.93		87.58	0.294
Sangrado (mililitros)	903.13		829.35	683.57		367.85	0.580
Tamaño tumoral (milímetros)	23.09		12.42	27.21		15.94	0.637
Fístula Risk Score	5.31		1.20	2.71		1.33	<0.001
Páncreas blando	10	62.5%		3	21.4%		0.058
Páncreas firme	6	37.5%		11	78.5%		0.120
Complicaciones							
Neumonía	2	12.5%		2	14.3%		
Reintervención por absceso	2	12.5%		1	7.1%		
Reintervención por fístula biliar	1	6.3%		2	14.3%		
Reintervención por fístula pancreática	1	6.3%		1	7.1%		
Falla renal	1	6.3%		0	0.0%		
Reintervención por hemorragia	1	6.3%		0	0.0%		
Pancreatectomía residual	0	0.0%		1	7.1%		
Reintervención por hemorragia	0	0.0%		1	7.1%		
Mortalidad	1	6.3%		2	14.3%		0.728
Días de estancia hospitalaria	27.25		22.71	10.14		5.31	<0.001

FPPO. Fístula pancreática postoperatoria

*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Significancia a partir de <0.05.

Fuente. Instrumento de recolección.

Tabla 4. Características histopatológicas en los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en el CMN Siglo XXI.

	Grupo de FPPO (n=16)			Grupo sin FPPO (n=14)			p-value
	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	Frecuencia, media	Porcentaje	Desv. Est.	
Score células acinares %	82.19		10.95	73.57		18.34	0.294
Score colágeno %	5.63		9.81	16.43		19.16	0.070
Score grasa %	12.19		8.36	10.00		11.44	0.120
Diagnostico							
Adenocarcinoma de ámpula de Váter	9	56.3%		8	57.1%		
Adenocarcinoma de cabeza de páncreas	3	18.8%		3	21.4%		
Adenocarcinoma pancreatobiliar	1	6.3%		1	7.1%		
Cistoadenoma de cabeza de páncreas	1	6.3%		1	7.1%		
Coristoma de dudodeno	1	6.3%		1	7.1%		
Quiste de cabeza de páncreas	1	6.3%					

FPPO. Fístula pancreática postoperatoria.

*Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Significancia a partir de <0.05.

Fuente. Instrumento de recolección.

Tabla 5. Coeficiente de correlación entre el puntaje fistula risk score y scores histopatológicos de los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en el CMN Siglo XXI.

	Fistula risk score	
	Coeficiente de correlación R	p-value
Score células acinares %	-.207	0.271
Score colágeno %	-.326	0.079
Score grasa %	.198	0.295

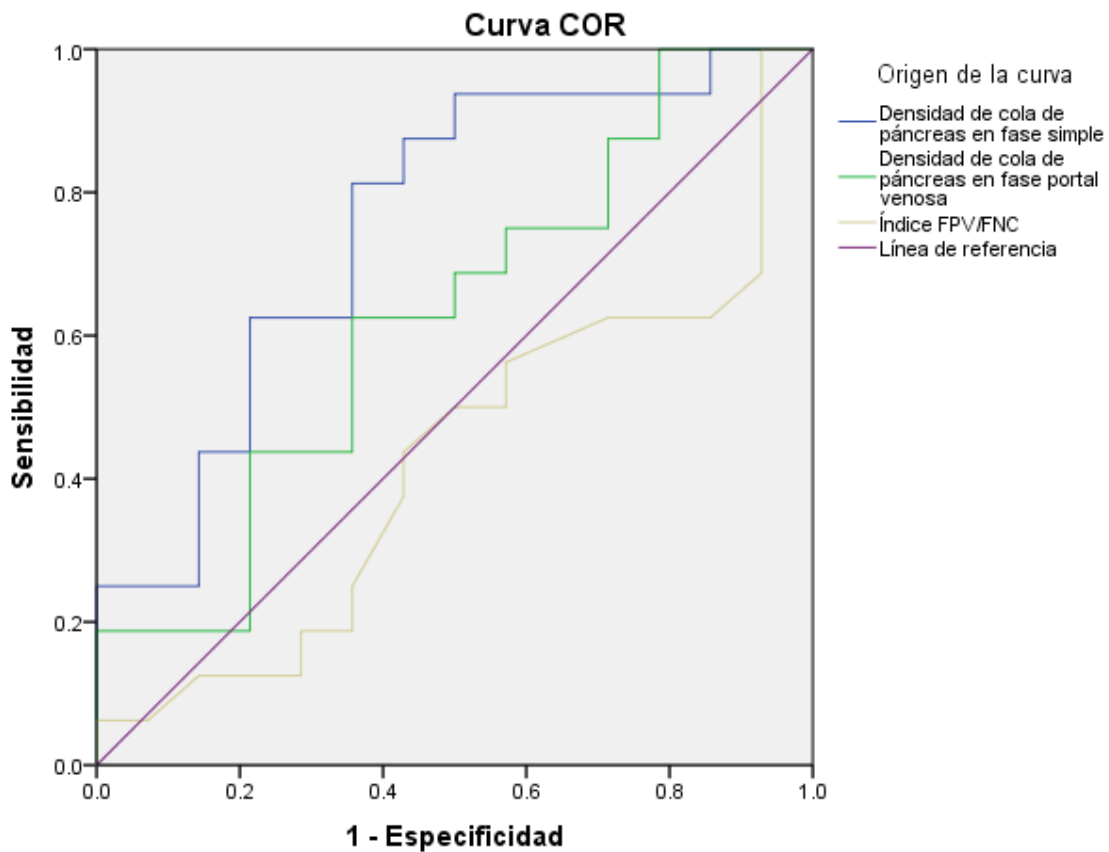
Significancia a partir de <0.05. Fuente. Instrumento de recolección.

Tabla 6. Coeficiente de correlación entre las densidades radiológicas del parénquima en la cola de páncreas y los score histopatológicos de los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía en el CMN Siglo XXI.

	Score células acinares %		Score colágeno %		Score grasa %	
	R de Pearson	p-value	R de Pearson	p-value	R de Pearson	p-value
Densidad de cola de páncreas en fase simple	0.168	0.376	-0.307	0.098	0.230	0.222
Densidad de cola de páncreas en fase portal venosa	0.378	0.040	-0.488	0.006	0.192	0.309
Índice FPV/FNC	0.263	0.160	-0.252	0.180	-0.008	0.968

FNC. Fase no contratada; FPV. Fase portal venosa.

Significancia a partir de <0.05. Fuente. Instrumento de recolección.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 1. Curva de característica operativas del receptor (ROC) de la densidad radiológica del parénquima en la cola de páncreas. Densidad de la cola de páncreas FNC (AUROC 0.754; IC 95% 0.577-0.932; $p=0.018$); densidad de cola de páncreas en FPV (AUROC 0.625; IC 95% 0.422-0.828; $p=0.244$); Índice FPV/FNC (AUROC 0.426; IC 95% 0.216-0.636; $p=0.493$).

17. DISCUSIÓN

Hasta nuestros días la fístula pancreática posoperatoria sigue siendo un desafío en el manejo posoperatorio. Aumenta la angustia del paciente, prolonga la hospitalización y aumenta el costo de la atención médica. En instituciones de gran volumen, las tasas de FPPO son altas y son un factor perjudicial principal que causa la morbilidad y la mortalidad (39).

La mortalidad asociado a la PD ha disminuido a menos del 5% debido a mayores avances en el manejo post operatorio así como en las técnicas quirúrgicas (5). Sin embargo, la morbilidad aún permanece elevada, con un rango de 30 a 50%, y es en la mayoría de los casos, relacionada con la ocurrencia de FPPO resultando en un mayor tiempo de estancia intra hospitalaria, costos para el cuidado de la salud y mortalidad perioperatoria (2). Los factores de riesgo para el desarrollo de fístula pancreática posterior a PD ya se han estudiado de manera extensa.

Nuestro estudio reportó algunos factores relacionados con el paciente que se asociaron con el desarrollo de FPPO. Estos hallazgos difirieron de los descritos por *Hu et al*, (2016), quienes tras el análisis de 539 casos consecutivos observaron una correlación significativa entre FPPO y los siguientes factores: género (hombre vs mujer: 54.23% vs 42.35%, $p=0.008$), diabetes (no diabético vs diabético: 51.61% vs 39.19%, $p=0.047$), IMC (≤ 25 vs >25 : 46.94% vs 57.82%, $p=0.024$), nivel de glucosa en sangre (≤ 6.0 mmol/L vs >6.0 mmol/L: 54.75% vs 41.14%, $p=0.002$), técnica de anastomosis pancreático yeyunal (conducto pancreático -yeyuno anastomosis pancreático-yeyunal de doble capa mucosa-a-mucosa vs anastomosis pancreático-yeyuno de una sola capa mucosa-mucosa: 57.54% vs 35.46%, $p=0.000$).

Por otra parte, hicieron especial mención del diámetro del conducto pancreático ≤ 3 mm como un factor de riesgo de FPPO después de una duodenopancreatectomía. En el estudio a cargo de *Hu et al*, el diámetro del conducto pancreático fue ≤ 3 mm en 320 pacientes (tasa de FPPO: 57.81%) y >3 mm en 219 pacientes (tasa de FPPO: 38.36%). El análisis univariado mostró que la diferencia en las tasas de FPPO fue significativa ($p=0.000$), lo que sugirió que los pacientes con un diámetro del conducto pancreático ≤ 3 mm tenían un mayor riesgo de desarrollar una fístula pancreática después de la duodenopancreatectomía que los pacientes con un diámetro del conducto pancreático >3 mm (40), datos que son compatibles con nuestros hallazgos donde observamos una asociación de hasta casi 5 veces más probabilidad de desarrollo de FPPO.

De forma similar, otros estudios han revelado además, que el parénquima grueso y un conducto de menor calibre son factores de riesgo importantes. *Riediger et al*, encontraron en 2016 que en el 84% o, respectivamente, el 94% de los pacientes con fístula pancreática posoperatoria, se observó un ancho del conducto de menos del 20% del diámetro pancreático (relación D/P <0.2 ; $p<0.01$) y dicha relación D/P fue el único factor de riesgo independiente en el análisis multivariado para el desarrollo de FPPO (41).

Además, se han utilizado una serie de parámetros diferentes y muy prometedores para la predicción preoperatoria de FPPO mediante ecografía, resonancia magnética, TC o ambos. El presente estudio es importante ya que consideró el uso de la Fistula Risk Score (FRS), una herramienta de evaluación de riesgos validada para predecir el desarrollo de FPPO después de una pancreatoduodenectomía. Una de las variables utilizadas para determinar este riesgo es una medida categórica de la dureza del páncreas palpada por el cirujano, donde un páncreas "firme" se asocia con un nivel más bajo de riesgo de FPPO que un páncreas "blando". Esto puede resultar problemático debido a la cruda naturaleza subjetiva de esta evaluación y la variabilidad entre observadores con respecto a lo que constituye una glándula blanda o firme.

En relación a esto, *Barreto et al*, presentaron en 2019 hallazgos recientes que revelaron una correlación negativa significativa entre la dureza pancreática y la puntuación acinar, y la asociación significativa entre la puntuación acinar y el desarrollo de FPPO sugieren que la evaluación cualitativa del páncreas remanente en el FRS puede ser reemplazada por una medida cuantitativa de células acinares. (42). Esto debe evaluarse prospectivamente en cohortes más grandes ya que nuestros resultados no encontraron buenos ni aceptables niveles de correlación.

La presencia de un parénquima pancreático de consistencia blanda es el factor de riesgo más reconocido. La presencia de una fibrosis pancreática por el otro lado dando una consistencia firme o pétrea se ha relacionado a un menor riesgo de desarrollo de FPPO. Por lo tanto, la valoración preoperatoria de la fibrosis del páncreas puede ser de gran ayuda en predecir FPPO e influir en el manejo pre - trans y post operatorio. Al identificar un paciente con alto riesgo de desarrollo de FPPO con la evaluación preoperatorio de la fibrosis del páncreas, se pueden instaurar protocolos para un manejo preoperatorio enfocado, como la administración de análogos de la somatostatina, un manejo cuidadoso en el tiempo transoperatorio y una estrecha vigilancia del post operatorio para identificar la presencia de fistula y su manejo oportuno.

Mientras tanto, las mediciones morfológicas en el parénquima pancreático son otro conjunto de predictores independientes de FPPO. *Shi et al*, han demostrado que estas mediciones están asociadas con la gravedad de la atrofia acinar, lo que refleja la proporción de glándula acinar viable y, por tanto, el volumen esperado de jugo pancreático (43).

También otros autores, como *Noda et al*, han descrito que el tejido parenquimatoso pancreático blando ha sido reportado previamente como uno de los factores de riesgo significativos para desarrollar FPPO, que tiene una incidencia de aproximadamente 5% en pancreatitis crónica, 15% en cáncer ampular y 33% en cáncer de vías biliares (44).

Nuestro trabajo destaca en relevancia ya que evaluó los parámetros de la TAC del páncreas preoperatorios que se puede utilizar para predecir el desarrollo de FPPO posterior a PD. Se

determinó que el parámetro óptimo para la predicción de FPPO fue la radiodensidad de la cola del páncreas en FNC, ya que fue el parámetro que demostró mejores resultados tras el análisis AUROC, aunque estos resultados fueron caracterizados como regulares.

Aunque se revelaron datos de características regulares, autores como *Kambakamba et al*, (2020) llevaron a cabo el análisis de textura basado en aprendizaje automático de la TAC, que mostró potencial para detectar fibrosis histológica (área bajo la curva 0.84, sensibilidad 75%; especificidad 92%), lipomatosis histológica (AUROC 0.82, sensibilidad 78%; especificidad 89%) y dureza pancreática intraoperatoria (AUROC 0.70, sensibilidad 78%; especificidad 74%). Las características del análisis de textura basado en el aprendizaje automático fueron más precisas para predecir la aparición de FPPO (AUROC 0.95, sensibilidad del 96%; especificidad del 98%) después de la pancreatoduodenectomía (45). Datos comparables con los descritos en el presente, lo que sugiere que la formación de fístulas depende en parte, pero no únicamente, de estas características del tejido.

Por su parte, *Nahm et al*, analizaron las puntuaciones de score de células acinares, colágeno y su asociación con el desarrollo de FPPO. Encontraron que el score de células acinares se asoció fuertemente con FPPO con un AUROC de 0.744 (IC 95% 0.623–0.866, $p=0.003$). Se determinó que una puntuación acinar de 55 era el valor de corte óptimo para discriminar entre los pacientes que desarrollaron FPPO y los que no (46). Aunque nuestro estudio no evaluó dichos resultados.

El uso de estudios de imagen pre operatorios para predecir las características histológicas de páncreas remanente y el desarrollo de FPPO ya se ha reportado con anterioridad por diversos grupos, pero pocos resultados son trasladables a la práctica clínica rutinaria ya debido al tiempo requerido para valorar y calcular los parámetros radiológicos necesarios y el uso de metodología radiológica no rutinaria empleada en la práctica clínica. Se ha demostrado que la TC o la resonancia magnética (RM) pueden detectar cambios microcirculatorios causados por depósitos de colágeno en el hígado y el páncreas (11). *Tajima et al*, utilizaron una RM dinámica con contraste para evaluar la fibrosis en el páncreas remanente después de la PD, concluyeron que la curva de intensidad de señal de tiempo obtenida de la RM dinámica es un indicador confiable de fibrosis en el páncreas remanente.

Una de las ventajas observadas, es que este método es de relevancia clínica debido a su simplicidad, característica no invasiva, y disponibilidad en la evaluación pre operatoria. Ya que el uso de una TC abdominal con contraste es un componente de rutina en la evaluación pre operatoria de los pacientes previo a resección pancreática, este método de predicción de FPPO puede ser llevado a cabo en la mayoría de los pacientes sin la necesidad de estudios adicionales. También este método es una herramienta altamente valiosa en el asesoramiento del paciente. A pesar de que la predicción de alto riesgo de FPPO puede por sí solo afectar la recomendación del

cirujano para resección, permite dar al paciente de asesoría y manejo de sus expectativas a pesar del riesgo de complicaciones posterior a la resección pancreática. El tipo de pacientes sometido a este procedimiento tiene una morbilidad post operatoria alta que puede ser impactada en gran medida en la calidad de vida y pronóstico limitado inherente a la enfermedad de base. Además, la evaluación cuantitativa preoperatoria de la fibrosis pancreática puede ser útil para estratificar a los pacientes para la inclusión en ensayos clínicos que evalúan técnicas aún por determinar para disminuir el riesgo de FPPO.

Un aspecto de relevancia es que las tasas de FPPO se mantienen en gran medida sin cambios e inaceptablemente altas a pesar de décadas de investigación y una gran cantidad de técnicas quirúrgicas destinadas a aliviar el problema. Esto puede indicar una falta actual de comprensión de la fisiopatología subyacente de FPPO, lo que pone de manifiesto la relevancia de la presente investigación.

Existen algunas limitaciones considerables con este estudio. En primer lugar, la muestra global está formada por un pequeño número de pacientes de apenas 34 unidades y un grupo heterogéneo que incluye pacientes que se sometieron a pancreatoduodenectomía por dos técnicas distintas. Esta limitación no permite interpretar con rigidez estadística adecuada las pruebas estadísticas complementarias como sensibilidad, especificidad y valor de corte ideal.

En segundo lugar, la naturaleza retrospectiva de este estudio es una limitación importante. Aun así, los datos que se adquirieron de forma prospectiva con un conjunto de datos permitió la reproducción de puntuaciones de riesgo de fístula y si bien el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño e incluyó un espectro heterogéneo, el procedimiento quirúrgico de DP y el manejo perioperatorio fueron estandarizados durante todo el período de observación.

En tercer lugar, debido a que no se obtuvieron todas las imágenes disponibles para el análisis así como expedientes completos de un solo centro hospitalario, por lo que se limitó el tamaño de muestra ante el posible sesgo de selección. Sin embargo fue posible ver la correlación del score acinar, los parámetros tomográficos y el desarrollo de FPPO.

18. CONCLUSIÓN

El presente estudio promueve nuestra comprensión de FPPO como una interacción compleja entre la densidad de las células acinares y la fuga inmediata de líquido pancreático.

Tras el análisis de los dos grupos, se identificó el predominio de género femenino para ambos grupos así como del antecedentes de DM de un 25% para el grupo de FPPO. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad, peso, talla e IMC. Las características de riesgo preoperatorio del estado de salud de la ASA y de la clasificación de Goldman mostraron similitudes en ambos grupos.

Los hallazgos por TC reportaron dilatación de la vía biliar principal superior al 80% en ambos grupos. Mientras que la dilatación del conducto pancreático solo se registró solo en el 18.8% de los pacientes del grupo FPPO a diferencia del 92.9% de los pacientes sin FPPO.

Durante la cirugía, los hallazgos macroscópicos del páncreas, revelaron una frecuencia de páncreas blando en el 62.5% páncreas firme en un 37.5% en el grupo de FPPO. Solo fue reportado un caso de páncreas pétreo, perteneciente del grupo sin FPPO.

Tras el análisis ROC de las determinaciones tomográficas de las densidades radiológicas del parénquima en la cola de páncreas se encontró buena capacidad de rendimiento para los valores de la prueba densidad de la cola de páncreas FNC, mas no así para la densidad de la cola de páncreas en FVP e índice FPV/FNC.

Tras los análisis de correlación biserial entre la presencia de fistula pancreática postoperatoria y los score histopatológicos se encontró un bajo coeficiente de correlación en sentido negativo y estadísticamente no significativo. Por su parte, el análisis entre las densidades radiológicas del parénquima en la cola de páncreas y los score histopatológicos reveló que el score colágeno y la densidad de cola de páncreas en FPV se correlacionaron de forma moderada, en sentido negativo y estadísticamente significativo.

Se requieren más estudios un tamaño de muestra más grande permitirían realizar análisis de subgrupos significativos según el tipo de resección pancreática además, que pretendan definir mejor la fisiopatología de esta asociación y para validar los hallazgos del estudio actual.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, Stukel TA. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg* 2007; 245:777
2. Fong Y, Gonen M, Rubin D, et al. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242:540.
3. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244:10.
4. Duffy JP, Hines OJ, Liu JH, et al. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *Arch Surg* 2003; 138:941.
5. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. *Arch Surg* 2000; 135:1070.
6. Ashley SW, Reber HA. The Whipple operation: The classical surgical procedure to treat chronic pancreatitis. *Digestive Surgery* 1996; 13:113.
7. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92:547.
8. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1601.
9. Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, et al. [Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy]. *Chirurg* 1999; 70:1454.
10. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, 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.
11. Bloechle C, Broering DC, Latuske C, et al. Prospective randomized study to evaluate quality of life after partial pancreatoduodenectomy according to Whipple versus pylorus preserving pancreatoduodenectomy according to Longmire-Traverso for periampullary carcinoma. *Dtsch Gesellschaft Chir* 1999; Suppl-1:661.
12. Paquet KJ . Vergleich der partiellen Duodenopankreatektomie (Whipple operation) mit der pylorouserhaltenden Zephaloduodenopankreatektomie: eine prospektive kontrollierte, randomisierte Langzeitstudie. *Chir Gastroenterol* 1998; 14:54.
13. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8.
14. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161:584.
15. Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 2004; 21:54.

16. Alexakis N, Sutton R, Neoptolemos JP. Surgical treatment of pancreatic fistula. *Dig Surg* 2004; 21:262.
17. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. 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; 232:419.
18. Muscari F, Suc B, Kirzin S, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery* 2006; 139:591.
19. Ho HS, Frey CF. Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis. *Arch Surg* 1995; 130:817.
20. Tsiotos GG, Smith CD, Sarr MG. Incidence and management of pancreatic and enteric fistulas after surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1995; 130:48.
21. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, et al. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy. *Br J Surg* 2003; 90:1542.
22. Ban D, Shimada K, Konishi M, et al. Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retrospective analysis of 388 patients. *World J Surg* 2012; 36:1866.
23. Fulcher AS, Capps GW, Turner MA. Thoracopancreatic fistula: clinical and imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:181.
24. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM, et al. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:673.
25. Pelaez-Luna M, Vege SS, Petersen BT, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:91.
26. Barkin JS, Ferstenberg RM, Panullo W, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreatic trauma. *Gastrointest Endosc* 1988; 34:102.
27. Ceroni M, Galindo J, Guerra JF, et al. Amylase level in drains after pancreatoduodenectomy as a predictor of clinically significant pancreatic fistula. *Pancreas* 2014; 43:462.
28. Devière J, Bueso H, Baize M, et al. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:445.
29. Bradley EL 3rd, Young PR Jr, Chang MC, et al. Diagnosis and initial management of blunt pancreatic trauma: guidelines from a multiinstitutional review. *Ann Surg* 1998; 227:861.
30. Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, et al. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2011; 141:157.

31. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355.
32. Gans SL, van Westreenen HL, Kiewiet JJ, et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *Br J Surg* 2012; 99:754.
33. Alexakis N, Sutton R, Neoptolemos JP. Surgical treatment of pancreatic fistula. *Dig Surg* 2004; 21:262.
34. Bracher GA, Manocha AP, DeBanto JR, et al. Endoscopic pancreatic duct stenting to treat pancreatic ascites. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:710.
35. Telford JJ, Farrell JJ, Saltzman JR, et al. Pancreatic stent placement for duct disruption. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:18.
36. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, et al. Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. *Gastroenterology* 1991; 100:1362.
37. Geenen JE, Rolny P. Endoscopic therapy of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:377.
38. Voss M, Ali A, Eubanks WS, Pappas TN. Surgical management of pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:542.
39. Xingjun G, Feng Z, Meiwen Y, Jianxin J, Zheng H, Jun G, et al. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after Pancreatoduodenectomy. *BMC Surg*. 2019;19(1):1–8.
40. Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7797–805.
41. Riediger H, Krueger CM, Makowiec F, Adam U, Krüger K. Orthograde Planimetrie der Pankreasschnittfläche anhand der präoperativen Computertomografie zur Risikoeinschätzung einer postoperativen Pankreasfistel nach Pankreaskopfresektion. *Zentralblatt für Chir - Zeitschrift für Allg Visz und Gefasschirurgie*. 2016;141(4):446–53.
42. Barreto SG, Dirkzwager I, Windsor JA, Pandanaboyana S. Predicting post-operative pancreatic fistulae using preoperative pancreatic imaging: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2019;89(6):659–65.
43. Shi Y, Liu Y, Gao F, Liu Y, Tao S, Li Y, et al. Pancreatic stiffness quantified with MR elastography: Relationship to postoperative pancreatic fistula after pancreaticoenteric anastomosis. *Radiology*. 2018;288(2):476–84.
44. Noda Y, Goshima S, Suzui N, Miyazaki T, Kajita K, Kawada H, et al. Pancreatic MRI associated with pancreatic fibrosis and postoperative fistula: comparison between pancreatic cancer and non-pancreatic cancer tissue. *Clin Radiol*. 2019;74(6):490.e1-490.e6.
45. Kambakamba P, Mannil M, Herrera PE, Müller PC, Kuemmerli C, Linecker M, et al. The potential of machine learning to predict postoperative pancreatic fistula based on

preoperative, non-contrast-enhanced CT: A proof-of-principle study. *Surg (United States)*. 2020;167(2):448–54.

46. Nahm CB, Brown KM, Townend PJ, Colvin E, Howell VM, Gill AJ, et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB*. 2018;20(5):432–40.

20. ANEXOS

Anexo 1. Dictamen de aprobación por el Comité de Ética en Investigación



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36018.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 69 615 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 08 de enero de 2020

Dr. José Luis Martínez Ordaz

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MEDICIÓN DE LA FIBROSIS DEL PÁNCREAS POR TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA COMO FACTOR PRONÓSTICO PREDICTIVO DE FISTULA PANCREÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE EN CMN SIGLO XXI HOSPITAL ESPECIALIDADES** 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

En número de registro

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,


Dra. Susy Cynthia Gómez Cortés
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Anexo 2. Recolección de datos

DATOS GENERALES							
Nombre	Sexo	Edad	Peso	Talla	IMC	DM	ASA
VARIABLES INTRAOPERATORIAS							
Tamaño tumoral	Sangrado	Consistencia páncreas				Tiempo quirúrgico	
		Blanda	Firme	Pétrea			
VARIABLES TOMOGRÁFICAS							
Diámetro VB	Diámetro Cp	UH cola páncreas Fase Simple	UH cola páncreas Fase Contrastada	Índice FPV/FNC			
VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS							
Score Histopatológico			Tamaño	Diagnóstico			
Acinar	Colágeno	Grasa					
FISTULA PANCREÁTICA							
No FP	Grado A	Grado B	Grado C	Fistula Risk Score			

Anexo 3. Ejemplo de recolección de datos radiológicos.

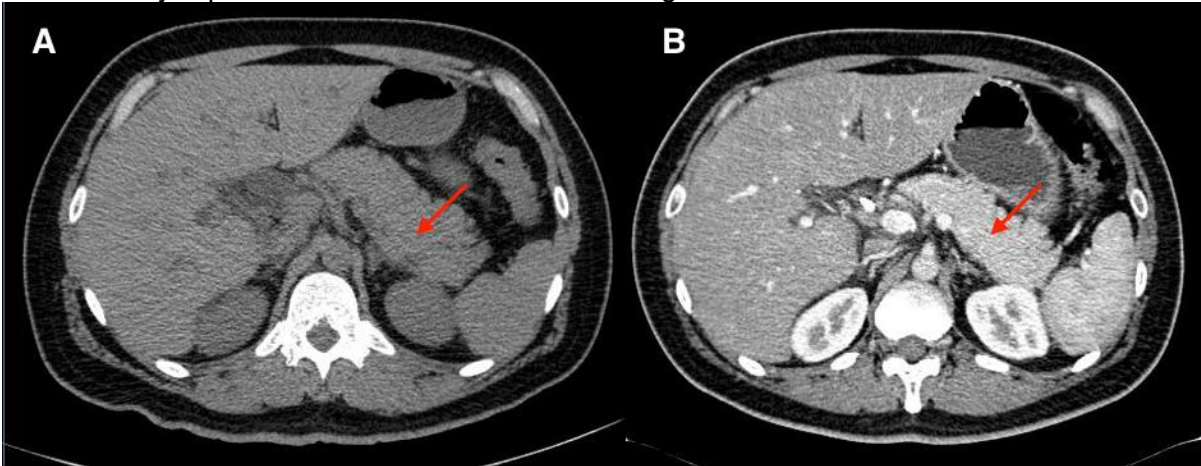
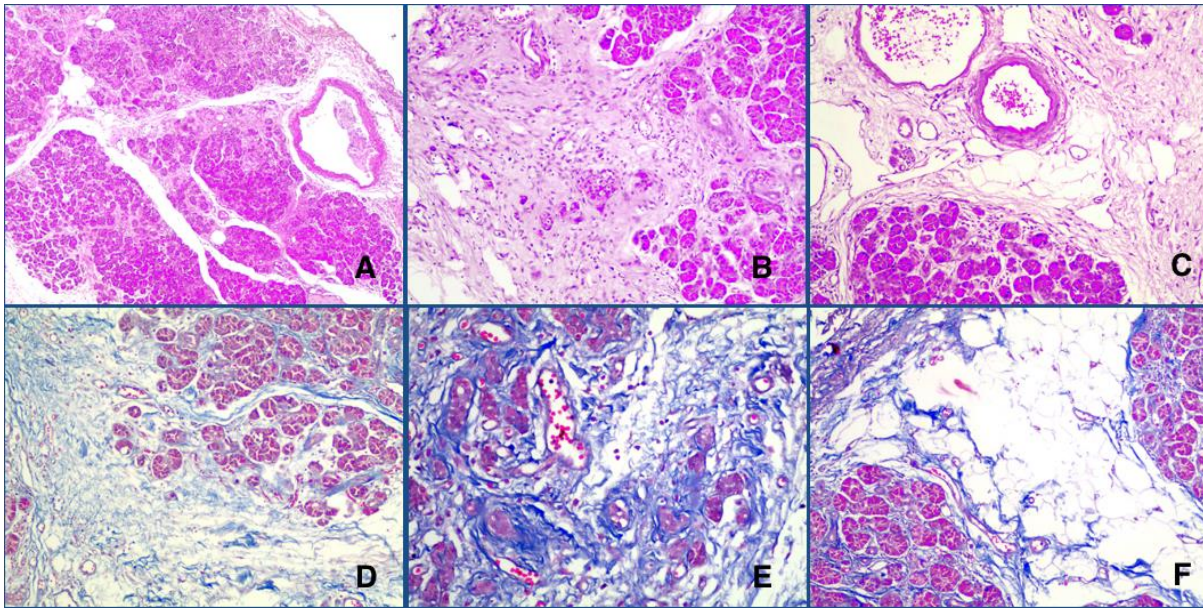


Imagen representativa de TC del páncreas en un paciente con elevado score acinar. Las flechas rojas muestran el área de interés evaluado en la cola del páncreas. (A) Imagen en fase simple con valor de realce de 44UH. (B) Imagen en fase venosa portal con valor de realce de 88UH.

Anexo 4. Ejemplo de recolección de datos histopatológico.



Imágenes representativas del corte en la región del margen de resección del páncreas posterior a pancreatoduodenectomía (A) Corte teñido con Hematoxilina y Eosina; magnificación (10x) en resección de adenocarcinoma de amputa de Váter ; las células acinares se encuentran con poca colágena o grasa. (B) A este corte teñido con H y E (20x) se dio un score acinar de 50%, score colágeno de 50%, score de grasa de 0%. (C) Resección de adenocarcinoma ductal pancreático (20x); las células acinares se encuentran casi reemplazadas en su totalidad por colágena y grasa. A este corte se dio un score acinar de 10%, score colágeno de 70%, score de grasa de 20%. (D) Corte teñido con tinción tricrómica de Masson para revelar las fibras de colágena; magnificación 10x en resección de adenocarcinoma de amputa de Váter. (E) En este corte teñido con Masson (20x) las células acinares se encuentran totalmente reemplazadas por colágena y grasa. A este corte se dio un score acinar de 0%, score colágeno de 80% , score de grasa de 80%. (F) A este corte teñido con Masson (20x) se dio un score acinar de 20%, score colágeno de 5% , score de grasa de 75%.