



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

**Valor de la amilasa sérica postoperatoria como
factor predictor de complicaciones en
pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía
por cáncer de páncreas . Experiencia INCan**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. LUIS ANDRÉS IDROVO MURILLO

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO

DIRECTOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2021





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.

DR EDUARDO CERVERA CEBALLOS

DIRECTOR DE DOCENCIA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DR ANGEL HERRERA GOMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGIA

DR ALEJANDRO PADILLA ROSCIANO

ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE TUMORES DIGESTIVO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mi familia , Elaine, Luis , Maria y Alfredo ; que recorrieron
junto a mi este camino .

A Enrique Ortiz, con quien tengo una deuda eterna por inculcarme la pasion
por esta profesion .

A mis profesores, antiguos y actuales , porque nunca fueron mezquinos con
sus conocimientos y por enseñarme con dedicacion , aun cuando no tenian la
obligacion de hacerlo.

INDICE

1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	PAG 1
2. MARCO TEORICO	PAG 3
• 2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	PAG 3
• 2.2 FACTORES DE RIEGO	PAG 3
• 2.3 PATOLOGIA	PAG 4
• 2.4 DISEMINACION	PAG 5
• 2.5 LOCALIZACION	PAG 5
• 2.6 CUADRO CLINICO	PAG 6
• 2.7 EVALUACION DIAGNOSTICA	PAG 7
• 2.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	PAG 8
• ETAPIFICACION	PAG 9
• TRATAMIENTO	PAG 10
3. PLANTEAMIENTO DELPROBLEMA	PAG 14
4. OBJETIVOS	PAG 15
5. METODOLOGIA	PAG 15
6. ANALISIS ESTADISTICO	PAG 15
7. CRITERIOS DE INCLUSION	PAG 16
8. CRITERIOS DE EXCLUSION	PAG 17
9. RESULTADOS.....	PAG 17
10. DISCUSION.....	PAG 21
11. BIBLIOGRAFIA.....	PAG 23

1.- Introduccion y antecedentes

El cancer de pancreas ocupa el 11vo lugar en incidencia de cancer a nivel mundial con 458,918 nuevos casos en el ano 2020 según los datos publicados por el Globocan 2020, sin embargo , su mortalidad es extraordinariamente elevada, reportando 432,242 muertes en el 2020 que corresponde al 4.5 % de todas las muertes por cáncer. ¹

En mexico la incidencia y mortalidad no difiere de lo reportado en la literatura internacional con 4.985 casos anuales en el 2020 y una mortalidad de 4.720 casos . ²

Lamentablemente la supervivencia global a 5 anos en pacientes con cancer de pancreas es baja, con un porcentaje de 4% a 5 anos³

Aproximadamente solo entre el 20-30 % de los pacientes con cancer de pancreas son candidatos a un tratamiento quirurgico con fine curativos⁴

Sin embargo , la tasa de complicaciones de la pancreatoduodenectomia es alta, siendo una de las mas inportantes la presencia de fistula pancreatica, cuya incidencia esta reportada en un 18%⁵. Otras complicaciones postoperatorias son menos estudiadas, como la presencia de pancreatitis relacionada con el acto quirurgico con una incidencia de 0 a 57 %⁶, sin embargo en un estudio que realizo autopsias a pacientes que fallecieron de complicaciones postquirurgicas posterior a una pancreatoduodenetomia indicaron que hasta el 57% de las autopsias presentaron datos macroscopicos de pancreatitis.

Sin lugar a dudas, la complicación menos estudiada y que genera mayor controversia es la presencia, categorización e implicación de la hiperamilasemia postoperatoria, debido a que en la actualidad no se conoce un concepto claro, ni tampoco un límite numérico que pueda predecir riesgos de complicaciones posterior al acto quirúrgico.⁷

Si sabemos que este escenario clínico se presenta en un 8 a 64% y que según metaanálisis el límite de corte para determinar una relación entre la amilasa sérica y sus complicaciones post quirúrgicas puede variar entre 38.5 U/L – 400 U/L⁸

Además, algunos estudios reportan una importante relación clínica entre la amilasa sérica postoperatoria y complicaciones, como la mayor incidencia de fistulas pancreáticas, presencia de pancreatitis, colecciones, abscesos. Dichos escenarios podrían impactar en el cuidado, manejo y probablemente al aumento de mortalidad en pacientes operados con cáncer de páncreas⁹

El estado hiperamilasémico no tiene un significado por ahora correcto, ni un nivel sérico aceptado entre instituciones, la importancia de conocer el nivel de corte sérico de amilasa en los días post quirúrgico que se asocie a un aumento de las complicaciones post operatorias es de vital importancia para instituciones con gran flujo de cirugías pancreáticas. Según el hospital West of Scotland Pancreatic Unit, en Glasgow, los pacientes que en el primer día post operatorio tienen títulos séricos de amilasa < 130U/L, tiene una tasa de complicaciones de menos del 8%.¹⁰ En la serie americana de Jordan M. Cloyd et al, destacan que el 80% de sus complicaciones se asociaron a un nivel sérico de amilasa en el primer día post quirúrgico > 140 U/L.¹¹

Como podemos observar , los niveles sericos de amilasa postoperatoria y valor como factor de riesgo para complicaciones post operatorias, varian de acuerdo a la institucion que la estudia. Este trabajo pretende determinar cual es el nivel serico de amilasa en donde nuestros pacientes comienzan a presentar complicaciones post quirurgicas.

2.-Marco Teorico

2.1 Epidemiologia

En Mexico el cancer de pancreas corresponde a la decima neoplasia mas frecuente y la novena causa de muerte por cancer. La edad mas comun de presentacion es entre la septima y octava decadas de la vida, este grupo de pacientes representan el 80% de los casos con una media de edad de 69 años. La relacion mas comun es en hombre con una relacion de 1.5:1. ¹⁵

2.2 Factores de riesgo

Hereditarios , corresponden del 5 al 10 % de los antecedentes por cancer de pancreas, melanomas y algunas mutaciones germinales como P16 , BRCA2, MSH2. La neoplasia endocrina multiple tipo I para tumores neuroendocrinos particularmente gastrinomas e insulinomas¹⁶⁻¹⁷

Personales patologicos, corresponden a enfermedades como pancreatitis cronica, obesitas, diabetes mellitus de diagnostico reciente, exposicion a

radioaciones con fines terapeuticos o de manera laboral , exposiciones a quimicos como la betanafitlina y benzidina , niveles bajos de vitamina D. El uso de metformina es un factor protector.

Estilo de vida, tabaquismo , obesidad, dieta rica en carnes rojas y procesadas que coentendan nitrosamina, aflotoxinas. ¹⁸

Lesiones premalignas

Displasia ductal severa: Panin III , ahora se considera un carcinoma in situ.

2.3 Patologia

- Adenocarcinoma (90-95% de los casos): dentro de esta variedad tenemos el carcinoma ductal clasico, que corresponde a la variante mas comun con una incidencia de 75 %, posteriormente tenemos los adenocarcinomas mucinosos no quistico, celulas en anillo de sello , adenoescamoso, cistoadenocarcinoma seroso de celulas acinares.
- Variables borderline: mucinoso quistico , pseudopapilar solido intraductal papilar mucinoso.
- Neuroendocrinos : estos son relativamente raros, corresponden al 3 % de los casos , se derivan de las celulas ductales , tieñen IHQ para cromogranina A, sinaptofisina y CD 56 , dentro de sus variables mas conocidas tenemos el insulina que corresponde al 70% de los casos, y que por lo general son funcionales y la mayoría benignos , posteriormente tenemos el glucagoma en donde solo el 15 % son funcionales. ¹⁸

- Otras estirpes : Corresponden al pancreatoblastoma , linfoma, sarcoma y GIST

2.4 Diseminacion

- Extension directa , se presenta en el 60 al 70 % de los casos al diagnostico, las estructuras mas afectadas son el duodeno , estomago y colon transverso ¹⁸
- Via linfatica, existe una rica red linfatica preripancreatica. Se considera ganglios regionales en tumores con localizacion en la cabeza de pancreas los ganglios localizados en el ligamento hepatoduodenal , como los de la via biliar comun, arteria hepatica, vena porta, arcada pancreatoduodenales anteriores , posteriores, vena mesenterica superior, pared lateral de la arteria mesenterica superior . En tumores localizados en la cola del pancreas , los ganglios regionales son los de la arteria hepatica comun, tronco celiacico , arteria esplenica e hilio esplenico.
- A distancia : por via portal se disemina al higado en el 70% de los casos , por via transcelomica al peritoneo y por via hematogena al pulmon .¹⁸

2.5 Localizacion

Cabeza, esta es la localizacion mas comun de todas, la cual se encuentra afectada en un 60% de los casos

Cuerpo, se encuentra entre la cabeza y la cola

Cola : A la izquierda del borde izquierdo de la de la aorta , estos representan el 20% de los tumores y por lo general se encuentra locamente avanzados al diagnostico.

En ciertos esenarios, los tumores, especialmete los funcionales tienen una localizacion bien determinada , como los tumores neuroendocrinos, en donde los gastrinomas se localizan en la cabeza de pancreas o el duodeno .¹⁸

2.6 Cuadro clinico

- Temprano: Ocurre en el 10% de los pasos y la mayoría de los pacientes los presentan con ictericia obstructiva que ocasionalmente produce colangitis.
- Locamente avanzado : Esta situacion clinica se presenta en el 85 % de los casos, y sus siontomas principales son la perdida de peso , esteatorrea, dolor abdominal , hepatomegalia , vesicula palpable indolora, dispepsia, plenitud postpandrial, nauseas , depresion , diabetes mellitus tipo II .
- Sintomas paraneoplasticos: flebitis migratoria superficial y paniculitis nodular sistemica
- Tumores neuroendocrinos : Los no funcionales no dan sintomas temprano y se manifiestan como incidentalomas o pr compresion de estructuras adyacentes dependiendo de su localizacion .

2.7 Evaluacion diagnostica

- Historia clinica: tiempo de evolucion , datos de colangitis que de estar presentes requieren descompresion inmediata y antibiotico
- Exploracion fisica : ictericia, masa palpable, ascitis y adenopatias
- Laboratorio: estudio generales y prueba de funcion hepatica. Suelen mostrar ictericia obstructiva y resultados inespecificos
- Marcadores tumorales: Ca 19.9, presenta una sensibilidad de 81 % y una especificidad de 90% , sin embargo puede estar elevado por la obstruccion biliar, pancreatitis cronica, cirrosis y es indetectable en pacientes con antígeno de lewis negativo. En caso de colangitis es recomendable esperar a que se resuelva antes de tomar el Ca 19.9. Solo 55% de los tumores menores a 3 cm lo elevan por lo que no tiene una utilidad en el diagnostico de tumores temprano. Otro marcador es el antígeno carcinoembrionario que puede estar elevado aunque es poco especifico .²⁰
- Tumores neuroendocrino , polipeptido pancreatico y cromogranina A que se eleva en el 60% de los tumores neuroendrocnios de pancreas. En tumores especificos se puede pedir gastrina como por ejemplo en los gastrinomas.
- Radiografia de torax: se utiliza para elvaluar la presencia de metastasis pulmonares y para la evaluacion preoperatoria
- Tac: los estudios revelan que la tac trifasica con cortes de 3 mmo menos , con reconstruccion maultiplanas y 3d , pueden evaluar de mejor manera el tamaño y extension del tumor, invasion de la vasculatura mesenterica

y detecta depositos metastasicos de 3 a 5 mm, adenopatias y presencia de ascitis. Predicen correctamente la resecabilidad en un 70% a 85% de los casos.¹⁹

Los criterios tomograficos que predisponen a irresecabilidad incluyen alteracion circunferencial de la vena mesenterica superior, la vena porta =, la arteria mesenterica superior , el tronco celiaco y la presencia de metastasis a distancia .

- Resonancia magnetica: Ademas de peemitir la realizacion de colangiorensonancia cuando se sospecha fuertemente in tumor de pancreas pero no se observa en estudios convencinales.
- Ultrasonido : Se limita a la evaluacion incial de la icterica obstructiva y es poco util en la valoracion de lesiones pancreaticas pequeñas .
- USE: Complementario con la tomografia en enfermedad no metastasica para evaluar características del tumor, invasion vascular y adenopatias sospechosas ya que permite la toma de biopsia por aspiracion , con una sensibilidad de 91 % y especificidad de 100%.²¹
- CPRE: Cuando no se observa el tumor evalua mejor las masas periampulares y los tumores quisticos y puede ser terapeuticas cuanco se requiere descompresion por colangitis, icterica severa.
- PET CT , pape poco claro y especifico , no sustituye a la tomografía de alta calidad. En pacientes con alto riesgo posdria detectar enfermedad extrapancreatica.²²
- Biopsia : se recomienda de inicio en enfermedad irresecable o metastasica, la NCCN comenta que no es necesaria para tumores resecable pero en algunos centros se hace de rutina antes de ofrecer

tratamiento . Se prefiere por USE sobre la tecnica percutanea pues es mas segura y tiene menor riesgo de siembra tumoreales.

- Laparoscopia diagnostica: Se recomienda en pacientes con aparentemente resecables pero con alto riesgo de serlo como tumores borderline, Ca 199 mayor a 500, tumores grandes, adenoparias regionales, tumores de cuero y cola. Evita laparotomias innecesarias, ademas permite la toma de biopsia .

2.8 Diagnostico diferencia

Pancreatitis cronica o autoinmune en particular estaultia puede mimetizar el cuadro clinico y hallazgos radiologicos e inclusive patologicos del pancreas de pancreas.

2.9 Etapificacion

Es valida solo para adenocarcinomas y tumores neuroendocrinos

Ganglios a resear : se requiere la reseccion de 12 ganglios para una adebuada etapificacion en pacientes llevados a pancreatoduodenectomia

Citologia de ascitis: si esta es positiva se considera enferedad M1

EL TNM correspondiente a la AJCC 8va edicion se describe a contiucion.

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limited to ampulla of Vater or sphincter of Oddi or tumor invades beyond the sphincter of Oddi (perisphincteric invasion) and/or into the duodenal submucosa
T1a	Tumor limited to ampulla of Vater or sphincter of Oddi
T1b	Tumor invades beyond the sphincter of Oddi (perisphincteric invasion) and/or into the duodenal submucosa

T Category	T Criteria
T2	Tumor invades into the muscularis propria of the duodenum
T3	Tumor directly invades the pancreas (up to 0.5 cm) or tumor extends more than 0.5 cm into the pancreas, or extends into peripancreatic or periduodenal tissue or duodenal serosa without involvement of the celiac axis or superior mesenteric artery
T3a	Tumor directly invades pancreas (up to 0.5 cm)
T3b	Tumor extends more than 0.5 cm into the pancreas, or extends into peripancreatic tissue or periduodenal tissue or duodenal serosa without involvement of the celiac axis or superior mesenteric artery
T4	Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery, irrespective of size

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis to one to three regional lymph nodes
N2	Metastasis to four or more regional lymph nodes

TNM AJCC 8VA EDICION

2.10 Tratamiento

Se recomienda un tratamiento multidisciplinario y en centro de alto volumen , la toma se decisiones se basa en la etapa clinica. La resecabilidad, la presencia de obstruccion biliar y colangitis, las condiciones del pacientes asi como la experiencia del grupo tratante y la disponibilidad de recursos son decisiones que se deben tomar antes del acto quirurgico .

La cirugia es el unico tratamiento potencialmente curativo con mortalidad aproximada del 5% sin embargo pocos pacientes pueden llevarse a cirugia y resecarse, solo el 15 al 20% pueden ofrecerse algun tratamient o qx. ²³

Recuadro 2. Resecabilidad de tumores de páncreas

Resecables:

- Sin distorsión de vena mesentérica superior o porta.
- Plano graso alrededor del tronco celiaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior.

Borderline:

- Involucro, distorsión o estrechamiento de la vena mesentérica superior o porta pero con vaso proximal y distal que permitiría resección y reconstrucción.
- Envolvimiento de arteria gastroduodenal con involucro de un segmento corto de la arteria hepática, sin afección del tronco celiaco.
- Tumor rodea la arteria mesentérica superior $\leq 180^\circ$ de su circunferencia.

Irresecables:

- Metástasis a distancia.
- Afección de ganglios más allá del campo de resección.
- Rodea la arteria mesentérica superior $>180^\circ$ de su circunferencia.
- Oclusión no reconstruible de la vena mesentérica superior o de la vena porta.
- Invasión o envolvimiento de la aorta.
- En tumores de cabeza cuando desplaza el tronco celiaco o la vena cava inferior.
- En tumores de cuerpo y cola involucro del tronco celiaco $> 180^\circ$.

Enfermedad reecable

Son llevados a cirugía de inicio y posteriormemte a quimioterapia con o sin quimioterapia/radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante es una alternativa para tumores borderline o dentro de ensayos clinicos ²⁴

- Descompresion biliar: solo se recomienda en casos de colangitis, hiperbilirubinemia severa , prurito severo o si se difiere la cirugía mas de 4 semanas, debido a que realizarse de forma rutinaria puede incrementarse las complicaciones post operatorias
- Estado nutricional : debe optimizarse antes de la cirugía
- Reseccion : dependiendo de su localizacion del tumor , la pancreatoduodenectomia , la pancrratoduodenectomia dital o la pancreatectomia total se considera adecuada.
- Margenes : se han encontrado que el margen microscopico mayor a 1 mm confiere mejor sobrevida

Recuadro 1. Márgenes a evaluar en pancreatectomías

Pancreatoduodenectomía

- Arteria mesentérica superior (retroperitoneal o uncinado): tejido adyacente a los 3 ó 4 cm proximales de la arteria mesentérica superior. Es un margen crítico y el más importante pues las recurrencias ocurren en torno a él.
- Pancreático posterior: Superficie anterior de la vena cava inferior.
- Surco portal.
- Margen de la vena porta: Cuando se realiza resección de esta.
- Cuello del páncreas.
- Conducto biliar.
- Intestinal proximal (Duodeno o estómago).
- Intestinal distal (Yeyuno).

Pancreatectomía distal

- Pancreático proximal: A nivel de la transección.
- Anterior: Cefálico.
- Posterior: Caudal.

- Disección ganglionar : No se ha encontrado beneficio en la supervivencia global cuando se realiza una disección extendida.²⁵

Recuadro 4. Disección ganglionar.

- **Estandar:** Ganglios de duodeno, páncreas y a la derecha del ligamento hepatoduodenal, a la derecha de la arteria mesentérica superior y los ganglios pancreatoduodenales anteriores y posteriores.
- **Extendida:** Ganglios retroperitoneales del hilio del riñón derecho a el borde lateral izquierdo de la aorta del lado derecho y de la porta a el origen de la arteria mesentérica inferior del lado izquierdo.

- Laparoscopia : Es deseable de iniciar el procedimiento por laparoscopia en casos de alto riesgo de no ser resecable, inclusive en centro con experiencia la cirugía puede llevarse a cabo por laparoscopia
- Complicaciones: Fístula en 6 a 16% de los casos. Mortalidad menor al 5% en centros especializados.

Tumores irresecables

La resección con enfermedad residual macroscópica no confiere ningún beneficio en supervivencia y la resección con márgenes microscópicos confiere beneficio en supervivencia comparable con el de la quimioterapia y radioterapia definitiva.

Quimioterapia y radioterapia de inducción

La cirugía se recomienda entre 4 a 8 semanas de concluir la Qt RT, después de este período la fibrosis dificulta la cirugía ²⁶

Radioterapia

Se da junto con la quimioterapia excepto cuando se usa radioterapia intraoperatoria y como paliación.

Como se emplea en forma concomitante la quimioterapia es basada en fluoropirimidinas o gemcitabina.

Dosis adyuvantes de 45 a 46 Gy.²⁶

Quimioterapia neoadyuvante

Puede emplearse para tumores resecables de alto riesgo o borderline. Deberá resolverse la ictericia antes para lo que se prefiere un stent metálico

Quimioterapia adyuvante

Incrementa la supervivencia a 5 años de 25 a 40%.indicada en todos los casos que recibieron cirugía de inicio y se habrá de considerar en los casos que mantuvieron quimioterapia neoadyuvante.²⁶

3.- Planteamiento del problema

La mayor mortalidad posterior a una cirugía que implique la resección de un tumor en páncreas está dada mayormente por la presencia de complicaciones locales y sistémicas, las cuales aumentan la estancia hospitalaria , aumenta los costos de tratamiento y resolución de dichas complicaciones .

Muchos estudios y grupos internacionales que se dedican y son referentes mundiales en el tratamiento quirúrgico de cáncer de páncreas, tienen un amplio conocimiento en la detección y tratamiento de complicaciones mundialmente conocidas, como la fístula pancreática o colecciones intraabdominales. Sin embargo , estos mismos grupos, tienen conceptos diferentes en cuanto a la definición de la hiperamilasemia postoperatoria y si la presencia de esta podría predecir la posibilidad de complicaciones .

Además , no existe un nivel bien establecido sobre el límite sérico máximo en donde se podría clasificar un estado hiperamilasémico posterior a un acto quirúrgico de esta naturaleza , ya que , en estudios que han tratado de contestar esta pregunta, los niveles varían de institución a institución .

La naturaleza de este estudio retrospectivo es analizar la incidencia de estados hiperamilasémicos y su relación con la presencia de complicaciones , también

como el identificar si se podría determinar un numerico serico en donde las complicaciones se vuelvan mas frecuentes .

4.- Objetivo

- Establecer la relacion entre la amilasa serica postoperatoria y la incidencia de complicaciones en pacientes operados de pancreatoduodenectomia por cancer de pancreas en el Instituto Nacional de Cancerologia Mexicano en un periodo de tiempo determinado entre los anos 2018-2020.
- Determinar el numero de corte de amilasa serica postquirurgica en donde los pacientes sometidos a cirugia de Whipple presentan mas complicaciones .
- Identificar el dia de mayor sensibilidad en la toma de amilasa serica postoperatoria que se asocie a complicaciones post quirurgicas

5.- Metodologia

- Tipo de estudio: Retrospectivo, observacional y analítico
- Tipo de población y tamaño de la muestra: Analizaremos los expedientes electrónicos de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas resecables y operados de pancreatoduodenectomia. Los cuales cuenten con mediciones séricas de amilasa de manera postquirúrgicas

6.- Analisis estadistico

Se analizará de manera retrospectiva, univariada y multivariada todos los pacientes con cáncer de páncreas resecable y operados mediante la técnica de Whipple. Se pretende analizar variables en relación al nivel de amilasa, la presencia de algún tipo de complicación postquirúrgica y el probable valor sérico en donde las complicaciones son más frecuentes.

Los datos continuos se presentarán como mediana de rango. Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de chi-cuadrado. Se utilizará la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables continuas.

Utilizaremos un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar la asociación o no de los niveles de amilasa sérica postoperatoria y la presencia de alguna complicación.

Para identificar el valor umbral óptimo de la amilasa sérica postoperatoria para predecir algún tipo de complicaciones, se utilizará un análisis de características operativas del receptor (ROC). El análisis ROC determinará la precisión diagnóstica de una prueba.

7.- Criterios de inclusión

- Pacientes operados en el Instituto Nacional de Cancerología desde Enero del 2018 a Diciembre del 2020 de pancreatoduodenectomía por cáncer de páncreas
- Riestros de historias clínicas y evolución de la enfermedad completas, que contengan niveles séricos de amilasa postoperatoria
- Pacientes que presenten tumores con criterios de borderline, que recibieron terapia neoadyuvante y se convirtieron resecables posteriormente.

- Paciente con registros e historias clinicas que detallen sus complicaciones complicaciones postquirurgicas y sus consecuencias.
- Pacientes que no tuvieron complicaciones postoperatorias

8.- Criterios de exclusion

- Expedientes clinicos incompletos
- Pacientes que no tengan niveles de amilasa sericas post quirurgicas
- Pacientes con cancer de pancreas irresecables.
- Pacientes a los que se les realizo pancretoduodenectomia por causas no oncologica
- Registros medicos que no documenten complicaciones detalladamente y su evolucion en el tiempo .

9.- Resultados

Se analizaron 80 expedientes electronicos de pacientes que se sometieron a duodenopancreatectomia por cancer de pancreas desde Enero 2018 a Diciembre del 2020.

37 pacientes fueron excluidos del estudio por no presentar los criterios de inclusion , 4 por resecciones multiorganicas de primario no originado en pacreas, 16 fueron colangiocarcinomas distales , 8 presentaron datos incompletos en su expediente electronico, 6 fueron pacientes por patologia no oncologica y 4 pacientes fallecieron durante su internacion (2 por ECV, 1 por IAM y 1 por neumonia), dichos pacientes no presentaron datos de amilasa en el primer dia del post quirurgico por lo que fueron excluidos . Quedando 63 pacientes para el analisis definitivo . La tabla demografia se expone en la figura 1

En relacion al sexo , 47% fueron mujeres y 53% fueron hombres. Al hablar sobre la edad de presentacion , el rango de edad fue de 30 a 82 anos , con una media de 60.9 anos .

6 pacientes, que corresponden al 9.5% de la muestra recibieron tratamiento de induccion (3 pacientes con QTR y 3 pacientes con QT/RT). En relacion al tiempo quirurgico la media fue de 439 min (210 min a 600 min). En la variable que existio mayor diferencia fue en el tipo de anastomosis, ya que en el 94 % de los pacientes se les realizo anastomosis ducto mucosa em cualquiera de sus variantes (Blumberg y Katita) , solo el 6 % que corresponden a 4 pacientes , se les realizo anastomosis invaginantes. La anastomosis se tutorizo en 22 pacientes (34 % de la muestra).

El grafico de complicaciones se resume en la tabla 2 , en donde encontramos que la complicacion mas comun fue la fuga bioquimica con 20 % , fuga pancreatica tipo B con 15 %, fistula pancreatica tipo C correspondio al 6% de los pacientes, la colección abdominal no asociada a fuga bioquimica o fistula pancreatica se presento tambien en el 6% de los pacientes. Otras complicaciones con menor prevalencia fueron el ileo post qx con 4.8% y el retraso enel vaciamiernto gastrico con 1.6%.

	Frecuencia	Porcentaje
Fuga bioquimica	13	20,6
Fistua pancreatica B	10	15,9
Fistua pancreatica C	4	6,3
Retraso del vaciamiento gastrico	1	1,6
Ileo	3	4,8
Coleccion abdominal	4	6,3
Niguna complicacion	28	44,4
Total	63	100,0

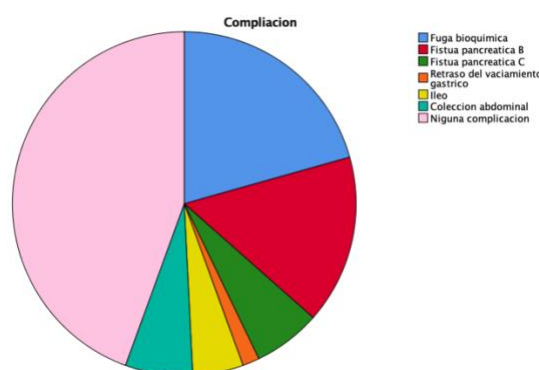


FIG 1

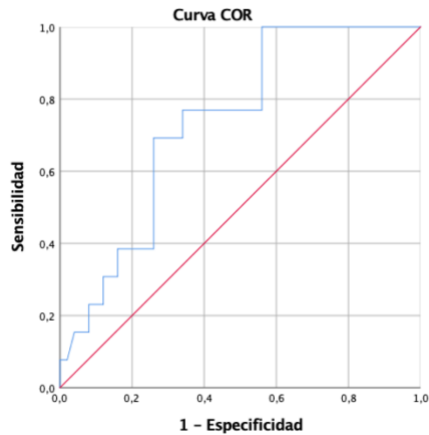
La amilasa serica en el primer dia post operatorio vario desde 30 a 1187 con una media de 304. Durante el tercero y quinto dia post qx la media de amilasa serica disminuyo en 90 y 43 respectivamente .

Al realizar la formula de Chi cuadrado analizando los niveles de amilasa serica en el primer dia post qx post operatorios y el riesgo de alguna complicacion post quirurgica el resultado fue de 0.031, con significancia estadistica, lo que corrobora la asociacion entre la hiperamilasemia en el primer dia post qx y el riesgo de complicacion. Los resultados de los niveles de amilasa serica durante el tercero y quinto dia, no se tradujeron en riesgo de complicacion (p:0.147 y p: 0.890) respectivamente.

Pruebas de chi-cuadrado

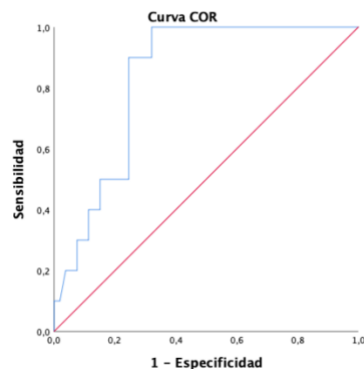
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	109,832 ^a	84	,031
Razón de verosimilitud	73,853	84	,778
Asociación lineal por lineal	1,419	1	,233
N de casos válidos	63		

Realizamos una curva ROC a la complicacion mas comun , que en este caso fue la fuga bioquimica, analizamos una porporcion debajo de la curva significativa, se tomo como parametro para predecir fuga bioquimica (complicacion mas comun asociado a hiperamilasemia durante el 1PO) de 142ng/dl, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 58%.



Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
29,00	1,000	1,000
31,00	1,000	,840
34,00	1,000	,820
38,00	1,000	,800
42,50	1,000	,780
46,00	1,000	,760
47,50	1,000	,740
49,00	1,000	,720
62,00	1,000	,700
79,00	1,000	,680
87,50	1,000	,660
92,00	1,000	,640
96,50	1,000	,620
111,00	,923	,620
123,50	,923	,600
127,00	,923	,580
135,00	,846	,580
142,00	,769	,580
147,50	,692	,580

Analizando la segunda complicacion mas comun que fue la fistula pancreatica tipo B , se determino por curva ROC, que el nivel serico para determinar esta complicacion fue de 367 mg/ml con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 24%



Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
320,50	1,000	,321
334,50	,900	,321
352,50	,900	,264
361,00	,900	,245
367,00	,800	,245
385,00	,700	,245

En relacion al analisis multivariado que pueda justificar el aumento de la amilasa serica durante el primer dia post qx , se determino que las unica variables con significancia estadistica fueron el tiempo quirurgico con una p de 0.01

	B	SE	Wald	df	Sig.
edad	-,007	,019	,132	1	,716
genero	-,785	,453	3,007	1	,083
Qt neo	,699	,696	1,007	1	,316
Tiempo qx	,008	,003	6,294	1	,012
Tipo de anastomosis	-,863	,862	1,003	1	,317
Tutor	,042	,446	,009	1	,925
Sangrado	-,001	,001	,735	1	,391

10.- Discusion .

Este estudio provee un estudio sistematico, retrospectivo que asocia el estado de amilasa serica como factor predictor de complicaciones post qx en pacientes sometidos de pancreatoduodenectomia por cancer de pancreas.

Entre todos los estudios que tratan de tener un corte para esta asociacion , ningun concenso se ha estatabecido , asi tambien como el post qx optimo para su mediacion , debido a esto ,sabemos ahora que el primer dia y el dia numero 3 post qx, son los dias de mayor sensibilidad para esta toma serica, ya que se ha demostrado que durante el dia 4 post qx, los niveles de amisala son bajos , lo que indica que este corresponde a un evento temprano dentro de la cirugia pancreatica.

La relacion entre hiperamilasemia en el primer dia post operatorio y la asociacion de esta con alguna complicacion no estabien estudiada. Lo que sabemos por estudios retrospectivo es la asociacion de esta variable con la presencia de fistula pancreatica o fuga bioquimica, en el estudio realizado por Cloyd y col, determinarion que la presencia de hiperamilasemia mayor de 140 U/L determina la presencia de fistula pancreatica con una sensibilidad de 81 % y especificidad de 55%. Tambien Winter et al en un analisis retrospectivo de 2.323 pacientes que fueron tratados con pancreatoduodenectomia, encontraron que los niveles mayores a 292 U/L en los primeros 2 dias post quirurgicos estaba asociado a un aumento de fistula pancreatica. Okabayashi analizo 50 pacientes y tambien determino una relacion con niveles de amilasa mayores a 195U/L y su asociacion con fistula pancreatica.Sin embargo en nuestro estudio se determino que una

medición de más de 142 U/L tuvo una sensibilidad 76% y una especificidad de 88%.²⁷

El mecanismo por el cual se produce la hiperamilasemia durante la FP no está claro. Una amilasa sérica elevada puede reflejar una pancreatitis temprana, posiblemente por manipulación o isquemia, lo que predispone al fracaso anastomótico. Por el contrario, puede representar un PJ incompetente con la consiguiente acumulación de jugo pancreático en el conducto pancreático. Otra posibilidad es la extravasación activa temprana en el PJ con reabsorción sistémica.

Además, en relación a las demás complicaciones que se quisieron asociar a la elevación de amilasa post operatoria, Winter determinó que existía un aumento en el porcentaje de colecciones intraabdominales, retraso en el vaciamiento gástrico cuando la cifra de amilasa era superior a 292 U/L, nuestro estudio no determinó dicha relación, ya que ninguna de las variables fue estadísticamente significativa para comprobar esa hipótesis.

En conclusión, el aumento de los niveles de amilasa sérica en el primer día post quirúrgico posterior a realizar una duodenopancreatectomía por cáncer de páncreas si se asoció a un aumento de complicaciones, especialmente de fuga bioquímica. No existió relación estadísticamente significativa en relación a las demás variables estudiadas.

11.- Bibliografia

1. Prashanth Rawlaa, d, Tagore Sunkarab, Vinaya Gaduputic. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2020;10(1):10-27
2. Globocan 2020, Mexico Pancreatic incidence
3. Yeole B, Kumar A. Population-based survival from cancers having a poor prognosis in Mumbai (Bombay), India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004;5(2):175–182
4. Prospects for standardization of surgical procedures for carcinoma of the pancreas-Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2017May;104(5):412-21
5. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Drain management after pan-creatoduodenectomy: reappraisal of a prospective randomized trial using risk stratification. *J Am Coll Surg.* 2015;221:798e809.
6. Nahm CB, Brown KM, Townend PJ, et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford).* 2018;20: 432e440.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al, and the Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62: 102e111.

8. Kinaci E, Sevinc MM, Ozakay A, Bayrak S, Cakar E, Sari S. Intraoperative acidosis is a new predictor for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15:302e309.
9. Postoperative hyperamylasemia (POH) and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy (POAP): State of the art and systematic review
Elisa Bannone, MD, Stefano Andrianello, MD, Giovanni Marchegiani, MD, PhD, Giuseppe Malleo, MD, PhD, Salvatore Paiella, MD, PhD, Roberto Salvia, MD, PhD, Claudio Bassi, MD, FRCS, FACS*
10. Serum amylase on the night of surgery predicts clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy Lavanniya K. Palani Velu
11. Postoperative Serum Amylase Predicts Pancreatic Fistula Formation Following Pancreaticoduodenectomy Jordan M. Cloyd
12. Kwang Yeol Paik, Amylase level after pancreaticoduodenectomy in predicting postoperative pancreatic fistula, *Asian Journal of Surgery* Volume 44, Issue 4, April 2021, Pages 636-640
13. Gervais y col , Complications after Pancreatoduodenectomy: Imaging and Imaging-guided Interventional Procedures *RadioGraphics* Vol. 21, No. 3
14. Choon et al, Complications of pancreatic surgery, *HPB (Oxford)*. 2005; 7(2): 99–108.
15. Globocan 2020, Pancreatic cancer incidence, Mexico.
16. Alexakis N et al . Pancreatic cancer, best practice res clin . *Gastroenterology* 2018;12:183-205

17. Bracci PM et al . Pancreatic and pancreatic cancer in two large pooled case control studies. *Cancer causes control* 2019;20: 1723-1731
18. Bosetti C et al . Cigarette smoking and pancreatic cancer, an analysis from the international pancreatic cancer consortium. *Ann Oncol* 2021.
19. Olivie D et al . Predicting resectability of pancreatic head cancer with multidetector CT. *JOP* 2007;8, 753-758
20. Bellehaninna UK et al . The clinical utility of serum Ca199 in the diagnosis , prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma. *JGO* 2020;3,105
21. Agarwal B et al . Endoscopic ultrasonography fine needle aspiration on multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer . *J gastroenterology* 2014;99,884,898
22. Farma JM et al , Pet ct fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasm. *Ann Surg Oncology* 2018;15,2465-2476
23. Nakeeb et al, surgical techniques for pancreatic cancer. *Inerva CHir* April 2014;59,151-163
24. Callery MP et al, pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer. Expert consensus statement. *Ann Surg Oncology* 2019;15,1722-1733
25. Nimura Y et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas, long result of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatology Pancreat Sci* 2012;19,230-241

26. Le Scodan R et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. JAMA 2018;1073-1087

27. J.M Winter et al , Biochemical markers predicts morbidity mortality after pancreatoduodenectomy Ann Surg 204;2007

