

# Morbimortalidad de la pancreatoduodenectomía en pacientes con cáncer de páncreas y tumores periampulares en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2008 a 2013

*Morbimortality of pancreatectomy in patients with cancer of pancreas and periampullary tumors in the Oncology Hospital of Centro Médico Nacional Siglo XXI from 2008 to 2013*

Rafael Medrano-Guzmán, Marisol Luna-Castillo\*, Waldo J. Chable-Puc, Luis E. García-Ríos,

Domingo González-Rodríguez y Francisco I. Nájera-Domínguez

Departamento de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo Alto, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** Los tumores de páncreas y los tumores periampulares tienen una presentación clínica similar. La pancreatoduodenectomía representa la única posibilidad de curación o de aumentar la sobrevida, con una mortalidad promedio del 5-10% y una morbilidad del 20-40%. **Objetivo:** Determinar la morbilidad y la mortalidad secundarias a la intervención de pancreatoduodenectomía en pacientes con cáncer de páncreas o tumores periampulares en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI de 2008 a 2013. **Método:** Cohorte histórica, observacional y descriptiva, realizada en el departamento de sarcomas y tumores de tubo digestivo alto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, operados de pancreatoduodenectomía entre 2008 y 2013. **Resultados:** Se incluyeron 71 pacientes que se sometieron a pancreatoduodenectomía; 47 (66.2%) eran de sexo femenino y 24 (33.8%) de sexo masculino. La edad promedio fue de 60.3 años. La histología más común fue cáncer de ampolla de Vater (66.2%). Las resecciones fueron R0 en el 95.8% de los casos. La mortalidad fue del 4.22% y la morbilidad fue del 69%. La complicación más frecuente fue la fistula pancreática (23.9%). En el análisis estadístico, la transfusión perioperatoria se asoció a complicaciones quirúrgicas ( $p < 0.007$ ). **Conclusiones:** La morbilidad de la pancreatoduodenectomía es mayor que lo reportado en la literatura; sin embargo, no influye en la mortalidad, que es similar a lo reportado en otros centros. El número de ganglios resecados, así como el porcentaje de márgenes negativos, son los aceptados internacionalmente. Se concluye que esto se deriva de la experiencia del centro donde se realizan estos procedimientos. No se encontró ningún factor con relevancia estadística, excepto la transfusión, que incrementaba las complicaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de páncreas. Cáncer ampular. Complicaciones posoperatorias. Mortalidad. Morbilidad.

## Abstract

**Introduction:** Pancreatic tumors and periampullary tumors have a similar clinical presentation; pancreatectomy represents the only possibility of cure or of increasing survival; with an average mortality of 5-10% and a morbidity of 20-40%. **Objective:** To determine the morbidity and mortality secondary to the pancreatectomy intervention in patients with pancreatic cancer or periampullary tumors in the Oncology Hospital of Centro Médico Nacional Siglo XXI (Mexico City) from 2008 to 2013. **Method:** Historical, observational and descriptive cohort carried out in the department of sarcomas and tumors of the upper digestive tube of the Oncology Hospital of Centro Médico Nacional Siglo XXI, postoperative pancreatectomy from 2008 to 2013. **Results:** We included 71 patients who underwent pancreatectomy, 47 (66.2%) were female.

### Correspondencia:

\*Marisol Luna-Castillo

Av. Cuauhtémoc, 311

Col. Doctores

Ciudad de México, México

E-mail: marylusol@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-07-2018

Fecha de aceptación: 17-09-2018

DOI: 10.24875/CIRU.18000580

Cir Cir. 2019;87:69-78

Contents available at PubMed

www.cirugiacircujanos.com

*le and 24 (33.8%) were male. The average age was 60.3 years. The most common histology was cancer of the Vater's ampulla (66.2%). The resections were R0 in 95.8% of the cases. Mortality was 4.22% and morbidity was 69%. The most frequent complication was pancreatic fistula (23.9%). In the statistical analysis, perioperative transfusion was associated with surgical complications ( $p < 0.007$ ). Conclusions: The morbidity of pancreateoduodenectomy is greater than that reported in the literature, however, it does not influence mortality that is similar to that reported in other centers. The number of lymph nodes resected; as well as the percentage of negative margins are those accepted worldwide; It is concluded that this is derived from the experience of the center where these procedures are performed. No factor with statistical significance was found, only the transfusion that increased the complications.*

**KEY WORDS:** Pancreatic cancer. Ampullary cancer. Postoperative complications. Mortality. Morbidity.

## Introducción

El cáncer de páncreas representa la cuarta causa de muerte por cáncer mundial y está asociado con un pobre pronóstico: sin tratamiento, la sobrevida a 5 años es menor del 5%<sup>1</sup>.

Los tumores periampulares y de la cabeza de páncreas se caracterizan por obstrucción biliar duodenal y dolor, además de que el manejo quirúrgico consiste en la pancreateoduodenectomía, independientemente de su origen<sup>2,3</sup>.

En torno al 10-20% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen enfermedad resecable, y a pesar de que las técnicas quirúrgicas han mejorado, el 90% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica presentarán recurrencia<sup>4</sup>.

Los carcinomas ampulares representan la segunda patología más frecuente de los carcinomas periampulares que son sometidos a pancreateoduodenectomía, después del adenocarcinoma pancreático, con una proporción de un 7-9%; surgen del ámpula o papila de Vater y representan el 0.2% de los tumores del tracto gastrointestinal<sup>5</sup>.

Entre los carcinomas periampulares se incluyen los carcinomas del páncreas, del ámpula de Vater, del conducto biliar distal y del duodeno<sup>5</sup>.

La pancreateoduodenectomía se introdujo por primera vez por Codivilla y Kausch para el tratamiento de los tumores periampulares y de la cabeza del páncreas. La mortalidad era alta en un inicio, con reportes de un 25-30% de mortalidad; recientemente, con un descenso de menos del 5% en algunos centros quirúrgicos con gran experiencia en el procedimiento<sup>6</sup>.

A pesar de una apreciable disminución de la mortalidad, la morbilidad después de la pancreateoduodenectomía sigue siendo de hasta un 40%. Las modificaciones técnicas se han hecho para controlar la morbilidad, como las relacionadas con la anastomosis pancreática, la cual se ve reflejada en la disminución del tiempo quirúrgico y de la pérdida de sangre<sup>7,8</sup>.

En contraste con otros carcinomas de la región periampular, los carcinomas ampulares tienen una tasa de resección superior, una menor tasa de recurrencia y un mejor pronóstico. Debido a su localización anatómica, se hacen clínicamente aparentes de manera temprana porque ocluyen el conducto pancreático o biliar, y son diagnosticados en estadios tempranos, por lo que tienen una mayor probabilidad de éxito en la resección quirúrgica, con tasas de sobrevida por arriba del 39% a 5 años, con un rango entre el 30 y el 70%. La resecabilidad es del 76.5 al 89.4%<sup>9</sup>.

Winter, et al.<sup>10</sup> evaluaron los resultados de 1175 pacientes que se sometieron a pancreateoduodenectomía por adenocarcinoma ductal de 1970 a 2006. La pérdida de sangre promedio fue de 800 ml y el tiempo de cirugía fue de 380 minutos. La tasa de mortalidad perioperatoria fue del 2%, la morbilidad fue del 38%, la duración de la estancia hospitalaria fue de 9 días y la mediana de supervivencia fue de 18 meses.

McPhee, et al.<sup>11</sup> también informaron de una disminución de la tasa mortalidad del 5.5% en 2003, que había disminuido significativamente desde el 8.2% en 1998. Estudios adicionales han reportado tasas de morbilidad del 42 al 47%; las complicaciones más comunes fueron retardo en el vaciamiento gástrico, fístula pancreática e infecciones de la herida quirúrgica<sup>11-13</sup>.

Los estudios realizados en centros oncológicos han reportado un aumento de las tasas de supervivencia a largo plazo para pacientes con adenocarcinoma de la cabeza del páncreas después la pancreateoduodenectomía, con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 20%<sup>14</sup>.

El aumento de la supervivencia puede atribuirse a una mayor experiencia del procedimiento de Whipple y a los avances en el manejo perioperatorio. Sin embargo, el aumento se la supervivencia se asocia a los factores pronósticos de sobrevida: 1) factores demográficos, como la edad, el sexo y la raza; 2) factores perioperatorios, como el tipo de resección, la pérdida estimada de sangre, las transfusiones de paquetes

globulares, el tiempo quirúrgico, la experiencia del cirujano y la terapia adyuvante; y 3) factores histopatológicos, como el tamaño del tumor, la ploidía del ADN, el grado histológico, la invasión neural o linfovascular, el estado del ganglio linfático y los márgenes de resección. Sin embargo, existe controversia en torno a la mayor parte de estos, y la mayoría de los estudios han sido pequeños o de experiencias de una sola institución, lo que limita la fuerza y la generalización de los resultados<sup>15</sup>.

Lim, et al.<sup>15</sup> analizaron los factores pronósticos de sobrevida en 396 pacientes con cáncer gástrico. La mediana de sobrevida fue de 17.6 meses. La sobrevida a 1 y 3 años fue del 60.1 y el 34.3%, respectivamente. Como factores pronósticos que disminuyeron la sobrevida encontraron la raza afroamericana, la falta de quimiorradioterapia adyuvante y factores histopatológicos como el tamaño del tumor mayor de 2 cm, el grado histológico y las metástasis en ganglios linfáticos.

Conlon, et al.<sup>16</sup> revisaron las características clínicopatológicas de los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica por cáncer de páncreas, y se logró la resección en un 17% (118 pacientes). El sitio de presentación del tumor fue la cabeza del páncreas (86%), el cuerpo (8%) y la cola (6%). El 72% de los pacientes fueron sometidos a pancreatoduodenectomía; el 15% se sometió a pancreatectomía total y el 3% a pancreatectomía distal. La mortalidad operatoria fue del 3.4%. La mediana de supervivencia fue de 14.3 meses después de la resección. Doce pacientes sobrevivieron 5 años después de la cirugía (10.2% de supervivencia global a los 5 años). Cinco pacientes murieron de cáncer de páncreas recidivante o metastásico a los 60, 61, 62 y 64 meses. Demostraron así la pobre supervivencia y el mal pronóstico, aun con la resección, considerando la necesidad del desarrollo de nuevas y eficaces terapias adyuvantes.

Distler, et al.<sup>17</sup> revisaron el resultado clínico y los factores pronósticos en 195 pacientes. La mortalidad global fue del 4.1% y la morbilidad global fue del 42%. La sobrevida a 3 y 5 años fue del 31.5 y el 11.86%, respectivamente. En el análisis univariado se demostró que valores de Antígeno Carcino Embrionario (ACE) > 3 ng/ml ( $p = 0.002$ ) y valores elevados del marcador tumoral Ca 19-9 > 75 U/ml ( $p = 0.026$ ), el grado 3 ( $p = 0.001$ ) y la consistencia dura de la glándula pancreática ( $p = 0.017$ ) fueron predictores significativos de pobre supervivencia. Sin embargo, solo ACE > 3 ng/ml ( $p < 0.005$ ) y el grado 3 ( $p = 0.027$ )

fueron validados como predictores significativos de la supervivencia en el análisis multivariado<sup>17,18</sup>.

En cuanto al papel del margen positivo, aunque existe controversia, se concluyó que si los márgenes son positivos, ya sea microscópicos o macroscópicos, los resultados en la supervivencia son equivalentes a los de la quimiorradioterapia paliativa sin cirugía. Estos datos se extrapolan de grandes series que evalúan la supervivencia en pacientes con resecciones R1 o R2 en comparación con aquellos con margen negativo (R0)<sup>19-21</sup>.

La pérdida de sangre durante la cirugía también se ha reportado como un factor que influye en la supervivencia. Kazanjian, et al.<sup>12</sup> describen la pérdida de sangre como un predictor de pobre supervivencia cuando esta es mayor de 400 ml.

Se han realizado estudios acerca del factor cirujano y cómo este afecta en los resultados quirúrgicos de la pancreatoduodenectomía, considerando cirujano de alto volumen cuando realiza cinco o más intervenciones al año, y de bajo volumen cuando realiza menos. El centro hospitalario de alto volumen se considera cuando en él se realizan 11 o más cirugías al año, y de bajo volumen cuando se realizan menos. Se observan resultados estadísticamente significativos en los cirujanos de alto volumen y en hospitales de alto volumen, afectando los resultados después de la pancreatoduodenectomía no solo en las tasas de mortalidad, sino también en los días de estancia hospitalaria y los costos<sup>22</sup>.

En un estudio publicado por Birkmeyer, et al.<sup>23</sup> se evaluó el impacto de la experiencia de varias instituciones con diversos procedimientos quirúrgicos habituales y complejos. Las instituciones se clasificaron según el número de procedimientos realizados al año: menos de uno, uno o dos, de tres a cinco, de seis a 16, y más de 16. Las instituciones con experiencia nominal (de una a cinco resecciones por año) registraron las mayores tasas de mortalidad (11-16%), mientras que las que tienen mayor experiencia mostraron las tasas de mortalidad más bajas (3.8%)<sup>23,24</sup>.

Howard<sup>25</sup> reportó, en 41 pacientes que se sometieron a pancreatoduodenectomía, un 0% de mortalidad operatoria. Las principales indicaciones para la cirugía fueron carcinoma de la cabeza del páncreas, carcinoma de ámpula de Vater, carcinoma de conducto biliar, pancreatitis crónica y cistadenoma de páncreas. El promedio de edad fue de 61 años en los pacientes con carcinoma. Las complicaciones más frecuentes fueron absceso subdiafragmático y fistula de la anastomosis pancreaticoyeyunal.

En México se analizó una serie de 122 pancreatoduodenectomías realizadas en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Subirán, en el periodo comprendido de 2000 a julio de 2006. El promedio de edad fue de 57.9 años, la pérdida sanguínea promedio fue de 881 ml, el tiempo quirúrgico promedio fue de 5.35 horas y el promedio de estancia hospitalaria fue de 14 días. Los diagnósticos más frecuentes fueron adenocarcinoma de páncreas y cáncer de ámpula de Vater, con un 34.4% cada uno. La morbilidad fue del 41.8% y la mortalidad fue del 6.5%. Las complicaciones más frecuentes fueron fistula pancreática y retraso en el vaciamiento gástrico<sup>26</sup>.

En un hospital general de Boston, de 1990 a marzo de 2000, se realizaron 489 pancreatoduodenectomías y en el análisis univariado se observó significancia estadística en el retraso del vaciamiento gástrico, la presencia de fistula y la ocurrencia de cualquier complicación debida a la estancia hospitalaria prolongada. La mortalidad fue del 5%<sup>27</sup>.

En la serie reportada por Cameron, et al.<sup>7</sup> en el Hospital Johns Hopkins entre 1969 y mayo de 2003 se realizaron 1000 pancreatoduodenectomías. Se determinaron el manejo y los resultados de esos pacientes, y se documentó la evolución de este procedimiento quirúrgico en cinco décadas. El promedio de edad fue de 63.4 años. Encontraron que el tiempo quirúrgico disminuyó significativamente con el paso de las décadas, iniciando con 8.8 horas en 1970 hasta 5.5 horas en el año 2000. La estancia hospitalaria disminuyó de 17 a 9 días. La mortalidad fue del 1% y la morbilidad fue del 41%. Las complicaciones más frecuentes fueron retraso en el vaciamiento gástrico, fistula pancreática e infección de la herida quirúrgica. La pérdida de sangre disminuyó hasta 700 ml. El 2.7% de los pacientes tuvieron que ser reoperados.

Trede, et al.<sup>28</sup> evaluaron 118 pancreatoduodenectomías realizadas en The Surgical University Clinic Mannheim de noviembre de 1985 a 1989, con un 0% de mortalidad operatoria. La principal complicación fue la fistula pancreática (8%). La media de estancia hospitalaria fue de 16 días.

Chan, et al.<sup>29</sup> realizaron una revisión retrospectiva de 60 pacientes con tumores periampulares resecados quirúrgicamente. Según el análisis de Cox, la ausencia de invasión neural y el uso de quimioterapia adyuvante fueron factores significativos para una supervivencia más larga en pacientes con tumores ampulares. La invasión linfática se relacionó con una menor supervivencia en pacientes con carcinoma de páncreas.

Jakhmola, et al.<sup>30</sup> reportaron, entre enero de 2008 y marzo de 2014, 69 pacientes que fueron sometidos a pancreatoduodenectomía, con una edad media de 64 años. Todos tenían una etiología maligna, pero la más común fue el carcinoma periampular (42%). Las complicaciones intraabdominales en general se registraron en el 46% de los pacientes e incluyeron fistula pancreática posoperatoria (20%) y retraso del vaciamiento gástrico (24%). La tasa de mortalidad para el conjunto fue del 11%. La media del tiempo quirúrgico fue de 309 minutos y la media del sangrado fue de 655 ml.

Böttger y Junginger<sup>31</sup> reportaron su serie de 221 casos, 128 hombres y 93 mujeres, con una edad media 61 años (rango: 23-83). Se realizaron 209 pancreatoduodenectomías. Las complicaciones quirúrgicas aparecieron en un 25% de los casos. Las tasas de mortalidad a los 30 y 90 días fueron del 3.1 y el 5.7%, respectivamente. En el análisis de regresión, la pérdida intraoperatoria de sangre, la bilirrubina sérica preoperatoria, el diámetro del conducto pancreático y la aparición de complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas tuvieron una influencia independiente sobre la mortalidad.

## Método

Se estudiaron 71 pacientes posoperados de pancreatoduodenectomía en el período de enero de 2008 a diciembre de 2013 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Ciudad de México. Se trata de una cohorte histórica, descriptiva.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de cabeza de páncreas o tumores periampulares, posoperados en la unidad de pancreatoduodenectomía, sin metástasis a distancia, que no recibieron tratamiento neoadyuvante.

Se describieron las características de los pacientes, las características de la pieza quirúrgica resultado de la cirugía, las características del procedimiento, las terapias adyuvantes, la morbilidad y la mortalidad, el periodo libre de enfermedad y el tiempo hasta la recurrencia, y se correlacionaron los resultados con la supervivencia a largo plazo.

La supervivencia global y el periodo libre de enfermedad se analizan a 36 meses; se considera significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . Así mismo, los datos se analizan con el sistema SSPS 18 para análisis estadístico. Se realiza un análisis univariado,

**Tabla 1. Características clínicas.**

	Pacientes (n)	Porcentaje
Edad		
Media: 60.35 años (rango: 26-80 años)	71	100
Sexo		
Mujeres	47	66.2
Hombres	24	33.8
Comorbilidad		
Diabetes mellitus	14	19.7
Hipertensión arterial	22	30.9
Otra	11	15.4
Ninguna	24	34
Pérdida de peso		
Media: 5.8 kg (rango: 0-20)		
ECOG		
0	42	59.1
1	26	36.7
2	3	4.2
Adyuvancia		
RT	1	1.4
QT	15	21.1
QT/RT	7	9.9
Ninguna	48	67.6
Recurrencia		
Hepática	10	14.0
Pulmonar	2	2.8
Locoregional	3	4.2
Ninguna	56	79

ECOG: Escala que mide la calidad de vida de un paciente oncológico, diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

buscando una relación entre las características perioperatorias y las complicaciones. Se realizan un análisis de asociación con regresión múltiple y un análisis de riesgos calculando la razón de momios con su respectivo intervalo de confianza.

El subgrupo de análisis multivariado incluye factores como la terapia adyuvante, el diámetro del tumor, los ganglios regionales positivos, el grado histológico y el cáncer residual después de la cirugía.

## Resultados

Se realizó pancreatoduodenectomía a 71 pacientes, 47 (66.2%) del sexo femenino y 24 (33.8%) del sexo masculino. La edad promedio fue de 60.35 años (rango: 26-80).

Como comorbilidad, contaban con diabetes mellitus 14 (19.7%), hipertensión arterial 22 (30.9%), cáncer de tiroides 1 (1.4%), cáncer de mama 1 (1.4%), cáncer cervicouterino 1 (1.4%), hipotiroidismo 3 (4.2%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica 1 (1.4%),

**Tabla 2. Características del tumor tras la cirugía.**

	Pacientes (n)	Porcentaje
Tamaño		
Media: 3.2 cm (rango: 0.6-18)		
Histología		
Cáncer de ampolla de Vater	47	66.2
Cáncer de páncreas	7	8.5
GIST duodeno	4	5.6
NET páncreas	4	5.6
Cáncer de duodeno	2	3.8
Patología benigna	7	11.3
Grado de diferenciación en cáncer de ampolla de Vater		
Bien diferenciado	38	53.5
Moderadamente diferenciado	4	5.6
Pobremente diferenciado	4	5.6
In situ	1	1.4
Grado de diferenciación en cáncer de páncreas		
Bien diferenciado	4	5.6
Moderadamente diferenciado	0	0
Pobremente diferenciado	2	1.4
No determinado		
Tipo de resección		
R0	68	95.8
R1	3	4.2
R2	0	0
Tamaño		
T1	3	4.4
T2	29	40.84
T3	31	43.6
T4	1	1.4
In situ	1	1.4
Benigno	6	8.4
Ganglios		
N1	24	33.8
Ganglios resecados		
Media: 13 (rango: 0-41)		
Estadio clínico		
EC I	6	8.4
EC II	23	32.3
EC III	31	43.6
EC IV	0	0
Invasión linfovascular	26	36.6
Invasión perineural	24	33.8

GIST: tumor de estroma gastrointestinal; NET: tumor neuroendocrino.

artritis reumatoide 2 (2.8%), hepatitis autoinmunitaria 1 (1.4%) y linfoma 1 (1.4%).

En la tabla 1 se resumen las características clínicas. La pérdida de peso promedio fue de 5.8 kg (rango: 0-20). El ECOG (escala que mide la calidad de vida de un paciente oncológico, diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos

**Tabla 3. Características de la cirugía.**

Media de unidades de sangre transfundida	2.4 (0-18)
Media de tiempo quirúrgico	384 min (240-660)
Media de sangrado	1272 ml (50-6500)
Pacientes complicados	49 (69%)
Media de muertes operatorias	3 (4.22%)
Media de días hasta la muerte posoperatoria	33.3 (18-60)
Reintervenciones	36.6%
Media de días de hospitalización	22.9 (7-90)
Pacientes que entraron a la unidad de cuidados intensivos	65 (91.5%)
Pacientes que recibieron nutrición parenteral total	68 (95.7%)

y validada por la Organización Mundial de la Salud; también conocida como escala WHO o Zubrod score) al momento del diagnóstico fue de 0, 1 y 2 en el 59.1, el 36.7 y el 4.2% de los pacientes, respectivamente.

El 21.1% recibió quimioterapia adyuvante. Los principales sitios de recurrencia fueron el hígado, el pulmón y locorregional, con porcentajes del 14, el 2.8 y el 4.2%, respectivamente.

En la tabla 2 se resumen las características del tumor. El tamaño promedio fue de 3.2 cm, con un rango de 0.6 a 18 cm para todas las histologías.

De los 71 pacientes, 6 (8.5%) correspondieron a cáncer de páncreas y 47 (66.2%) a cáncer de ámpula de Vater. Los otros diagnósticos encontrados fueron tumor del estroma gastrointestinal del duodeno, con 4 (5.6%) casos, y tumor neuroendocrino del páncreas, también con 4 (5.6%) casos, seguidos de cáncer de duodeno en 2 (2.8%) casos y patología benigna en 8 (11.3%) casos. Entre los casos benignos se presentaron dos con pancreatitis crónica.

El tipo histológico para cáncer de ámpula de Vater correspondió al tipo intestinal con un porcentaje del 42.5%, seguido del tipo histológico pancreatobiliar. Para el cáncer de páncreas se reportó un solo caso con histología ductal.

El grado histológico moderadamente diferenciado correspondió al mayor porcentaje de los casos de cáncer de cabeza de páncreas, en un 83.3%. En cáncer de ámpula de Vater, el mayor porcentaje fue el de moderadamente diferenciado, con un 80.9%.

La resección fue R0 y R1 en el 95.8 y el 4.2% de los pacientes, respectivamente. No se reportaron resecciones R2. El promedio de ganglios resecados fue de 13 (rango: 0-41); 24 pacientes (33.8%) tuvieron ganglios positivos.

**Tabla 4. Complicaciones posquirúrgicas.**

Fistula pancreática	23.9%
Sepsis abdominal	21.1%
Dehiscencia de anastomosis	17.0%
Hemorragia posquirúrgica	15.5%
Fístula biliar	15.5%
Infección de herida quirúrgica	14.1%
Neumonía nosocomial	12.6%
Absceso abdominal	7.0%
Dehiscencia de herida quirúrgica	4.2%
Otras	19.7%

Treinta y un pacientes (43.6%) correspondieron a T3, 29 (40.84%) fueron T2, uno fue T4 y uno fue *in situ*.

Veintiséis pacientes (36.6%) fueron catalogados como EC III y 23 (32.3%) como EC II.

Veintiséis pacientes (36.6%) presentaron invasión linfovascular y 24 (33.8%) presentaron invasión perineural.

En la tabla 3 se resumen las características de la cirugía. Las unidades de sangre transfundidas fueron 2.4 en promedio (rango: 0-18). El tiempo quirúrgico promedio fue de 384 minutos (rango: 240-660). El sangrado promedio fue de 1272 ml (rango: 50-6500 ml).

La morbilidad fue del 69%. La principal complicación fue la fistula pancreática, que se presentó en el 23.9% de los casos, seguida de sepsis abdominal y dehiscencia de anastomosis, con un 21.1 y un 17% respectivamente; la anastomosis mayormente afectada fue la pancreaticoyeyunal, en un 17.0%. El principal sitio de sangrado reportado fue en los vasos de la raíz del mesenterio, en un 4.22%, seguido del epíplón en un 2.8%.

La mortalidad operatoria fue del 4.22%. El promedio de días en que se produjo la muerte posoperatoria fue de 33.3 (rango: 18-60).

El porcentaje de reintervenciones fue del 36.6%. El procedimiento que se realizó el mayor número de veces fue la laparotomía para lavado de la cavidad, en un 22.5%, seguido de la pancreatectomía residual en un 15.5%.

El promedio de la estancia hospitalaria fue de 22.9 días (rango: 7-90).

El 91.5% ameritó unidad de cuidados intensivos. El 95.7% recibió nutrición parenteral total posterior a la cirugía.

En la tabla 4 se muestra el porcentaje de complicaciones, siendo la más frecuente la fistula pancreática

**Tabla 5. Análisis univariado de las variables asociadas a complicaciones.**

Variables	Pacientes	p
Sexo		
Mujer	18/24	0.816
Hombre	31/47	
Edad		
< 75 años	45/61	0.513
> 75 años	4/10	
Diagnóstico		
Cáncer de páncreas	4/6	0.723
Cáncer de ámpula de Vater	31/47	
NET	4/4	
GIST duodeno	1/2	
Patología benigna	7/8	
Pérdida de peso		
Sí	28/30	0.880
No	21/41	
Duración de la cirugía		
< 6 h	22/29	0.307
> 6 h	27/42	
Cirujano		
< 5 cirugías al año	16/21	0.404
> 5 cirugías al año	33/50	
Sangrado		
< 750 ml	11/19	0.227
> 750 ml	38/52	
Transfusiones		
Sí	39/48	0.007*
No	10/23	

\*Significación estadística  $p < 0.05$ .

GIST: tumor de estroma gastointestinal; NET: tumor neuroendocrino.

(23.9%), seguida de la sepsis abdominal (21.1%) y la dehiscencia de la anastomosis (17%), siendo la menos frecuente la dehiscencia de la herida quirúrgica (4.2%).

En el análisis univariado para los factores asociados a complicaciones posquirúrgicas (Tabla 5) se encontró significancia estadística para pacientes que fueron transfundidos ( $p < 0.007$ ). En el análisis multivariado para el tiempo de cirugía, el sangrado y la edad no se encontró significancia estadística. En el análisis multivariado para la sobrevida a largo plazo se encontró significancia límitrofe en el sangrado intraoperatorio  $> 750$  ml ( $p < 0.056$ ).

Podemos observar en la figura 1, que representa el comparativo de las curvas de sobrevida de las diferentes histologías, la gran mortalidad para el cáncer de páncreas comparado con las otras histologías. Esta supervivencia para el cáncer de páncreas disminuye de manera importante para el segundo año después de la pancreatoduodenectomía.

## Discusión

Los tumores periampulares y el cáncer de páncreas son un grupo particular de enfermedades que comparten una presentación clínica similar, caracterizada por obstrucción biliar, duodenal y dolor, así como un manejo quirúrgico similar con intención curativa<sup>1</sup>.

La pancreatoduodenectomía es la única alternativa que ofrece la probabilidad de supervivencia a largo plazo, y aunque la mortalidad ha disminuido, la morbilidad sigue siendo elevada<sup>7,8</sup>.

En nuestra cohorte de 71 pacientes, la histología más frecuentemente encontrada fue el cáncer de ámpula de Vater, a diferencia de la literatura mundial, en la que se menciona que la histología más frecuente corresponde a cáncer de páncreas<sup>7</sup>.

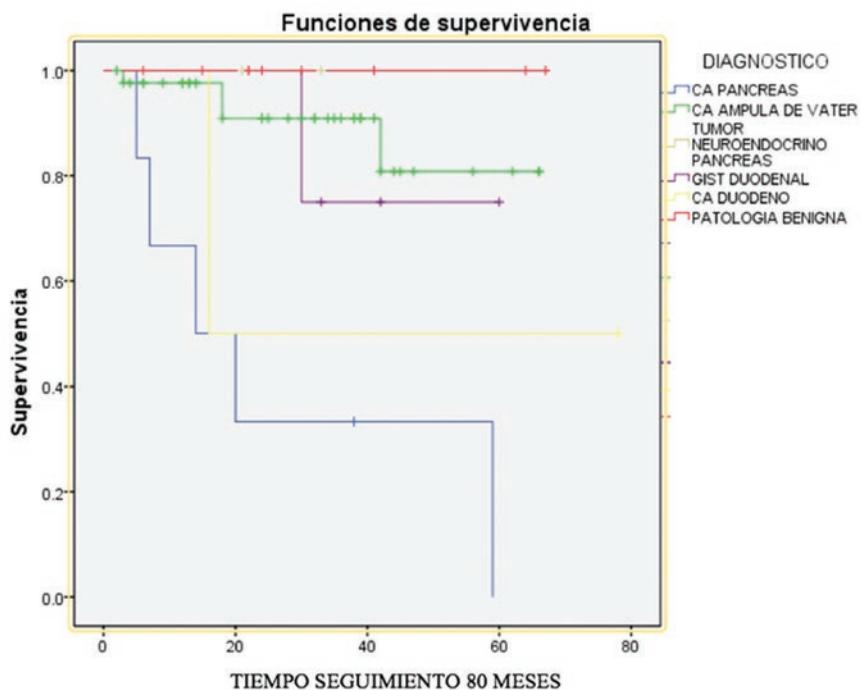
Los resultados de la mortalidad del cáncer de páncreas son similares a los encontrados en otras series, con una corta sobrevida a largo plazo<sup>2,15,16,32,33</sup>.

Aunque los estudios prospectivos aleatorizados no han demostrado un aumento significativo de la supervivencia con quimiorradioterapia adyuvante en el cáncer de cabeza de páncreas, actualmente muchos servicios recomiendan el uso de quimioterapia sistémica con gemcitabina y la radioterapia solo en casos de riesgo alto. En nuestro grupo de estudio, solo un paciente recibió quimiorradioterapia adyuvante por T3N1, con una sobrevida de 14 meses<sup>34-36</sup>.

Muchos estudios han demostrado que las características biológicas asociadas al tumor son importantes en el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas después de la resección quirúrgica, como son el tamaño del tumor, la diferenciación histológica y el estado ganglionar; todos han demostrado previamente ser determinantes biológicos significativos de supervivencia<sup>37-41</sup>. Sin embargo, nuestros dos casos con mayor sobrevida tenían como características la presencia de un tumor menor de 2 cm, sin invasión linfovascular ni perineural, actividad ganglionar negativa y etapa clínica IA.

En una reciente revisión retrospectiva<sup>42</sup> se compararon los resultados de 169 pacientes con resecciones de cáncer de cabeza del páncreas R0 con márgenes  $\leq 1$  mm y de 170 pacientes con márgenes  $> 1$  mm, y se encontró un aumento en la sobrevida global en los de márgenes más amplios, de 35 vs. 16 meses ( $p < 0.001$ ). Otro estudio<sup>43</sup> reportó una mediana de sobrevida para resecciones R0 vs. R1 de 32.9 vs. 17.7 meses, respectivamente ( $p = 0.10$ ).

Estos datos sugieren que una definición apropiada del margen de resección podría ser  $> 1$  mm. En



**Figura 1.** Supervivencia por histología posterior a pancreatoduodenectomía en un seguimiento de 80 meses.

nuestra serie no es posible definir esta característica, ya que en los reportes oficiales de patología no se menciona la distancia a la cual se encuentra el tumor del margen de resección quirúrgica para ninguna de las histologías de los 71 pacientes. Sin embargo, basándonos en los reportes oficiales del servicio de patología, el mayor porcentaje de resecciones (95.8%) fueron R0.

La complicación quirúrgica Clavien-Dindo de grado III fue identificada como factor pronóstico de peor supervivencia a 5 años en pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía por cáncer de la cabeza del páncreas. Sin embargo, en nuestro estudio, los dos pacientes con una mayor supervivencia a largo plazo en cáncer de páncreas presentaron complicaciones de grado III de Clavien-Dindo<sup>44</sup>. Debido a lo anterior, no es posible definir si esta característica tiene significado pronóstico, ya que se requiere un mayor número de casos.

El número mínimo de ganglios examinados en la pieza quirúrgica debe ser de 11 a 17 para dar una óptima estadificación. En nuestra serie, el promedio de ganglios resecados y examinados fue de 13, por lo que la cirugía de pancreatoduodenectomía en nuestro hospital cumple con dicha recomendación<sup>45</sup>.

No hay consenso respecto a si la transfusión de sangre perioperatoria es un determinante pronóstico, debido a que en algunas series se reporta una

disminución en la supervivencia cuando los pacientes son transfundidos<sup>20,41</sup>. Otras series reportan que no hay impacto en la supervivencia<sup>15,40</sup>. En la nuestra, los casos con mayor supervivencia tuvieron transfusiones de hasta seis unidades de glóbulos rojos. Sin embargo, en el análisis univariado, la transfusión de paquetes globulares sí impactó en una mayor tasa de complicaciones ( $p < 0.05$ ).

El tiempo quirúrgico promedio fue de 384 minutos, que corresponde a 6.4 horas, cercano al tiempo quirúrgico reportado por Cameron, et al.<sup>7</sup> en su serie.

El promedio de sangrado fue de 1272 ml, ligeramente mayor que lo reportado en la literatura mundial, con cifras de 600, 700 y 800 ml<sup>7,26,30</sup>. El promedio de días de hospitalización fue mayor (22.9 días) en comparación con lo reportado (14 días) en la serie del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán<sup>26</sup>.

El porcentaje de reintervenciones fue del 36.6%, mayor que lo reportado en la literatura mundial (2.7%)<sup>7</sup>.

En centros con experiencia deben realizarse pancreatoduodenectomías con una mortalidad menor del 5% y con tasas de complicaciones mayores inferiores al 40%<sup>46</sup>. En la serie de Cameron, et al.<sup>7</sup>, con 1000 pancreatoduodenectomías, una de las más representativas en cirugía de Whipple, se informa una morbilidad del 41% y una mortalidad del 1%. En nuestra serie se documentó una mortalidad del 4.22%, por lo que se encuentra dentro del rango reportado en la literatura

mundial para centros con experiencia. La morbilidad fue del 69%, superando a la mencionada en la literatura mundial, pero aunque fue elevada no impactó en la mortalidad.

En nuestra serie, las tres principales complicaciones fueron fistula pancreática en el 23.9%, sepsis abdominal en el 21.1% y dehiscencia de la anastomosis en el 17.0%. La fistula pancreática también es la principal complicación reportada en la literatura mundial<sup>47</sup>.

Sin embargo, en la serie reportada en 2007 por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sobre complicaciones quirúrgicas de la pancreatoduodenectomía, las principales complicaciones fueron fuga de la anastomosis en el 12%, infección de la herida en el 11% y retraso en el vaciamiento gástrico en el 7%, considerando un aumento en el número general de complicaciones en nuestro hospital<sup>13</sup>.

El único dato con significancia estadística en el análisis univariado fue la transfusión sanguínea, que se relacionó con una mayor tasa de complicaciones, lo que pudiera relacionarse con los pacientes con mayor sangrado y que requirieron transfusión, pero el sangrado quirúrgico no impactó en la tasa de complicaciones.

Nuestros resultados parecen indicar que el sangrado operatorio sí tiene algún tipo de influencia en la sobrevida a largo plazo, como reportan Kazanjian, et al.<sup>12</sup> en su estudio.

## Conclusiones

La mortalidad para las pancreatoduodenectomía fue del 4.2% en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, la cual se encuentra dentro de los parámetros internacionales permitidos para la cirugía de Whipple.

Aunque la morbilidad fue del 69%, esta no impacta en la mortalidad general, teniendo como principal complicación la presencia de fistulas páncreaticas. El porcentaje de resecciones completas sin márgenes positivos macroscópicos ni microscópicos es mayor del 90%, y las disecciones ganglionares cumplen las recomendaciones internacionales.

La transfusión sanguínea perioperatoria fue la única variable que se relacionó con una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas, y el sangrado quirúrgico parece tener influencia en la sobrevida a largo plazo.

Deberá realizarse un estudio posterior para comparar las variables revisadas en esta serie de casos y poder valorar la influencia de la experiencia del cirujano y el volumen de cirugías que se realizan.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional por darnos la oportunidad de contar con los pacientes para hacer posible el análisis de los datos.

Agradecemos a cada uno de los pacientes que nos aportaron datos acerca de su enfermedad para hacer posible este estudio en pro de sus análisis y poder aportar nuevos conocimientos.

## Financiamiento

Los autores declaran que no se requirió financiamiento, ya que los datos se obtuvieron de la revisión de los expedientes clínicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses bajo ningún rubro.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Hoyos S, Duarte A, Franco G. Evaluación y seguimiento de los pacientes sometidos a operación de Whipple o duodenopancrectomía céfálica en un hospital de IV nivel de Medellín. Rev Colomb Cir. 2012; 27:114-20.
- Steele GD, Osteen RT, Winchester DP. Clinical highlights from the National Cancer Data Base. CA Cancer J Clin. 1994;44:72-80.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin. 1999;49:8-31.
- Páez D, Labonte MJ, Lenz HJ. Pancreatic cancer: medical management. Gastroenterol Clin N Am. 2012;41:189-209.
- Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the ampulla of Vater. A clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. Cancer. 1987;59:506-15.
- Shah OJ, Mushtaq A, Gagloo MA, Khan IJ. Pancreaticoduodenectomy: a comparison of superior approach with classical Whipple's technique. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013;12:196-203.
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg. 2006;244:10-5.
- Gouma DJ, van Geeren RC, van Gulik TM. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg. 2000;232:786-95.
- Klein F, Jacob D, Bahra M. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. HPB Surg. 2014;2014:970234.

10. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1199-210.
11. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg.* 2007;246:246-53.
12. Kazanjian KK, Hines OJ, Duffy JP. Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss. *Arch Surg.* 2008;143:1166-71.
13. Grobmyer SR, Pieracci FM, Allen PJ. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg.* 2007;204:356-64.
14. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: is it really improving? *Ann Surg.* 1995; 221:59-66.
15. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003;237:74-85.
16. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 1996;223:273-9.
17. Distler M, Rückert F, Hunger M. Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surg.* 2013;13:12.
18. Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB Surg.* 2012;14:649-57.
19. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL. Resected adenocarcinoma of the pancreas — 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:567-79.
20. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg.* 1999;65:618-24.
21. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: is it really improving? *Ann Surg.* 1995;221:59-66.
22. Enomoto LM, Gusani NJ, Dillon PW. Impact of surgeon and hospital volume on mortality, length of stay, and cost of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:690-700.
23. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002;346:1128-37.
24. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:21-6.
25. Howard JM. Pancreatico-duodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1968;168:629-40.
26. Chan C, Franssen B, Rubio A. Pancreaticoduodenectomy in a Latin American country: the transition to a high-volume center. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:527-33.
27. Balcom JH, Ratner DW, Warshaw. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg.* 2001;136:391-8.
28. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreateoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1990;211:447-58.
29. Chan C, Herrera MF, de la Garza. Clinical behavior and prognostic factors of periampullary adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1995;222:632-7.
30. Jakhmola BCK, Kumar WCA. Whipple's pancreaticoduodenectomy: outcomes at a tertiary care hospital. *MJAFI.* 2014;70:321-6.
31. Böttger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg.* 1999;23:164-71.
32. Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A. Surgical resection of pancreatic cancer. *Tumori.* 1999;85:22-6.
33. Benassai G, Mastrolilli M, Quarto G. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol.* 2000;73:212-8.
34. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230:776-82.
35. Neoptolemos JP, Stocken DD, Fries H. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10.
36. Buzaid AC, Cotait F, Rocha CM. Manual de oncología clínica de Brasil. MOC 2012;187-98.
37. Kalser MH, Ellenberg SS. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 1985; 120:899-903.
38. Joensuu H, Alanan KA, Klemi P. Doubts on "curative" resection of pancreatic cancer. *Lancet.* 1989;1:953-4.
39. Petrek JA, Sandberg WA, Bean PK. Can survival in pancreatic adenocarcinoma be predicted by primary size or stage? *Am Surg.* 1985;51:42-6.
40. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993;165:68-72.
41. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1991;161:120-4.
42. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg.* 2013;257:731-6.
43. Delpoer JR, Bachellier P, Regenet N. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB Surg.* 2014;16:20-33.
44. Eeson G, Chang N, McGahan CE. Determination of factors predictive of outcome for patients undergoing a pancreaticoduodenectomy of pancreatic head ductal adenocarcinomas. *HPB Surg.* 2012;14:310-6.
45. Temporo MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chioarean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12:1083-93.
46. Orr RK. Outcomes in pancreatic cancer surgery. *Surg Clin N Am.* 2010; 90:219-34.
47. Warshaw AL, Thayer SP. Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:1-5.