

Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones y secuelas de la cirugía pancreática. Evidencias y desavenencias.

Diagnosis and treatment of complications and sequelae of pancreatic surgery. Evidente and disagreements.

P. Parra-Membrives^{1,2}, D. Martínez-Baena², J. Lorente-Herce², G. Jiménez-Riera^{1,2}, M.Á. Sánchez-Gálvez², R. Martín-Balbuena², A. García-Vico²

¹Profesor Asociado del Departamento de Cirugía. Universidad de Sevilla. Sevilla.

²Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

RESUMEN

A pesar de los avances técnicos y de reanimación postoperatoria, la cirugía pancreática sigue presentando una tasa de morbilidad media del 58% y de mortalidad del 4%. Esta tasa de complicaciones se resume fundamentalmente en cuatro inmediatas (la fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria, el retraso del vaciamiento gástrico y la pancreatitis del remanente) y cuatro tardías (la insuficiencia pancreática exocrina, la endocrina, la aparición de colangitis a largo plazo y de nuevo la pancreatitis aguda). Se analizan en este artículo la definición actual de las mismas, su diagnóstico y su manejo clínico recogiendo la mejor evidencia disponible.

Palabras clave: cirugía pancreática, morbilidad postoperatoria.

CORRESPONDENCIA

Pablo Parra Membrives
Hospital Universitario Virgen de Valme
41014 Sevilla
pabloparra@aecirujanos.es

XREF

ABSTRACT

Despite technical advances and postoperative resuscitation, pancreatic surgery still has an average morbidity rate of 58% and mortality of 4%. This complication rate is basically summarized in four immediate (pancreatic fistula, postoperative hemorrhage, delayed gastric emptying and remnant pancreatitis) and four late (exocrine pancreatic insufficiency, endocrine insufficiency, the appearance of long-term cholangitis and again acute pancreatitis). This article analyzes the current definition of these complications, their diagnosis and clinical management, collecting the best available evidence.

Keywords: pancreatic surgery, postoperative morbidity.

INTRODUCCIÓN

Un viejo aforismo quirúrgico señala: *Cirujano, recuerda que el páncreas no es tu amigo*. Allen Whipple realizó su primera cirugía pancreática en 1934 en un paciente que murió dos días después a causa de una fístula pancreática. Llegó a realizar tan solo 37 de los procedimientos que llevan su nombre. Casi cien años después, la

CITA ESTE TRABAJO

Parra Membrives P, Martínez Baena D, Lorente Herce J, Jiménez Riera G, Sánchez Gálvez MÁ, Martín Balbuena R, et al. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones y secuelas de la cirugía pancreática. Evidencias y desavenencias. *Cir Andal*. 2019;30(2):186-94.

cirugía pancreática sigue presentando una tasa de morbilidad media del 58% y de mortalidad del 4%, estableciéndose como límite de calidad aceptable la aparición de complicaciones en un 73% de los pacientes intervenidos y una mortalidad del 10% de ellos¹.

El cirujano que afronta una resección pancreática debe asumir fundamentalmente la aparición potencial de cuatro complicaciones inmediatas (la fístula pancreática, la hemorragia postoperatoria, el retraso del vaciamiento gástrico y la pancreatitis del remanente) y tres tardías (la insuficiencia pancreática exocrina, la endocrina y la aparición de colangitis a largo plazo). La incidencia y severidad de todas ellas varía según las características de cada grupo de pacientes, de la experiencia del cirujano y en función de la localización de la resección (cabeza, cuerpo o cola pancreática). Se analizará a continuación la definición de cada complicación, y la evidencia disponible acerca de su diagnóstico y mejor opción de tratamiento.

FÍSTULA PANCREÁTICA

Se considera una fístula a cualquier comunicación anormal entre un ducto pancreático y otra superficie epitelial con la extravasación de líquido rico en enzimas pancreáticas. En 2005 un grupo internacional para el estudio de las fístulas pancreáticas (International Study Group for Pancreatic Fistula-ISGPF) estableció los primeros criterios consensuados para diagnosticarlas y clasificarlas. Estos criterios se han aceptado universalmente y se emplean desde entonces en la mayoría de las publicaciones². La salida por un drenaje quirúrgico o percutáneo de un volumen medible de líquido conteniendo cifras de amilasa tres veces superior a los valores plasmáticos normales se considera una fístula pancreática cuando aparece en el tercer día postoperatorio o en adelante. De forma previa a la medición bioquímica, el cirujano pancreático experimentado sabrá sospechar la existencia de esta temida complicación si el líquido extravasado es transparente o más bien herrumbroso. En este punto estará atento a la aparición de síntomas clínicos relacionados con la aparición de una fístula pancreática: dolor abdominal, fiebre, retraso del vaciamiento gástrico y deterioro del estado general.

Si bien el diagnóstico de una fístula pancreática se realiza mediante la determinación bioquímica del drenaje abdominal, la confirmación de la fuga y su gravedad se establece con la realización de una prueba de imagen abdominal, generalmente mediante TAC con contraste intravenoso¹. La calidad de las máquinas actuales permite detectar fugas anastomóticas tras una duodenopancreatectomía con precisión anatómica y detectar colecciones líquidas yuxta-anastomóticas sugestivas de contener líquido pancreático extravasado (Figura 1). La clasificación de la gravedad y repercusión clínica de las fístulas pancreáticas fue establecida por el ISGPF en 2005 y revisada en 2016³. Manteniendo la misma definición ya detallada anteriormente, en el momento actual se establecen tres grados de fístulas pancreáticas. El Grado A se ha definido como fístula bioquímica e implica exclusivamente la detección de amilasa elevada en líquido drenaje quirúrgico o percutáneo sin que el paciente presente síntomas relacionados con dicho drenaje, ni precise intervención terapéutica. La duración del débito del drenaje superior a tres semanas, una repercusión clínica relevante, especialmente infecciosa, y la necesidad de intervención terapéutica endoscópica, radiológica o angiográfica determina la existencia de una fístula grado B. Finalmente, aquellos pacientes que requieren de una reintervención quirúrgica a causa de su fístula pancreática, o aquellos que desarrollan fallo de órganos

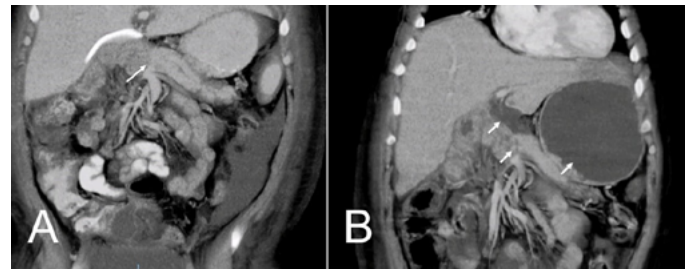


Figura 1

Estudio tomográfico computarizado de la anastomosis pancreatoyeyunal. A) La flecha señala una anastomosis pancreatoyeyunal íntegra. B) Las flechas señalan una leve disrupción de la anastomosis pancreatoyeyunal, una colección de líquido peripancreático y una dilatación gástrica reactiva al proceso inflamatorio.

o fallecen, presenten una fístula pancreática grado C. Los grados B y C son llamados en su conjunto fístulas clínicamente relevantes. (Figura 2).

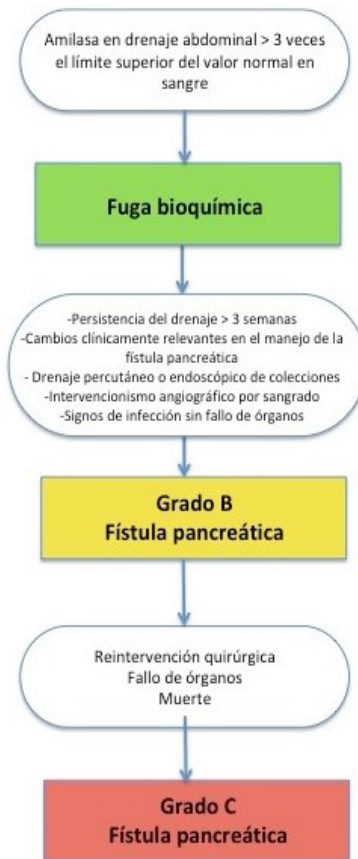


Figura 2

Clasificación modificada del ISGPF para las fístulas pancreáticas (2016). Tomado de Bassi et al. Surgery. 2016;161(3):584-591.

El riesgo de sufrir una fístula pancreática varía de forma clara en función del procedimiento resectivo pancreático que se realice. La incidencia de fístulas clínicamente relevantes (grados B y C) tras una pancreatomectomía distal es de un 23%. La realización de una duodenopancreatectomía cefálica (DPC) hace aumentar este riesgo hasta algo más de un 27%⁴. En realidad, la incidencia global de fístulas,

incluyendo las fugas bioquímicas, es superior tras la pancreatectomía distal. Sin embargo, la repercusión clínica es mayor en las resecciones de cabeza pancreática al requerir una anastomosis y por tanto una comunicación con el tubo digestivo. Los pacientes que desarrollan una fístula pancreática tras una DPC presentan por ello un vertido de gérmenes a la cavidad abdominal facilitando la aparición de complicaciones sépticas. Más de la mitad de los pacientes a los que se le practica una enucleación de una lesión pancreática presentarán una fístula pancreática, un 37% de ellas clínicamente relevantes (grado B y C). Finalmente, los pacientes a los que se le realiza una pancreatectomía central presentan el riesgo sumatorio de un doble remanente pancreático con anastomosis entérica y desarrollarán una fístula grado Bo C en un 60% de los casos.

En los últimos años se ha debatido mucho acerca del beneficio de dejar drenajes abdominales en prevención de la aparición de una fístula pancreática. Por una parte, el efecto de succión del drenaje y el proceso inflamatorio que implica la localización de un cuerpo extraño perianastomótico durante un periodo prolongado de tiempo podría facilitar, más que prevenir, la aparición de una fístula pancreática. Sin embargo, la abstención de la colocación de drenaje quirúrgico tras una DPC ha demostrado aumentar la morbilidad y cuadruplicar la mortalidad postoperatoria⁵. La retirada precoz del drenaje cuando se puede predecir que no va a aparecer una fístula pancreática supone una actitud intermedia. Por una parte, se ofrece el beneficio de tratar a los pacientes que necesitan evacuar el líquido pancreático extravasado a la vez que se impide que el drenaje cause la fístula en aquellos pacientes que no presentarán una fuga. La detección de amilasa elevada en el líquido de drenaje en el primer día postoperatorio ha mostrado tener un elevado valor predictivo positivo para la aparición de fístulas pancreáticas. Diversos trabajos han tratado de establecer el punto de corte óptimo, estableciéndose que valores superiores a 2.000 a 5.000 U/L representan un riesgo elevado de desarrollar una fístula pancreática^{6,7}. Un valor de 600 U/L en el primer día postoperatorio posee un valor predictivo negativo suficiente para permitir la retirada del drenaje⁸. Además de la amilasa, la elevación precoz de la proteína C reactiva tras el procedimiento quirúrgico también ha demostrado capacidad predictiva del desarrollo de una fístula pancreática^{9,10}.

La aparición de una fuga bioquímica pancreática no requiere más que la paciencia de esperar el cese del débito del drenaje y, de hecho, muchos de estos pacientes pueden ser manejados en régimen ambulatorio. Los pacientes sintomáticos requerirán más atención y generalmente un ingreso hospitalario prolongado. Como se ha señalado con anterioridad, las consecuencias clínicas de una fístula pancreática en el contexto de una anastomosis pancreatoentérica (yeyunal o gástrica) son mayores que tras un procedimiento resectivo sin anastomosis. Las fístulas consecutivas a DPC presenta una mayor gravedad, un índice de complicaciones infecciosas superior, un ingreso más prolongado y un mayor requerimiento de cuidados intensivos que las que aparecen tras una pancreatectomía distal. En general, el paciente que desarrolla una fístula pancreática se halla sumido en un estado hipercatabólico por lo que precisa de un aporte nutricional añadido. El consumo de nutrientes necesario para la reparación biológica de tejidos tras la cirugía se ve incrementado por la pérdida proteica del débito enzimático evacuado a través de la fístula y del consumo de recursos como respuesta a un proceso séptico local o sistémico¹¹. En caso de estar disponible la vía digestiva es preferible el aporte enteral de nutrientes al parenteral ya que aumenta la probabilidad de cierre de la fístula dos veces, acorta el

tiempo de cierre y posibilita un ingreso hospitalario más corto y con menos complicaciones¹².

Una de las medidas terapéuticas más comúnmente empleadas para tratar de producir el cierre de las fístulas pancreáticas es el uso de somatostatina y sus análogos. No obstante, no hay una justificación científica para ello. No existen evidencias de que los análogos de la somatostatina produzcan una aceleración o un aumento de la tasa de cierre de la fístula. Tampoco ha podido demostrarse que lleve a una reducción del volumen del débito¹³. De hecho, han comenzado a aparecer estudios que señalan que el efecto final podría ser más bien el de favorecer la aparición de fístulas en lugar de impedir las, al reducir el flujo asplácico y por tanto también la perfusión de los extremos anastomóticos¹⁴. A pesar de ello, la mayoría de los centros que realizan cirugía pancreática la siguen empleando de forma rutinaria tanto en la prevención como en el tratamiento de las fístulas pancreáticas¹⁵.

Mucho más importante es el empleo de una cobertura antibiótica adecuada. Tras una fuga de una anastomosis pancreatoentérica debe asumirse que el líquido vertido está infectado. Los pacientes que muestran fiebre, leucocitosis o elevación de los marcadores inflamatorios requieren antibioterapia de amplio espectro. Como en cualquier otro foco infeccioso intraabdominal, tan pronto como sea posible debe realizarse una toma de cultivo mediante punción percutánea de las colecciones detectadas para desescalar a una antibioterapia dirigida¹¹.

La estrategia terapéutica intervencionista sobre un paciente con fístula pancreática se asemeja mucho al *step-up approach* popularizado para el manejo de las pancreatitis agudas infectadas. El tratamiento escalonado establece una agresividad intervencionista creciente pasando de la antibioterapia aislada al drenaje percutáneo o endoscópico de colecciones y finalmente a la reintervención quirúrgica. Entre el 75 y 85% de los pacientes responden bien al tratamiento con antibioterapia y drenaje percutáneo de colecciones, siendo este porcentaje mayor en los casos de fístula aparecida tras pancreatectomías distales¹¹. El resto de los pacientes requerirá una nueva cirugía con carácter urgente.

La indicación más frecuente para la realización de una reintervención es el mal control del proceso infeccioso que llevan al paciente a un deterioro clínico progresivo. El desarrollo de peritonitis generalizada, de necrosis de segmentos intestinales o simplemente la aparición de colecciones infectadas no drenables percutáneamente son otras de las indicaciones de reintervención. No existe un procedimiento quirúrgico único ni uno estándar que pueda recomendarse para el momento de la segunda cirugía. Cada paciente puede requerir una técnica diferente. No obstante, existe una tendencia creciente a realizar lo que se ha venido a llamar cirugía conservadora de páncreas. Cuando la causa de la reintervención es simplemente un cúmulo de líquido no drenado o existe una dehiscencia de una anastomosis pancreatoentérica mínima, el desbridamiento y lavado de las colecciones y la colocación de nuevos drenajes puede ser suficiente. Generalmente, intentar reparar una anastomosis con una disrupción parcial puede parecer tentador, pero resulta poco recomendable y frecuente provoca más veces el aumento del desgarramiento que su cierre. La aplicación de sellantes líquidos o en láminas forma más parte de un ritual o superstición quirúrgica que una intervención con eficacia real⁸. Cuando existe una dehiscencia mayor, el drenaje postoperatorio del

efluente intestinal y pancreático resulta más complejo. El cirujano debe plantearse deshacer la anastomosis. En este caso, existen al menos cinco posibles gestos técnicos a emplear. De menor a mayor complejidad: 1) cerrar el asa anastomosada con una grapadora mecánica y procurar el drenaje de la glándula intubando el conducto pancreático o colocando un drenaje de proximidad 2) realizar el cierre del asa acompañándolo de un sellado del Wirsung 3) completar una nueva pancreato-enterostomía 4) reconvertir la anastomosis a una pancreato-gastrostomía 5) completar la pancreatomectomía del remanente¹¹. Este último procedimiento es el más agresivo de todos y conlleva una morbilidad de cerca del 80%, la reintervención de uno de cada tres enfermos y una mortalidad mayor del 40%¹⁶. Esto ha hecho que por debajo de un 5% de los pacientes que requieren una reintervención acaben con una pancreatomectomía total. La cirugía preservadora de páncreas tampoco está exenta de complicaciones, que aparecen en hasta un 75% de los casos, siendo reintervenidos uno de cada cuatro pacientes. Sin embargo su mortalidad es muy inferior, calculada en torno al 17%¹⁶. Si la fístula persiste a pesar de todas las intervenciones quirúrgicas descritas, puede ser necesario una cirugía electiva de reconstrucción de la anastomosis una vez que el proceso séptico ha pasado y la fístula se encuentra bien vehiculizada, semanas tras la relaparotomía¹⁷. En cualquier caso, el cirujano pancreático debe tomar conciencia, sobre todo a la hora de indicar una pancreatomectomía, que la cirugía pancreática es beneficiosa para el paciente afecto de cáncer de páncreas siempre y cuando logre un postoperatorio con complicaciones menores. El 35% de los pacientes con fístulas grado C fallecen. Un 26% de ellos demoran el inicio de su tratamiento quimioterápico complementario, y hasta un 67% nunca lo recibirá a causa de su postoperatorio complicado¹¹.

HEMORRAGIA POSTOPERATORIA

La hemorragia es una complicación quirúrgica a menudo letal que aparece en algo menos de un 4% de los pacientes. La IGSPF ha clasificado las hemorragias postquirúrgicas en base a tres criterios: 1) el momento de aparición pudiendo ser precoces si aparecen en las primeras 24 horas después la cirugía o tardías si aparecen con posterioridad 2) la localización del sangrado pudiendo ser intraluminal si es vertido hacia el tubo gastrointestinal o extraluminal si aparece fuera de este, hacia la cavidad peritoneal. 3) la severidad del sangrado. La frontera entre el sangrado leve y el grave se establece en función de si existe una bajada de tres puntos de las cifras de hemoglobina, un requerimiento de transfusión de tres o más concentrados de hemáties o la necesidad de intervencionismo terapéutico endoscópico, angiográfico o quirúrgico¹⁸. La aparición de una hemorragia precoz se debe generalmente a un defecto o complicación técnica mientras que las hemorragias tardías suelen ser consecutivas a la erosión producida en un vaso sanguíneo por una fístula pancreática en más del 60% de los casos¹⁹.

El diagnóstico de un sangrado postoperatorio no resulta difícil para el cirujano experimentado. La valoración clínica de un paciente sudoroso, taquicárdico, somnoliento, pálido e hipotenso prácticamente establece el diagnóstico aún sin demostrar una exteriorización del sangrado por tubo digestivo o drenaje abdominal. Como en otras causas de sangrado la valoración del hemograma resulta poco útil. El descenso de las cifras de hemoglobina se muestra de forma tardía y menudo la leucocitosis es la única alteración analítica. La sospecha clínica se confirma mediante angio-TAC y, si es

necesario, mediante arteriografía para los sangrados extraluminales y endoscopia para las hemorragias intraluminales.

La clasificación de las hemorragias de la IGSPF permite correlacionar los tres parámetros empleados para su ordenación por las medidas terapéuticas (Figura 3). Las hemorragias leves y precoces sólo requieren observación y manejo conservador. Cuando el sangrado es leve, pero de aparición tardía, se realizará una endoscopia diagnóstica/terapéutica en los casos de vertido intraluminal y un angio-TAC y eventualmente una embolización en los casos de sangrado a cavidad abdominal.

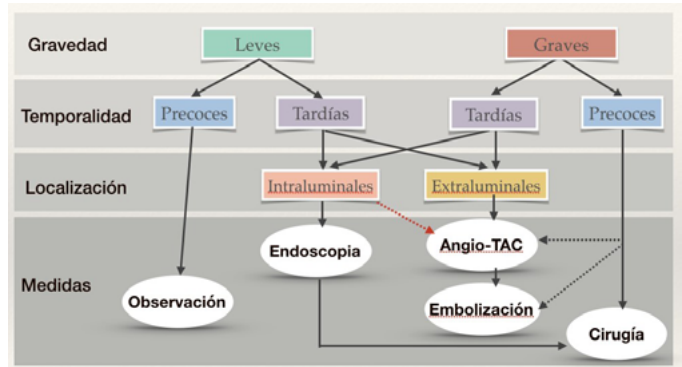


Figura 3 Clasificación de las hemorragias postpancreatectomía de la IGSPF e indicaciones terapéuticas.

El cirujano pancreático debe estar particularmente atento a esta variedad de hemorragias diferidas, aun siendo de carácter leve, puesto que en ocasiones corresponden a una hemorragia centinela de un sangrado masivo incipiente posterior. De hecho, la hemorragia centinela precede a una hemorragia masiva hasta en un 45% de los casos¹⁹. El proceso infeccioso, inflamatorio y de autodigestión que conlleva a menudo una fístula pancreática puede tener como consecuencia la aparición de un pseudoaneurisma de alguna de las arterias digestivas yuxta pancreáticas, generalmente la hepática común, esplénica, gastroduodenal o mesentérica superior⁸. La rotura del mismo hacia la cavidad abdominal o incluso hacia un asa intestinal puede hacer aparecer pequeñas hemorragias que cesan inicialmente por hipotensión del paciente pero que anteceden a un sangrado severo habitualmente en horas intempestivas de difícil control quirúrgico. Por ello, una vez diagnosticada, o el pseudoaneurisma debe ser embolizado o tratado mediante la colocación de un stent recubierto por vía endovascular a la mayor brevedad posible (Figura 4).

Las hemorragias graves requieren de atención inmediata. Si la hemorragia es precoz debe ser causada por un defecto técnico y en presencia de un abdomen aún relativamente virgen, la reintervención quirúrgica es la mejor opción terapéutica. La aparición tardía, como se ha descrito anteriormente, debe hacer pensar en una lesión arterial producida por una fístula pancreática. La contención quirúrgica del sangrado en el contexto de un campo operatorio muy distorsionado por el proceso reparativo postoperatorio y por la reacción inflamatoria asociada a la fístula puede ser extraordinaria dificultad y alcanza una mortalidad de cerca del 50%. No solo pueden producirse lesiones viscerales en la entrada a cavidad y el acceso a la zona sangrante, sino que la reparación vascular puede resultar muy difícil o incluso

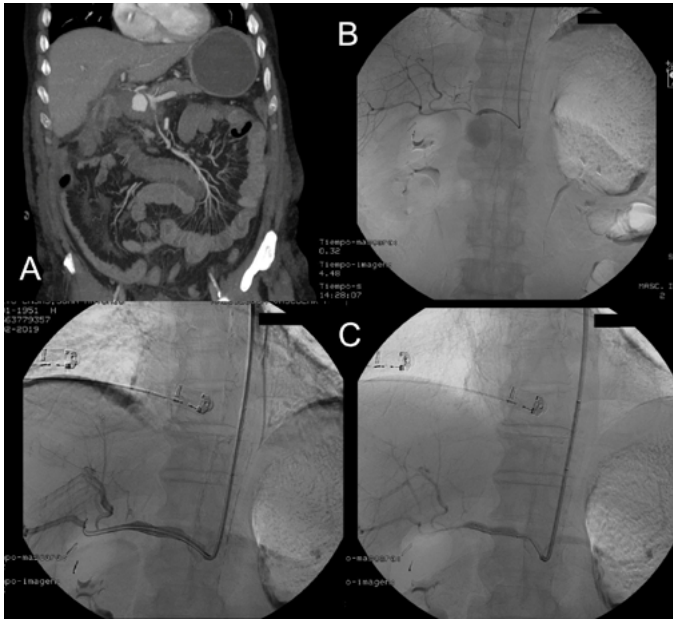


Figura 4

Pseudoaneurisma del muñón de la arteria gastroduodenal tras duodenopancreatectomía cefálica. A) Imagen TAC coronal mostrando el pseudoaneurisma del muñón de la arteria gastroduodenal tras DPC. B) Imagen arteriográfica mostrando pseudoaneurisma de la arteria gastroduodenal. C) Colocación de stent recubierto por vía angiográfica tapando pseudoaneurisma de la gastroduodenal.

imposible. Debido a ello, siempre que sea posible, debe intentarse la realización de una arteriografía y la embolización del vaso sangrante por vía endovascular percutánea, habiendo mostrado resultados de no inferioridad con respecto a la cirugía y una mortalidad inferior en torno al 20%¹⁹.

RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO

Alcanzar una definición consensuada del retraso del vaciamiento gástrico resulta difícil. La intolerancia digestiva en el postoperatorio inmediato de una pancreatomectomía puede tener diferentes orígenes e interpretaciones e incluye la subjetividad por parte del paciente y el cirujano. Con todo, la IGSPF emitió en 2007 la clasificación más aceptada de esta complicación dividiéndola en tres grados en función de la prolongación del uso de una sonda nasogástrica por intolerancia digestiva o la necesidad de recolocación de la misma²⁰ (Tabla 1). Se ha intentado explicar la aparición de este retraso en la evacuación gástrica de los alimentos ingeridos con diversas teorías. Por una parte se ha propuesto como factor causante la disminución de la motilina sérica a causa de la resección duodenal. Cuando el retraso del vaciamiento gástrico aparece tras una duodenopancreatectomía con preservación pilórica se ha sugerido que la existencia de un piloroespasmo por denervación y revascularización durante el procedimiento quirúrgico como factor causal. No obstante, en gran parte de las ocasiones el retraso del vaciamiento es consecuencia de la inflamación de la pared gástrica en el lecho de resección como consecuencia del desarrollo de una fístula pancreática¹¹.

Para confirmar la sospecha clínica de un retraso del vaciamiento gástrico y aclarar su origen podemos emplear tres pruebas diagnósticas

Tabla 1. Definición de consenso de RVG después de cirugía pancreática.

Grado de RVG	Necesidad de SNG	Incapacidad para digerir sólidos hasta día PO	Vómitos Distensión gástrica	Uso de procinéticos
A	4-7 días o reinsertión >3º día PO	7		
B	8-14 días o reinsertión >7º día PO	14	+	+
C	>14 días o reinsertión >14 día PO	21	+	+

diferentes. La realización de un estudio radiográfico gastrointestinal con gastrografin oral demuestra la retención gástrica del contraste en presencia de un paso anastomótico de calibre adecuado. En ocasiones, cuando existe ausencia de paso del contraste al yeyuno, es necesario comprobar mediante endoscopia oral que la anastomosis es viable. Esta exploración puede emplearse además para la colocación de una sonda de alimentación enteral para alimentación. Por último, la realización de un TAC abdominal descartará la presencia de colecciones retro y epigástricas sospechosas de ser secundarias a una fístula pancreática como causa del retraso de la tolerancia de alimentos orales.

No existen medidas terapéuticas milagrosas para combatir el retraso del vaciamiento gástrico. En primer lugar se debe asegurar la correcta nutrición del paciente mediante nutrición parenteral o enteral con sonda si se dispone de ella. En segundo lugar, el mantenimiento de la sonda nasogástrica hasta la resolución del cuadro es generalmente obligatorio. El único fármaco que ha demostrado en estudios acelerar la recuperación del normal vaciamiento del estómago ha sido la eritromicina, en su condición de agonista de la motilina, en dosis similares o inferiores a las empleadas como antibiótico^{21,22}. Ningún otro procinético ha demostrado su utilidad. Si ya se han descartado o tratado las colecciones secundarias a fístulas pancreáticas, solo la paciencia del paciente cirujano puede añadirse al tratamiento, teniendo en cuenta que solo un 5% de los pacientes requieren un ingreso prolongado a causa de un retraso del vaciamiento gástrico^{11,23}.

PANCREATITIS POSTOPERATORIA PRECOZ

Existe una evidencia creciente acerca de que la aparición de una pancreatitis del muñón en los primeros momentos posteriores a la pancreatomectomía es una de las principales causas que motivan la aparición de una fístula pancreática. De hecho, se ha propuesto una nueva clasificación etiológica que solo considera verdaderas fístulas (y no episodios de pancreatitis aguda que llevan a un fracaso anastomótico) a aquellas que aparecen con niveles séricos de amilasa normales²⁴. Con estos criterios, al menos la mitad de los pacientes sometidos a una DPC sufren un episodio de pancreatitis postoperatoria de cualquier severidad, con o sin la aparición de una fístula pancreática²⁵. Además, más del 90% de las fístulas pancreáticas diagnosticadas serían realmente episodios de pancreatitis aguda^{26,27}. Afortunadamente, la incidencia de pancreatitis postoperatoria

severa o clínicamente relevante no supere el 8-10%, curiosamente, coincidiendo con la incidencia de fístulas grado C²⁸. El proceso inflamatorio inducido por la transección o desvascularización pancreática podría condicionar la aparición de este foco de pancreatitis que en función de su severidad llevaría a producir eventos de isquemia y finalmente necrosis. Estos cambios tisulares condicionarían la disrupción anastomótica precoz. En presencia de necrosis tisular y contenido intestinal vertido por el asa expuesta, la sobreinfección y el cuadro séptico sería la consecuencia inmediata.

Se trata realmente de un concepto emergente y la mayoría de los estudios que señalan la pancreatitis como causa principal del desarrollo de una fístula pancreática no tienen más de 5 años. No existe aún un consenso internacional acerca de la definición exacta de pancreatitis postoperatoria precoz ni se conocen, como para el resto de las pancreatitis, medidas terapéuticas destinadas a prevenir o impedir la progresión de la inflamación de la glándula. La somatostatina no ha demostrado ser protectora frente a la aparición de pancreatitis y en general el manejo terapéutico es similar al de cualquier otro caso de pancreatitis no postoperatoria^{25,28}.

DIABETES MELLITUS

Una consecuencia evidente de la resección parcial o total del páncreas es la deficiencia o incapacidad del órgano remanente en realizar sus funciones de glándula endocrina y exocrina de forma adecuada. Algunos estudios han mostrado paradójicamente una mejora del control glucémico tras resección de un cáncer de páncreas en un porcentaje elevado de los pacientes, demostrando el efecto diabético de la propia neoplasia²⁹. El riesgo de aparición de una diabetes de novo tras una DPC es del 15%³⁰. En nuestra experiencia, por encima del 60% de los pacientes que reciben una duodenopancreatectomía cefálica por causa de una enfermedad primaria de la glándula (cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, tumores quísticos del páncreas) y un 35% de los que se someten a esta cirugía por causas extra pancreáticas (colangiocarcinoma distal, cáncer de duodeno, ampuloma) progresan en su estado diabético requiriendo un escalón superior de tratamiento ya sea con dieta, antidiabéticos orales o insulinización³¹. El diagnóstico de una diabetes mellitus tras la resección del páncreas se realiza, como en los demás casos, siguiendo los criterios de la OMS. Durante las revisiones en consulta tras la cirugía se debe incluir la determinación de la hemoglobina glicosilada como parte de la valoración del correcto control glucémico del paciente. Especial atención se debe prestar a los pacientes intervenidos mediante pancreatectomía total. Estos pacientes son especialmente susceptibles a sufrir desajustes del control glucémico y sus complicaciones al carecer por completo no solo de la secreción de insulina, sino también de las hormonas contrainsulares como el glucagón. Algunos estudios han sugerido un mejor control de la diabetes pancreatopriva mediante el uso de dispositivos de infusión continua de insulina³².

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

La preocupación por la detección y tratamiento de esta complicación de la cirugía pancreática no ha aparecido sino hasta fechas recientes. Los pacientes que son llevados a cirugía resectiva del páncreas tras el diagnóstico de una pancreatitis crónica desarrollan

una insuficiencia pancreática exocrina entre un 35% y el 100% de los casos cuando se realiza una resección cefálica y por encima del 65% cuando la resección es distal. Si la indicación de la resección es un cáncer de páncreas la incidencia se reduce ligeramente en el caso de las pancreatectomías distales hasta el 40% permaneciendo prácticamente igual si se realiza una DPC³³. Aunque el páncreas tiene una gran reserva para la secreción de enzimas de forma que muchos pacientes permanecen asintomáticos a pesar de una disminución de la producción diaria, a la larga se producen estados carenciales por causa de la maldigestión y por tanto malabsorción de alimentos. La sarcopenia, osteopenia y los déficit de vitaminas liposolubles son algunas de las consecuencias a largo plazo más nocivas. Los pacientes sintomáticos presentan diarrea con expulsión aumentada de grasa maldigerida (esteatorrea), además de flatulencia y pérdida ponderal. La importancia de la corrección del déficit exocrino se ha demostrado en un estudio reciente que ha señalado como el tratamiento con suplementos enzimáticos es un factor independiente asociado al incremento de la supervivencia tras una pancreatectomía por neoplasia periampular³⁴.

Existen test complejos para la confirmación de pacientes con sospecha de insuficiencia pancreática exocrina como la determinación de grasa en heces superior a 7 gr/día (mediante recogida de muestra tres días consecutivos después de una dieta rica en grasas durante los tres días previos) o la medición de la elastasa fecal. No obstante, no todos los centros disponen de ellas y suelen emplearse predominantemente en casos de duda diagnóstica. Un reciente guía de práctica clínica recogiendo la evidencia disponible ha emitido la recomendación de tratar a todos los pacientes que han sufrido una cirugía resectiva pancreática en los que se sospecha una insuficiencia pancreática exocrina sin necesidad de la confirmación diagnóstica. La dosis aconsejada es de 75.000 unidades de pancreatina en cada comida principal y de 35.000 a 50.000 tras la ingesta de snacks³³.

COLANGITIS

Entorno a un 16% de los pacientes sometidos a una DPC desarrollarán una colangitis a lo largo del seguimiento. En nuestra experiencia, un tercio de ellas se debe a una estenosis de origen maligno por recidiva tumoral, otro tercio a una estenosis benigna cicatricial y el último tercio a un mal vaciamiento del asa anastomosada en una variante del síndrome del asa aferente³⁵. Una vía biliar fina o la aparición de una fístula biliar postoperatoria son las principales causas de estenosis anastomóticas benignas a largo plazo. Sin embargo, la explicación del porqué un tercio de los pacientes que desarrollan una colangitis recurrente presentan una anastomosis hepaticoyeyunal perfectamente permeable es más compleja. El asa anastomosada puede retener la secreción biliar por diversos motivos. Puede existir una estenosis del asa en su anastomosis al estómago (en los montajes tipo Child en un solo asa) o en el pie de asa en el caso de haberse confeccionado una Y de Roux. En ocasiones existe una angulación excesiva en el montaje o adherencias que impiden el correcto vaciamiento. En ausencia de obstrucción, puede existir una causa funcional, con un vaciado del asa yeyunal anastomosada enlentecido produciendo un sobrecrecimiento bacteriano que refluye a los canalículos biliares favoreciendo la aparición de una colangitis. Diversas causas pueden llevar a este trastorno funcional desde la isquemia relativa del asa a una enteropatía actínica si el paciente ha recibido radioterapia³⁶.

Nuestro protocolo diagnóstico en los pacientes que sufren colangitis tras una DPC incluye la realización de una colangiografía resonancia, una gammagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético (HIDA) y un estudio gastrointestinal baritado²⁴. Los pacientes con estenosis de la vía de la vía biliar, benigna o maligna, muestra una dilatación de la vía biliar en la colangiografía resonancia con un aflamamiento del paso al asa intestinal, un vaciamiento retardado del trazador en el HIDA que queda retenido una vía biliar dilatada y un reflujo pobre o ausente del bario a la vía biliar. Distinguir entre una estenosis benigna y maligna no resulta siempre sencillo ni aun añadiendo una TAC al estudio diagnóstico y en ocasiones solo el fracaso terapéutico de la dilatación percutánea o los hallazgos operatorios durante una reintervención aclaran el diagnóstico. El diagnóstico de colangitis por trastorno funcional del asa o síndrome del asa aferente se realiza por exclusión. En estos pacientes no existe dilatación del árbol biliar en la colangiografía resonancia apreciándose una anastomosis normal. El estudio radiológico baritado muestra un reflujo correcto del contraste a la vía biliar (gracias al montaje de en un solo asa que realizamos a todos nuestros pacientes) que se rellena y vacía sin problemas mostrando asimismo una anastomosis normal. Finalmente, en estos pacientes la retención del trazador se constata en el asa intestinal y no en la vía biliar cuando se realiza un HIDA (Figura 5).

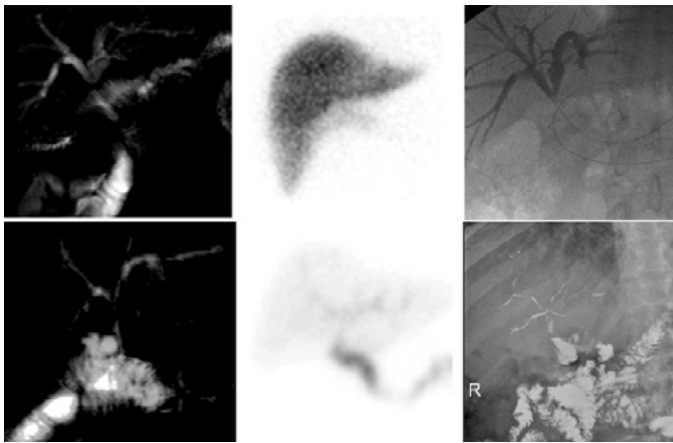


Figura 5

Pruebas de imagen diagnósticas para estudio de colangitis aguda tras duodenopancreatectomía. A) Secuencia de estudios de una estenosis de la vía biliar tras DPC: dilatación de vía biliar intrahepática y aflamamiento distal con estenosis de la anastomosis en colangiografía resonancia, retención trazador hepática en HIDA y estenosis abrupta en colangiografía transhepática (durante la dilatación con balón). B) Secuencia de estudios en un paciente con síndrome de asa aferente funcional: vía biliar no dilatada en CRM, retención del trazador en asa yeyunal, reflujo de contraste normal a vía biliar con anastomosis permeable en el estudio radiológico con contraste oral baritado.

Cuando la estenosis es benigna, en más del 75% de los casos la dilatación percutánea transhepática con balón de Fogarty, en una o varias sesiones, soluciona la estenosis anastomótica cediendo los cuadros de colangitis de repetición³⁷. De hecho, la imposibilidad de dilatar una anastomosis por vía percutánea debe hacer dudar en principio del diagnóstico de benignidad. En cualquier caso, en los pacientes en los que fracasa el abordaje percutáneo transhepático, la cirugía es la mejor opción terapéutica para rehacer la hepaticoyeyunostomía. Las estenosis malignas diagnosticadas pueden tratarse mediante la inserción de una prótesis metálica

autoexpandible por vía percutánea transhepática con fines paliativos. Los pacientes que sufren un síndrome del asa aferentes pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico siempre que se identifique alguna causa obstructiva. La realización de un *by-pass* yeyuno-yeyunal o la confección del pie de asa puede ser de utilidad. No existe sin embargo un tratamiento definido para los pacientes en los que solo presentan un enlentecimiento del vaciado yeyunal y solo el empleo de ciclos de antibióticos con quinolonas se ha realizado con algún éxito en casos de colangitis recurrente, aunque no existe evidencia científica acerca del beneficio real de esta medida³⁸.

PANCREATITIS AGUDA TARDÍA

La creciente supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a DPC ha hecho aparecer complicaciones nuevas que antes no eran consideradas. Entre un 1,4 a 11% de las anastomosis pancreatoyeyunales se estensan acercándose al tercer año postoperatorio. El mejor método para el diagnóstico estenosis anastomóticas es la realización de una colangiopancreatografía por resonancia con estimulación con secretina que muestra una sensibilidad entre el 56-100%³⁹. No se ha identificado ningún factor de riesgo para la aparición de esta complicación.

Resulta difícil determinar cuáles síntomas son debidos a la malfunción de esta anastomosis, ya que la aparición de dolor abdominal postprandial en un paciente sometido a DPC puede tener múltiples orígenes. La aparición de episodios de pancreatitis aguda postoperatoria puede deberse a la dificultad de salida de la secreción pancreática a través de la anastomosis, no obstante, esta estenosis anastomótica solo se objetiva en dos terceras partes de los pacientes que sufren una pancreatitis postoperatoria tardía. En general, el haber sufrido episodios de pancreatitis aguda de forma previa a la cirugía es un factor de riesgo para el desarrollo de un episodio tardío, sugiriendo cierta predisposición glandular⁴⁰.

La incidencia de esta complicación es rara y se calcula que en torno a un 5% de los pacientes sufren episodios de pancreatitis en los primeros cinco años postoperatorios⁴⁰. El diagnóstico se realiza de forma similar a otros casos de pancreatitis aguda, determinando la amilasemia y realizando una prueba de imagen TAC (Figura 6). La mayoría son de curso benigno no siendo necesario más que tratamiento de soporte sin medidas invasivas. En los pacientes que sufren pancreatitis de repetición y muestran una estenosis anastomótica puede intentarse la dilatación endoscópica. Dado que identificar el orificio ductal pancreático mediante pancreatografía endoscópica retrógrada puede ser más que desafiante, la tasa de éxito no supera el 12,5-28,6%. La ecoendoscopia con punción directa del Wirsung ecodirigida y técnica de Rendez-vous ha mejorado algo los resultados. No obstante, este procedimiento es tan operador dependiente que su tasa de éxito varía entre un 33% y el 100%, su morbilidad entre el 16,5% al 33% y la mejoría clínica que se alcanza entre el 28% y el 100%³⁹.

Finalmente, algunos pacientes con problemas recurrentes de dolor y pancreatitis por estenosis anastomótica pueden llegar a requerir cirugía. Una reciente revisión sistemática de la literatura apenas mostró 6 trabajos relativos al tratamiento quirúrgico de la estenosis de la anastomosis pancreatoyeyunal, recogiendo muy pocos casos. Los procedimientos empleados varían desde la realización de una pancreaticoyeyunostomía longitudinal (puesto modificado), una

reanastomosis pancreatoyeyunal, la realización de una anastomosis pancreatoyeyunal posterior a la cola pancreática y la pancreatometomía total. En general existen solo experiencias aisladas que no permiten recomendar ningún tratamiento con cierto grado de evidencia.

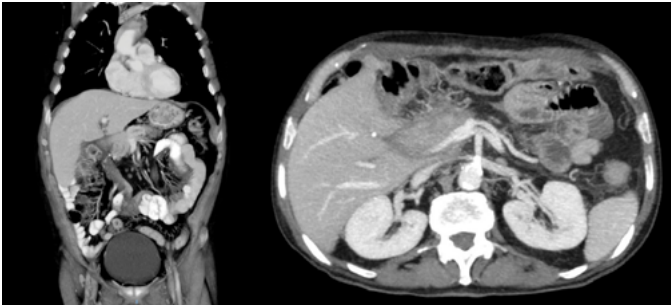


Figura 6

Pancreatitis aguda postoperatoria tras duodenopancreatometomía cefálica.

BIBLIOGRAFÍA

- Sabater L, Mora I, Gamez Del Castillo JM, Escrig-Sos J, Muñoz-Fornier E, Garcés-Albir M, et al. Outcome quality standards in pancreatic oncologic surgery in Spain. *Cirugía española*. 2018 May 18. PubMed PMID: [29784432](#).
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13. PubMed PMID: [16003309](#).
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-91. PubMed PMID: [28040257](#).
- Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, Allegrini V, Esposito A, Casetti L, et al. Clinical Implications of the 2016 International Study Group on Pancreatic Surgery Definition and Grading of Postoperative Pancreatic Fistula on 775 Consecutive Pancreatic Resections. *Annals of surgery*. 2017 Jul 3. PubMed PMID: [28678062](#).
- Van Buren G, 2nd, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Annals of surgery*. 2014 Apr;259(4):605-12. PubMed PMID: [24374513](#).
- Maggino L, Malleo G, Bassi C, Allegrini V, Beane JD, Beckman RM, et al. Identification of an Optimal Cut-off for Drain Fluid Amylase on Postoperative Day 1 for Predicting Clinically Relevant Fistula after Distal Pancreatectomy: A Multi-Institutional Analysis and External Validation. *Annals of surgery*. 2017 Sep 21. PubMed PMID: [28938266](#).
- Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Annals of surgery*. 2007 Aug;246(2):281-7. PubMed PMID: 17667507. Pubmed Central PMCID: [1933557](#).
- Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2018;11:105-18. PubMed PMID: [29588609](#). Pubmed Central PMCID: 5858541.
- Partelli S, Pecorelli N, Muffatti F, Belfiori G, Crippa S, Piazzai F, et al. Early Postoperative Prediction of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: usefulness of C-reactive Protein. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2017 Jul;19(7):580-6. PubMed PMID: [28392159](#).
- Solaini L, Atmaja BT, Watt J, Arumugam P, Hutchins RR, Abraham AT, et al. Limited utility of inflammatory markers in the early detection of postoperative inflammatory complications after pancreatic resection: Cohort study and meta-analyses. *International journal of surgery*. 2015 May;17:41-7. PubMed PMID: [25779213](#).
- Malleo G, Vollmer CM, Jr. Postpancreatectomy Complications and Management. *The Surgical clinics of North America*. 2016 Dec;96(6):1313-36. PubMed PMID: [27865280](#).
- Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, Szybinski P, Szczepanek K, Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):157-63, 63 e1. PubMed PMID: [21439962](#).
- Gans SL, van Westreenen HL, Kiewiet JJ, Rauws EA, Gouma DJ, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *The British journal of surgery*. 2012 Jun;99(6):754-60. PubMed PMID: [22430616](#).
- Ecker BL, McMillan MT, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, et al. Characterization and Optimal Management of High-risk Pancreatic Anastomosis During Pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*. 2018 Apr;267(4):608-16. PubMed PMID: [28594741](#).
- Volk A, Nitschke P, Johnschner F, Rahbari N, Welsch T, Reissfelder C, et al. Perioperative application of somatostatin analogs for pancreatic surgery current status in Germany. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016 Nov;401(7):1037-44. PubMed PMID: [27628685](#).
- Bressan AK, Wahba M, Dixon E, Ball CG. Completion pancreatectomy in the acute management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and qualitative synthesis of the literature. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2018 Jan;20(1):20-7. PubMed PMID: [28978403](#).
- Ma T, Bai X, Chen W, Li G, Lao M, Liang T. Pancreas preserving management of grade C pancreatic fistula and a novel bridging technique for repeat pancreaticojejunostomy: An observational study. *International journal of surgery*. 2018 Apr;52: 243-7. PubMed PMID: [29462737](#).
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20-5. PubMed PMID: [17629996](#).

19. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schafer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2011 Jun;15(6):1055-62. PubMed PMID: [21267670](#).
20. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov;142(5):761-8. PubMed PMID: [17981197](#).
21. Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, Yamada T, Kawamura O, Koyama T, et al. Low dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and improves gastric motility after Billroth I pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*. 2001 Nov;234(5):668-74. PubMed PMID: [11685031](#). Pubmed Central PMCID: 1422092.
22. Matsunaga H, Tanaka M, Takahata S, Ogawa Y, Naritomi G, Yokohata K, et al. Manometric evidence of improved early gastric stasis by erythromycin after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *World journal of surgery*. 2000 Oct;24(10):1236-41; discussion 42. PubMed PMID: [11071469](#).
23. Lytras D, Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Touloumis Z, Paraskeva KD, et al. Therapeutic strategies for the management of delayed gastric emptying after pancreatic resection. *Langenbeck's archives of surgery*. 2007 Jan;392(1):1-12. PubMed PMID: [17021788](#).
24. Connor S. Defining postoperative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):642-51.
25. Birgin E, Reeg A, Téoule P, Rahbari NN, Post S, Reissfelder C, et al. Early postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy: what is clinically relevant postoperative pancreatitis? *HPB (Oxford)*. 2018.
26. Kühlbrey CM, Samiei N, Sick O, Makowiec F, Hopt UT, Wittel UA. Pancreatitis After Pancreatoduodenectomy Predicts Clinically Relevant Postoperative Pancreatic Fistula. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):330-8.
27. Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, Masini G, Malleo G, Bassi C, et al. Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy: A Determinant of Fistula Potentially Driven by the Intraoperative Fluid Management. *Ann Surg*. 2018;268(5):815-22.
28. Ryska M, Rudis J. Pancreatic fistula and postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):268-75.
29. Roeyen G, Jansen M, Hartman V, Chapelle T, Bracke B, Ysebaert D, et al. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology*. 2017 Nov - Dec;17(6):974-82. PubMed PMID: [28958898](#).
30. Beger HG, Poch B, Mayer B, Siech M. New Onset of Diabetes and Pancreatic Exocrine Insufficiency After Pancreaticoduodenectomy for Benign and Malignant Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Long-term Results. *Annals of surgery*. 2018 Feb;267(2):259-70. PubMed PMID: [28834847](#).
31. Parra Membrives P, Diaz Gomez D, Martinez Baena D, Lorente Herce JM. Blood glucose control and risk of progressing to a diabetic state during clinical follow up after cephalic duodenopancreatectomy. *Cirugía española*. 2011 Apr;89(4):218-22. PubMed PMID: [21349504](#).
32. Struyvenberg MR, Fong ZV, Martin CR, Tseng JF, Clancy TE, Fernández-Del Castillo C, et al. Impact of Treatments on Diabetic Control and Gastrointestinal Symptoms After Total Pancreatectomy. *Pancreas*. 2017 Oct;46(9):1188-95. PubMed PMID: [28902790](#).
33. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Dominguez-Munoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Annals of surgery*. 2016 Dec;264(6):949-58. PubMed PMID: [27045859](#).
34. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, Angelico R, Dasari BVM, Coldham CA, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2017 Oct;19(10):859-67. PubMed PMID: [28711377](#).
35. Parra-Membrives P, Martínez-Baena D, Sanchez-Sanchez F. Late Biliary Complications after Pancreaticoduodenectomy. *The American surgeon*. 2016 May;82(5):456-61. PubMed PMID: [27215728](#).
36. Pannala R, Brandabur JJ, Gan SI, Gluck M, Irani S, Patterson DJ, et al. Afferent limb syndrome and delayed GI problems after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: single-center, 14-year experience. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011 Aug;74(2):295-302. PubMed PMID: [21689816](#).
37. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Sui K, Iwata J, Morita S, et al. Incidence and Risk Factors of Cholangitis after Hepaticojejunostomy. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018 Apr;22(4):676-83. PubMed PMID: [29273998](#).
38. Perez-Calvo JI, Olivera-Gonzalez S, Amores-Arriaga B, Torralba-Cabeza MA. Cyclic antibiotics in non-surgical patients with recurrent acute bacterial cholangitis. *Revista clinica espanola*. 2009 Apr;209(4):204-5. PubMed PMID: [19457334](#). Antibioterapia ciclica en colangitis aguda bacteriana recurrente en pacientes no quirurgicos.
39. Zarzavadjian Le Bian A, Cesaretti M, Tabchouri N, Wind P, Fuks D. Late Pancreatic Anastomosis Stricture Following Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(11):2021-8.
40. Yen HH, Ho TW, Wu CH, Kuo TC, Wu JM, Yang CY, et al. Late acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: incidence, outcome, and risk factors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019.