

TRANSECCIÓN PANCREÁTICA
MEDIANTE UN NUEVO
DISPOSITIVO ASISTIDO POR
RADIOFRECUENCIA EN MODELO
PORCINO DE
PANCREATECTOMÍA DISTAL
LAPAROSCÓPICA: ESTUDIO DE
FACTIBILIDAD.

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Cirugía

Trabajo de investigación.

Septiembre 2011.

Autor: Dimitri Dorcaratto.

Director: Luis Grande Posa.

Codirector: Fernando Burdío Pinilla.

INTRODUCCIÓN	1
1 Pancreatectomía distal.	3
1.1 Indicaciones.	3
1.1.1 Neoplasias quísticas del páncreas.	3
1.1.1.1 Cistoadenoma seroso.	5
1.1.1.2 Neoplasia quística mucinosa.	7
1.1.1.3 Neoplasia intraductal papilar mucinosa	10
1.1.1.4 Tumor sólido pseudopapilar.	12
1.1.2 Neoplasias sólidas de cuerpo y cola del páncreas.	14
1.1.2.1 Adenocarcinoma del cuerpo y de la cola del páncreas.	15
1.1.2.2 Tumores neuroendocrinos del páncreas.	17
1.1.2.3 Metástasis pancreáticas.	23
1.1.3 Otras indicaciones de pancreatectomía distal.	24
1.1.3.1 Pancreatitis crónica.	24
1.1.3.2 Traumatismos pancreáticos.	27
1.2 Definición y técnica quirúrgica.	30
1.2.1 Métodos de transección parenquimatosa y cierre del remanente.	33
1.2.2 Pancreatectomía distal laparoscópica.	38
1.3 Fístula pancreática postoperatoria	41

2 Radiofrecuencia.	47
2.1 Bases de la radiofrecuencia.	47
2.1.1 Acción de la radiofrecuencia sobre los tejidos biológicos.	49
2.1.2 Funcionamiento de los aparatos de radiofrecuencia.	53
2.2 Aplicaciones clínicas de la radiofrecuencia.	56
2.2.1 Radiofrecuencia en cirugía hepática.	56
2.2.2 Aplicación de la radiofrecuencia en la transección pancreática.	60
HIPÓTESIS	64
OBJETIVOS	67
MATERIAL Y MÉTODOS	71
1 Modelo porcino	73
2 Método de transección parenquimatosa.	73
3 Cuidados preoperatorios.	75
4 Técnica quirúrgica.	75
5 Cuidados postoperatorios.	77
6 Necropsia.	78
7 Determinaciones bioquímicas.	80
8 Estudio histopatológico.	80
9 Variables del estudio.	81
10 Análisis estadístico.	81

RESULTADOS	83
1 Peso.	85
2 Variables intraoperatorias.	85
3 Evolución postoperatoria.	87
4 Determinaciones analíticas.	87
5 Cuantificación de la concentración de amilasa en líquido peritoneal.	88
6 Necropsia.	89
7 Estudio histopatológico.	90
DISCUSIÓN	93
1 Limitaciones del estudio.	100
CONCLUSIONES	103
BIBLIOGRAFÍA	107

INTRODUCCIÓN

1 Pancreatectomía distal.

A pesar de los grandes avances en la técnica quirúrgica y de la disminución de la mortalidad postoperatoria tras realización de pancreatectomía distal (PD), las complicaciones relacionadas con la transección parenquimatosa y el desarrollo de fístula postoperatoria han persistido invariadas en las últimas décadas. La búsqueda de nuevos métodos de transección pancreática que permitan una disminución de tales complicaciones es actualmente un campo de investigación de gran importancia en los centros que se dedican a este tipo de cirugía.

1.1 Indicaciones.

1.1.1 Neoplasias quísticas del páncreas.

La primera descripción de las neoplasias quísticas del páncreas (NQP) se atribuye a Becourt [1], que en 1830 las definió como tumoraciones "...del tamaño de la cabeza de un niño y dotadas de una pared fibrosa e indurada". Entre los siglos XIX y XX se descubrió la potencial evolución hacia la malignización de algunas de estas neoplasias y la inutilidad de la simple aspiración de las mismas para su tratamiento [2]. No fue hasta 1978, cuando Compagno et al [3-4] dividieron las tumoraciones quísticas del páncreas en dos categorías histológicas distintas: las neoplasias quísticas serosas o cistoadenoma seroso (CAS), de naturaleza benigna y las neoplasias quísticas mucinosas (NQM), dotadas de un potencial de malignización. En 1982, Ohashi et al [5] describieron una "neoplasia productora de moco" en comunicación con el conducto pancreático principal o con una de sus ramas, hoy mundialmente conocida como neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM). En 1996 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación clara de las

NQP según el tipo histológico y el grado de malignidad [6], posteriormente modificada en el año 2000 [7], enfatizando la diferenciación entre NQM, caracterizada por la presencia de tejido ovárico y NIPM. En esta clasificación las NQP se dividen en: cistoadenomas (micro o oligoquísticos) y cistoadenocarcinomas serosos; neoplasia quística mucinosa (a su vez clasificada según el grado de displasia y invasividad); NIPM (también clasificados según el grado de displasia y invasividad) y tumor o carcinoma sólido pseudopapilar (TSSP).

En las últimas dos décadas hemos asistido ad un importante aumento del numero de pacientes referidos a las consultas de cirugía para la evaluación de una lesión quística pancreática [8]. Este incremento en el número de consultas no se relaciona tanto con un aumento real de la incidencia de esta patología, si no con la mejoría de las técnicas de imagen radiológica abdominales y la difusión de su uso en el diagnostico de múltiples patologías, que conlleva la posibilidad de diagnosticar accidentalmente lesiones de pequeño tamaño y asintomáticas [2, 8-10]. El aumento de la longevidad es otro factor que parece relacionado con el aumento de la incidencia de esta patología [2, 11].

Por estas razones, en las largas series de casos publicadas en los últimos diez años, la proporción entre lesiones quísticas inflamatorias (pseudoquistes) y neoplásicas parece haberse modificado a favor de estas últimas [8-9, 12], que pueden llegar a ser consideradas la orientación diagnóstica más probable para un quiste pancreático solitario en los pacientes con una historia clínica compatible [8, 13].

Las NQP se presentan en el 60-65% de los casos en mujeres [8-9], teniendo en cuenta que las NQM son una patología casi exclusiva del género femenino, con una proporción mujer-hombre de 20:1 [14]. La edad media de presentación es la sexta década de la vida [8-9]. Actualmente la mayoría de estas lesiones son asintomáticas en su presentación [8-9] y solo en el 25-30% de los

casos evaluados de NQP hay una sintomatología inicial que se puede atribuir claramente a la lesión [8-9]. En estos casos el síntoma más frecuente es el dolor, debido normalmente al efecto compresivo de la tumoración, mientras la pérdida de peso, la pancreatitis y la insuficiencia endocrina o exocrina son causas menos frecuentes de consulta que hacen, sin embargo, sospechar la posibilidad de neoplasia maligna [2, 8].

En la evaluación inicial de un paciente que presenta una lesión quística pancreática es fundamental la diferenciación entre NQP y pseudoquistes. La historia clínica es el primer paso a seguir para este diagnóstico diferencial, dado que la mayoría de los pacientes con pseudoquistes pancreáticos refieren una historia previa de pancreatitis agudas o crónicas, enolismo o traumatismo abdominal [10, 12]. Posteriormente las pruebas de imagen, endoscópicas y el análisis del líquido contenido en la lesión nos permitirán diferenciar estas dos entidades y planear el tratamiento correcto [14].

1.1.1.1 Cistoadenoma seroso (CAS).

Representa la NQP más frecuente (25-30% de los casos) [2, 10, 15], aunque solamente el 1-2% del total de las neoplasias pancreáticas [2]. Puede distribuirse en toda la glándula pancreática, con una ligera preferencia por el cuerpo y la cola [2, 10]. Este tipo de NQP es típicamente asintomático, aunque puede provocar síntomas como dolor, ictericia u obstrucción gástrica cuando alcanza una gran diámetro (> 15cm) [2, 10]. No sorprende por lo tanto que el diámetro medio a la hora de ser diagnosticado sea de 5-8 cm [2].

El CAS se presenta en el 60-70% de los casos como una tumoración quística polilobulada, formada por microquistes con diámetro menor de 2cm que le confieren el aspecto típico en “panal de abejas” (Figura 1) [10, 16]. Estos microquistes están

separados por septos de tejido conectivo fibroso que se irradian del centro a la periferia de la lesión y pueden calcificarse presentando la típica imagen radiológica “en estrella” [2, 10], muy específica aunque presente únicamente en el 20% de estas lesiones [17].



Figura 1: Lesión quística de cuerpo y cola del páncreas. El análisis patológico confirmó la presencia de quistoadenoma seroso (De Verbesey JE, Munson JL. *Pancreatic cystic neoplasms. Surg Clin North Am.* 2010;90:411-25 [2]).

Los quistes de este tipo de neoplasia no comunican con los conductos pancreáticos. Más raras son las formas macroquísticas, a veces difíciles de diferenciar de las neoplasias mucinosas y la forma difusa, típica de la enfermedad de von Hippel-Lindau [10].

El diagnóstico inicial de este tipo de lesión se realiza normalmente mediante TC abdominal [9], aunque la exactitud de esta prueba utilizada individualmente es muy baja (23-41%) en el diagnóstico diferencial de las NQP [18]. Asociar imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (RM) a las del TC abdominal puede incrementar su sensibilidad y especificidad, mediante una mejor definición de las características morfológicas del quiste y de su comunicación con los conductos pancreáticos [17, 19]. La ecoendoscopia digestiva (EED) es actualmente una herramienta

fundamental para el diagnóstico diferencial de las NQP [20]. Aunque la EED no pueda distinguir entre CAS y neoplasias quísticas mucinosas únicamente mediante el examen morfológico [14, 17, 20], esta técnica permite obtener muestras del contenido quístico y la realización del análisis bioquímico, de marcadores tumorales y estudios citológicos, fundamentales en el diagnóstico diferencial de las lesiones con características morfológicas controvertidas. Los CAS están constituidos por epitelio cuboideo simple y no están comunicados con los conductos pancreáticos. Presentan una baja o nula concentración de amilasa, una concentración de antígeno carcinoembrionario menor de 192 ng/ml [20] y ausencia de marcadores de la mucina [14]. La combinación de las pruebas de imagen y endoscópicas permite por lo tanto la identificación de la mayoría de los CAS y su diferenciación de otras NQP.

A pesar de numerosos casos de cistoadenocarcinomas del páncreas reportados en la literatura científica [21-23], la historia natural de esta neoplasia raramente comporta una evolución hacia la malignidad [9, 17]. Por esta razón la mayoría de los autores coinciden actualmente en mantener una actitud conservadora en el tratamiento de los CAS, realizando seguimiento radiológico anual de las lesiones [2, 8-9, 17, 24]. La cirugía se considera en los pacientes que presentan síntomas, una lesión con un diámetro mayor de 4 centímetros o un crecimiento rápido de la misma, aunque todavía no hay consenso unánime sobre estas indicaciones [8-9, 12, 17, 24-25].

1.1.1.2 Neoplasias quísticas mucinosas.

Las NQM se definen como lesiones quísticas, productoras de mucina, caracterizadas por la presencia de estroma de tipo ovárico [7, 14, 17, 26]. Estas lesiones se presentan en el 90-95% de los casos en mujeres con una edad media de 40-50 años [14,

27-29] y tienen una clara predilección por el cuerpo y la cola del páncreas (95-98% de los casos) [14, 28, 30-31].

Son neoplasias típicamente asintomáticas y de crecimiento lento, siendo el diagnóstico accidental la forma de presentación más frecuente [12, 32]. Otras formas de presentación pueden ser la pesadez o la sensación de ocupación a nivel del epigastrio o más raramente náuseas, vómitos o dolor dorsal [12, 14, 28-29, 33-34]. La aparición de anorexia y pérdida de peso hacen incrementar la sospecha de malignidad [14, 30].

Las NQM se presentan habitualmente como lesiones únicas, macrocísticas multi o uniloculadas, conteniendo mucina y sin comunicación con los conductos pancreáticos (Figura 2) [14, 31]



Figura 2: Corte axial de TC abdominal donde se observa un cistoadenoma mucinoso (flecha blanca). Se observan septos internos y algunos macroquistes (De Brugge WR. *Cystic neoplasms of the pancreas. N Engl J Med.* 2004;351:1218-26 [17]).

Desde el punto de vista radiológico, la presencia de una pared engrosada con calcificaciones en “cáscara de huevo” y proyecciones papilares, la invasión vascular o la hipervascularización son hallazgos altamente sugestivos de malignidad

[32, 35]. Microscópicamente, la presencia de tejido ovárico es necesaria para el diagnóstico de NQM [26, 31].

La exactitud diagnóstica de la TC abdominal combinada con la RM abdominal en el diagnóstico de las NQM varía entre 43 y 84% [19]. La EED aporta informaciones fundamentales no solamente mediante una mejor caracterización de la morfología de la lesión (componentes sólidos o presencia de septos) si no también mediante la posibilidad de realizar un análisis del líquido contenido en el quiste [14]. Una concentración de CEA mayor de 192 ng/ml, la presencia de mucina, una citología compatible y una concentración de amilasa reducida son típicas de las NQM [14, 20, 36].

Actualmente existe controversia en las indicaciones para la resección de las NQM. Se consideran lesiones premalignas, con una tasa de progresión hacia la malignidad que varía del 6% al 51% en las diferentes series [29-31]. Este dato apoya la resección quirúrgica si el estado clínico del paciente lo permite [10, 17, 30-31]. A pesar de ello algunos autores defienden la posibilidad de realizar un tratamiento conservador mediante seguimiento estricto de pacientes con edad más avanzada, tumoraciones de tamaño reducido y en ausencia de signos sugestivos de malignidad en el estudio preoperatorio, como un componente sólido del quiste [9]. Dada la prevalencia de localización de estas neoplasias en el cuerpo y la cola del páncreas, la pancreatectomía distal es la técnica más realizada para su resección [14]. Otras técnicas utilizadas pueden ser la enucleación en lesiones de tamaño reducido y sin evidencia de malignidad [37], la pancreatectomía medial en lesiones del cuello pancreático [38-39] y la duodenopancreatectomía cefálica en las lesiones más proximales [2, 30].

1.1.1.3 Neoplasia intraductal papilar mucinosa.

Las NIPM son neoplasias caracterizadas por la proliferación de células productoras de mucina que forman papilas y que nacen del conducto pancreático principal o de sus ramificaciones [2, 6, 40]. Representan el 1-5% del total de las neoplasias pancreáticas resecaadas en centros de referencia y el 25% de las neoplasias quísticas del páncreas [40-41]. Se distribuyen de modo homogéneo entre sexos [41-42] y tienen predilección por la porción proximal de la glándula pancreática [17, 40-41].

Además de la clasificación histológica de las NIPM citada previamente, estas neoplasias se pueden clasificar en base a los estudios de imagen y anatomopatológicos en 3 grupos según la afección sea del ducto principal, de sus ramas secundarias o mixta [31, 41]. Esta clasificación es de fundamental importancia para decidir el tratamiento apropiado de estas lesiones, porque varios estudios han demostrado una progresión hacia la malignidad que oscila entre el 57 y el 92% para las neoplasias del ducto principal [31, 41, 43-44] y entre el 6 y el 46% para las neoplasias de las ramas secundarias [31, 43, 45]. La tipología mixta, que incluye casi el 40% de las NIPM [2], se asocia a malignidad en aproximadamente 35-40% de los casos [40-41, 46] y actualmente su manejo terapéutico se realiza siguiendo las mismas indicaciones que para las neoplasias del ducto principal [31]. La evolución hacia la malignidad de estas lesiones parece seguir un patrón similar al del cáncer de colon [41-42, 47], con progresión hacia varios grados de displasia, carcinoma in situ y carcinoma invasor, en un tiempo medio de 5 años [41]. Las NIPM se asocian además a otros tipos de neoplasias en un 30% de los casos [40], siendo el colon el órgano de mayor riesgo [48].

Aproximadamente el 30% de los pacientes con NIPM son asintomáticos en el momento del diagnóstico, mientras el dolor abdominal representa el síntoma de presentación más frecuente

en los casos restantes [40-42, 46]. Los síntomas relacionados con la pancreatitis aguda o crónica son frecuentes debido a la obstrucción del ducto pancreático principal con mucina [10, 40]. Algunos síntomas como la pérdida de peso, la ictericia o la diabetes se asocian más frecuentemente a malignidad, pero su ausencia no descarta la misma, dado que hasta el 40% de los pacientes con neoplasias invasivas no presentan síntomas al momento del diagnóstico [31, 40, 44].

En la TC las NIPM del ducto principal se presentan usualmente como una dilatación difusa o parcial del ducto mismo, normalmente mayor de 10mm de diámetro, mientras las lesiones de las ramas secundarias se presentan como quistes periféricos, frecuentemente múltiples, en comunicación con un conducto de Wirsung no dilatado [20, 25, 40]. La RM es más sensible que la TC para detectar la comunicación de pequeñas lesiones con los conductos pancreáticos [49] y es un excelente medio diagnóstico para la caracterización morfológica de los quistes [20, 40]. La EED permite una visión más exacta de algunas características de las NIPM como la dilatación del Wirsung, las proyecciones papilares o los nódulos murales [50]. El aspirado de la lesión es normalmente un líquido que presenta marcadores de la mucina, un CEA elevado (>192ng/ml) y una amilasa elevada [20]. La citología mediante EED tiene una sensibilidad que varía entre el 68 y el 91% en el diagnóstico de malignidad de estas lesiones [46, 51]. Signos de riesgo de malignidad en el estudio preoperatorio de las NIPM son la afectación del conducto principal, la presencia de nódulos murales, la presencia de calcificaciones, las lesiones sintomáticas o una citología positiva [40].

El tratamiento de las NIPM depende del riesgo de su evolución hacia la malignidad [40]. Por esta razón todos los pacientes que presentan una lesión del conducto principal o mixta deberían ser intervenidos mediante una resección pancreática del segmento

glandular afectado por la neoplasia si su estado clínico lo permite [31].

Dado su bajo riesgo de malignización, las NIPM de ramas secundarias asintomáticas, sin dilatación del conducto principal (menor de 10 o 6mm según la publicación), con diámetro menor de 3cm y sin signos radiológicos de riesgo pueden tratarse de manera conservadora mediante seguimiento radiológico [9, 31, 52]. En las neoplasias multifocales (hasta el 40% de las NIPM de ramas secundarias [31]) cada lesión se puede tratar por separado siguiendo estos criterios de resecabilidad [40].

La tasa de recurrencia y supervivencia a los 5 años tras resección de las NIPM son del 8% y 77-100% respectivamente para los tumores no invasivos y del 50-60% y 30-75% respectivamente para los tumores invasivos [40-41, 44, 46, 53].

1.1.1.4 Tumor sólido pseudopapilar (TSSP).

Se trata un de tumor sólido en el que se produce una esclerosis a lo largo de su eje vascular que causa isquemia, hemorragia y aparición de zonas quísticas intratumorales [10]. Son lesiones raras que representan aproximadamente el 1% de todas las neoplasias del páncreas exocrino y afectan preferentemente a mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida [54-55]. Actualmente, gracias a la evolución de las técnicas de imagen abdominal, el 50% de los TSSP son diagnosticados de forma accidental, mientras la otra mitad se presenta en la mayoría de los casos con dolor abdominal o sensación de masa epigástrica [55-56]. El diagnóstico preoperatorio de los TSSP se consigue en aproximadamente el 50% de los casos [57-58] y se realiza en la mayoría de los casos mediante técnicas de imagen; siendo la TC el instrumento más utilizado [55]. Estas neoplasias se presentan en la TC como lesiones bien definidas, con captación periférica

del contraste y un contenido mixto sólido-quístico con regiones de hemorragia y necrosis [59] (Figura 3).



Figura 3: Tomografía computarizada abdominal que muestra lesión con componente sólido y quístico y múltiples calcificaciones, correspondiente a tumor sólido pseudopapilar en cuerpo y cola de páncreas (De Jorba R. *Cystic neoplasms of the pancreas. Diagnostic and therapeutic management. Cir Esp. 2008;84:296-306* [10]).

Tanto la RM como la EED se utilizan para completar el diagnóstico morfológico de estas lesiones, mientras el uso del análisis citológico está todavía controvertido [10, 55]. Dado que la tasa de evolución hacia la malignidad de los TSSP estimada en la literatura es de 15% [6, 60] y la tasa de curación tras resección quirúrgica es del 95% [54], la cirugía representa actualmente la base del tratamiento de estas neoplasias, también en presencia de metástasis a distancia, si estas permiten su resección completa [55]. Mediante la realización de exéresis pancreáticas convencionales o con preservación de órganos, se han conseguido tasas de resecciones R0 cercana al 100% en la mayoría de las series publicadas [54-55, 57].

1.1.2 Neoplasias sólidas del cuerpo y de la cola del páncreas.

Los grandes avances en las técnicas diagnósticas de imagen y su uso cada vez más frecuente en un amplio número de pacientes no solo han permitido un aumento del diagnóstico de lesiones quísticas del páncreas, si no también de las lesiones sólidas del cuerpo y de la cola pancreáticas, antes de que estas se presenten clínicamente debido a la compresión de las estructuras adyacentes [61]. Estas lesiones están constituidas en su mayoría por carcinomas ductales, seguidos por neoplasias endocrinas funcionantes o no funcionantes y metástasis pancreáticas de otros tumores [61].

La TC es el procedimiento diagnóstico de elección para estos tipos de neoplasias dado que permite diagnosticar el cáncer de páncreas y evaluar su resecabilidad con una sensibilidad/especificidad del 91/85% y 81/82% respectivamente en tumores mayores de 1cm de diámetro [62]. Ni la RM ni la EED han demostrado ser más exactas en el diagnóstico morfológico de las lesiones sólidas del páncreas distal que la tomografía computerizada, pero se consideran instrumentos importantes para complementar la información aportada por esta [62-64]. La obtención de material citológico mediante punción con aguja fina puede ayudar en el diagnóstico en los casos de duda, con una alta especificidad (100%) y una buena sensibilidad (80-90%), aunque dado el riesgo de complicaciones o diseminación de la enfermedad a lo largo del trayecto de la aguja, esta técnica se utiliza únicamente cuando puede aportar información que haga variar el manejo posterior de la lesión estudiada [61, 65-66].

En las series de casos más recientes, las neoplasias sólidas y quísticas del páncreas izquierdo representan, en igual medida, casi el 90% de las indicaciones de pancreatomectomía distal, siendo

la pancreatitis crónica una indicación actualmente muy poco frecuente [34, 67-69].

1.1.2.1 Adenocarcinoma del cuerpo y de la cola del páncreas.

Es el tumor sólido del cuerpo y de la cola del páncreas más frecuente y representa aproximadamente el 15-25% de los adenocarcinomas pancreáticos [70-71]. Este tipo de tumor se distribuye homogéneamente entre sexos y se presenta en pacientes con una edad media incluida entre la sexta y la séptima décadas de la vida [61, 72].

Se trata de un tumor muy agresivo y de rápida evolución. Los pacientes que se presentan con síntomas relacionados con el tumor en el 80% de los casos presentan metástasis y solo el 10-16% de ellos son candidato para la resección quirúrgica de la neoplasia, que hoy en día representa el único tratamiento curativo de esta enfermedad [70, 72-77]. Revisando retrospectivamente TC abdominales realizados más de 6 meses antes del diagnóstico clínico de cáncer pancreático por otras razones, se puede observar que el 20% de los pacientes diagnosticados clínicamente ya presentaban una lesión pancreática en el momento de la realización de la prueba diagnóstica, y que ésta era resecable en la mayoría de los casos [77-78].

Los síntomas de presentación se deben usualmente al crecimiento y al efecto compresivo del tumor, siendo el más frecuente el dolor, seguido de la pérdida de peso, la anorexia y de la diabetes de nueva instauración [72, 77, 79]. Otras formas de presentación posibles son las pancreatitis de repetición debidas a la obstrucción del conducto de Wirsung, la trombosis venosa superficial y profunda y más raramente la panniculitis o la depresión [77].

Como se ha referido previamente la TC representa la técnica de elección para el diagnóstico y el estadiaje del adenocarcinoma pancreático [77, 80]. La RM y la EED representan instrumentos valiosos para complementar la información obtenida por el TC abdominal, especialmente en los casos más complicados y para valorar la extensión local de la enfermedad [81]. A pesar de los grandes avances en la calidad de las técnicas de imagen preoperatorias, la laparoscopia diagnóstica tiene todavía un importante papel en el estudio de estadiaje de estos pacientes [82]. Recientemente la tomografía por emisión de positrones (PET) ha sido introducida en el estudio preoperatorio del cáncer de páncreas como un instrumento sensible para la detección de metástasis a distancia [83].

El tratamiento del adenocarcinoma de páncreas distal se basa fundamentalmente en su resección quirúrgica mediante esplenopancreatectomía distal asociada a una adecuada linfadenectomía [61, 70, 77]. El tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante puede estar indicado en pacientes localmente irreseccables por afectación venosa y sin enfermedad a distancia o borderline [84], mientras el tratamiento mediante quimioterapia adyuvante está indicado en todos los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa [85].

La cirugía laparoscópica de resección del páncreas distal por adenocarcinoma es una técnica que actualmente se considera realizable y segura en pacientes seleccionados [77, 86]. En el año 2003 Strasberg et al [87] describieron la esplenopancreatectomía radical modular anterógrada, una técnica de resección de neoplasias malignas del páncreas distal que intenta aumentar el porcentaje de negatividad del margen posterior de resección y la radicalidad de la linfadenectomía.

La supervivencia media tras cirugía curativa de cáncer del cuerpo o de la cola de páncreas es de 12 a 15,9 meses [70, 72-73],

siendo el tamaño tumoral, el grado histológico y la edad del paciente factores pronósticos de la supervivencia [70, 72, 88].

1.1.2.2 Tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP).

Los TNEP son neoplasias que se originan en el tejido embrionario endodérmico del que se desarrollarán posteriormente los islotes de Langerhans, formadas por células capaces de decarboxilar los precursores de las aminas aromáticas (células APUD) [89]. Representan aproximadamente el 1-4% del total de las neoplasias del páncreas [90] con una incidencia de 1-1.5 casos por 100.000 habitantes/año [89]. Tienen una edad media de presentación de 51-56 años sin una clara diferencia de incidencia entre sexos [91] y pueden presentarse de forma esporádica o en el contexto de síndromes hereditarios como la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (NEMI), la enfermedad de Von Hippel Lindau, la Neurofibromatosis tipo I o la esclerosis tuberosa [61].

Los TNEP se clasifican clínicamente en funcionantes y no funcionantes según su capacidad de secreción de hormonas peptídicas que provoquen un síndrome clínico reconocible [61, 89]. Los TNEP no funcionantes representan aproximadamente el 15-30% de todos los TNEP [89] y su diagnóstico es especialmente complicado dada la ausencia de síntomas característicos. Estas lesiones se identifican en la mayoría de los casos durante el estudio de un dolor abdominal inespecífico o de una obstrucción intestinal o biliar [92]. Recientemente, la proporción de tumores no funcionantes ha aumentado debido al aumento del diagnóstico accidental de lesiones clínicamente silentes [61].

En general todos los TNEP se asocian a un diagnóstico tardío, presentando el 75% de los pacientes enfermedad metastásica hepática u ósea al momento de la primera consulta [93].

En la TC abdominal los TNEP se presentan como lesiones sólidas hipervascularizadas, siendo la sensibilidad de esta prueba

directamente proporcional al tamaño de la neoplasia [94]. La sensibilidad y especificidad de la RM también se ven fuertemente influenciadas por el tamaño de la lesión estudiada [95], mientras la EED ha demostrado ser una herramienta altamente sensible en detectar tumores de un tamaño de hasta 0,2-0,5cm de diámetro, especialmente si localizados en la cabeza o en el cuerpo del páncreas [96].

La gammagrafía para receptores de la somatostatina (Octreoscan) es actualmente la prueba diagnóstica no invasiva más sensible para detectar este tipo de tumores, excepción hecha de los insulinomas, que expresan estos receptores solo en un tercio de los casos [97-98]. Recientemente la PET que utiliza DOPA o 5-hidroxitriptofano marcados parece haber demostrado una sensibilidad igual o mejor de la escintigrafía para detectar los TNEP [99].

Los TNEP funcionantes se clasifican a su vez según la hormona excretada y el síndrome clínico que esta provoca. Los más frecuentes son los insulinomas, seguidos por los gastrinomas. Estos dos tipos representan conjuntamente el 95% de los TNEP funcionantes, seguidos por glucagonomas, vipomas y somatostatinomas [61].

Insulinomas.

Los insulinomas constituyen aproximadamente el 70-80% de los TNEP funcionantes [100]. Se presentan en la mayoría de los casos durante la tercera y cuarta décadas de la vida y tienen una ligera preferencia por el sexo femenino (59%) [101]. La gran mayoría de los insulinomas son tumores únicos, de tamaño reducido (<2cm de diámetro) y benignos, con una distribución uniforme entre cabeza, cuerpo y cola del páncreas [61, 89, 101]. Solamente el 3-5% de estos tumores se clasifican como malignos,

en base a la presencia de metástasis hepáticas o invasión local [102].

En 1935 Whipple [103] describió la triada clásica de presentación de los insulinomas, que cursa con síntomas neurológicos de hipoglucemia, niveles bajos de glucemia al momento de la presentación de los síntomas y mejoría clínica tras la administración de glucosa. El diagnóstico de insulinoma se puede realizar mediante pruebas de laboratorio como el test del ayuno durante 24-72 horas y la medición de precursores de la insulina como el péptido-C, importante para establecer el diagnóstico diferencial [61, 101, 104].

La localización preoperatoria de estos tumores puede ser muy complicada dadas sus dimensiones reducidas y la inutilidad de la realización del octreoscan. La sensibilidad de la TC abdominal es tan solo del 64% [94], mientras la RM ha demostrado una sensibilidad que varía entre el 85% y el 95% para la localización del tumor primario y de sus metástasis [105]. La EED es un instrumento altamente sensible, sobretodo para los tumores localizados en la cabeza y en el cuello del páncreas [96], así como la angiografía combinada con la estimulación mediante calcio, poco utilizada en la actualidad dada su invasividad y su difícil realización [101]. Por estas razones un gran número de insulinomas se diagnostican actualmente durante la intervención quirúrgica, mediante la exploración manual, y sobre todo mediante la ecografía intraoperatoria, que asegura una elevada sensibilidad y especificidad en manos de cirujanos expertos [106-107].

El tratamiento de elección de los insulinomas es la resección quirúrgica mediante enucleación o resección pancreática segmentaria según la localización y el grado de malignidad de la lesión [61, 89]. Tras resección quirúrgica completa la tasa de curación es del 94% y la supervivencia a los 10 años cercana al 100% [102, 108].

Gastrinomas

A diferencia de los insulinomas, el 50-60% de los gastrinomas presenta características de malignidad y el 40% presenta metástasis a distancia en los primeros 7 años después del diagnóstico [61, 89]. La gran mayoría de estos tumores se localiza en la región delimitada cranealmente por la confluencia del conducto cístico con el colédoco, caudalmente por la unión de la segunda y tercera porciones duodenales y medialmente por la unión entre el cuello y el cuerpo del páncreas, siendo el 30-50% de ellos localizados en el duodeno [89, 109-110].

Zollinger y Ellison [111] describieron en 1955 el síndrome homónimo, caracterizado por la presencia de úlceras yeyunales proximales, hipersecreción gástrica y tumoración de los islotes del páncreas. En la actualidad se piensa que los gastrinomas representan la etiología causante en el 1% de los pacientes con enfermedad ulcerosa [61].

Una concentración plasmática de gastrina mayor de 1000pg/ml se considera generalmente diagnóstica de gastrinoma, mientras en los casos de duda (gastrinemia entre 100pg/ml y 1000pg/ml) el test de la secretina es la herramienta utilizada para el diagnóstico diferencial con otras causas de hipergastrinemia. Para la localización del tumor, la TC abdominal es altamente dependiente del tamaño de la lesión [112], mientras el octreoscan ha demostrado una sensibilidad y especificidad muy elevadas para este TNEP [113]. La ecoendoscopia es actualmente la prueba diagnóstica de elección para la localización y el estadiaje de los gastrinomas [61].

La resección quirúrgica del tumor primario y de las metástasis a distancia es el único tratamiento curativo para estos tumores, y su influencia sobre la supervivencia de los pacientes ha sido ampliamente demostrada [110, 114].

Glucagonomas

Los glucagonomas son tumores que prefieren el cuerpo y la cola del páncreas como localización primaria y clásicamente presentan un diámetro mayor de 4cm al momento del diagnóstico, a diferencia de la mayoría de los otros TNEP [61].

Desde el punto de vista clínico se presentan con síntomas resumidos en la literatura anglosajona como “4-d syndrome”: diabetes mellitus, trombosis venosa profunda (deep venous thrombosis), depresión y dermatitis (eritema necrolítico migratorio) [89].

El diagnóstico bioquímico se realiza detectando niveles elevados de glucagon en el plasma (>500pg/ml), mientras la TC abdominal es habitualmente una prueba suficientemente sensible para detectar estos tumores de gran tamaño [89]. Tras un adecuado aporte nutricional que a veces requiere el uso de nutrición parenteral total en los pacientes más caquécticos y del tratamiento farmacológico mediante octreotide [115], la resección quirúrgica de estos tumores representa la única opción curativa [89]. Desafortunadamente, dado que el diagnóstico con frecuencia es tardío y a pesar de su poca agresividad, la resección completa del tumor primario y de las metástasis es posible solo en un 30% de los pacientes [116].

Vipomas.

La secreción inadecuada de peptido intestinal vasoactivo (VIP) aumenta la actividad de la musculatura lisa intestinal, la secreción exocrina del páncreas y la secreción intestinal, provocando una pérdida intestinal de electrolitos que es la base de la diarrea secretiva que domina la clínica de presentación de estos tumores [61]. El diagnóstico se confirma mediante la medición de niveles elevados de hormona en la sangre y, dadas las dimensiones

elevadas del tumor al momento de su presentación, la TC abdominal es una prueba suficientemente sensible para su localización, que en el 72% coincide con la cola del páncreas [61, 89]. Más del 50% de los vipomas presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico [89, 117].

El uso de análogos de la somatostatina se ha demostrado altamente efectivo en el control de la sintomatología gastrointestinal mientras el paciente es preparado para el tratamiento definitivo de la enfermedad, la resección quirúrgica [115, 118]. La pancreatomectomía distal es la técnica quirúrgica de elección en la mayoría de los pacientes afectados por estos tumores, asociada o no a la resección de metástasis [61]. En el caso en que la resección R0 de la neoplasia no sea posible hay que intentar una reducción de su volumen dada la alta efectividad del tratamiento con octreotide después de la cirugía [89].

Somatostatinomas

Los somatostatinomas son tumores extremadamente raros, que representan menos del 1% de todos los TNEP [61]. Descritos por primera vez en 1977 por Ganda et al [119], los síntomas de presentación más frecuentes son diabetes mellitus (60%), colelitiasis (70%) y esteatorrea [61, 89]. Se trata de tumores de gran tamaño en el momento del diagnóstico, que afectan sobre todo a la cabeza del páncreas [61]. La TC abdominal es la prueba de localización de elección tras confirmar un elevado nivel hormonal en el plasma [89]. A pesar de que más del 70% de estos tumores se asocian a metástasis a distancia en el momento de la presentación [120-121], su resección quirúrgica permite una supervivencia libre de enfermedad cercana al 100% en pacientes que no presentan enfermedad metastásica y del 60% en los que presentan metástasis [89, 122].

Tumores neuroendocrinos no funcionantes.

Se trata de tumores que nacen de los islotes pancreáticos y no se asocian a un síndrome clínico relacionado con la sobreproducción hormonal [61]. Habitualmente presentan un diámetro mayor de los tumores funcionantes en el momento del diagnóstico, dado que su manifestación clínica se debe a síntomas compresivos como el dolor abdominal o sensación de masa [61, 91, 123]. Los tumores asintomáticos que se diagnostican accidentalmente mediante prueba de imagen realizada por otros motivos suelen ser más pequeños y asociarse con un menor riesgo de malignización y una supervivencia más prolongada [91]. Estos tumores se distribuyen de forma homogénea en la glándula pancreática [124]. El diagnóstico y el estadiaje preoperatorios se realizan mediante TC abdominal [61].

En una serie publicada por Solórzano et al [61] sobre 163 pacientes afectados por TNEP no funcionante, 101 de ellos presentaban enfermedad metastásica a distancia. Solo en 42 pacientes (26%) fue posible intentar una resección radical del tumor primario en ausencia de metástasis, y la supervivencia media fue de 2,1 años para los pacientes con enfermedad a distancia y 7,1 años para los pacientes sin enfermedad a distancia [124]. Se trata por lo tanto de tumores agresivos y con un pronóstico pobre en presencia de metástasis o de enfermedad residual tras la cirugía [61, 123].

1.1.2.3 Metástasis pancreáticas.

Las metástasis pancreáticas son poco frecuentes y representan aproximadamente el 2% de todas las lesiones malignas del páncreas [125]. Las neoplasias primarias que con más frecuencia metastatizan al páncreas son el hipernefroma, el cáncer de colon, el melanoma y el sarcoma, aunque en la literatura se pueden

encontrar casos descritos de metástasis pancreáticas de múltiples orígenes [61, 125].

La mayoría de los pacientes que presentan este tipo de lesiones están asintomáticos (43%) o pueden presentar dolor abdominal (24%), ictericia (22%) o hemorragia gastrointestinal (10%) [125]. El diagnóstico se realiza mediante TC o RM abdominal, donde captan ávidamente contraste, contrariamente a lo que hace el adenocarcinoma [126]. El pronóstico de la metástasis del páncreas depende del tumor primario de origen; cuando este presenta una biología favorable como es el caso del hipernefoma y el cáncer de colon, la resección quirúrgica de las lesiones pancreáticas está indicada, pudiéndose alcanzar una supervivencia a los 5 años del 66% [126]. Desafortunadamente los pacientes que presentan metástasis en el páncreas presentan habitualmente enfermedad neoplásica diseminada por lo que raramente son tributarios de resección quirúrgica curativa.

1.1.3 Otras indicaciones de pancreatometomía distal.

1.1.3.1 Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria progresiva en la que el parénquima pancreático es destruido y sustituido por tejido fibroso, pudiendo llegar en sus fases más avanzadas a la malnutrición y diabetes [127]. Histológicamente la PC se presenta con la triada característica de infiltración por parte de células mononucleares, pérdida de ácinos y fibrosis, que inicialmente tienen una distribución parcheada y posteriormente se extiende a toda la glándula, independientemente de la causa inicial de la enfermedad [128].

La fisiopatología que está a la base de la PC no ha sido todavía clarificada por completo y actualmente existen varias teorías que

intentan explicar donde empieza la serie de eventos que conducen a la inflamación crónica y consecuente destrucción glandular, parecida en su evolución a la secuencia hepatitis-cirrosis hepática [129-130]. La más aceptada es la teoría que apoya la evolución de la pancreatitis aguda repetida a la PC [131] y la investigación se centra en el estudio del daño acinar y ductal debido a diferentes factores [127]. Entre estos factores destacan, en el 90-95% de los casos, el alcohol, la presencia de litiasis o la combinación de factores ambientales y genéticos que se resumen en la llamada pancreatitis idiopática, cuando se observa una población no afecta por fibrosis quística [127]. En el 2-4% de los casos la PC tiene una causa inmunitaria debida a la expresión aberrante de antígenos leucocitarios humanos DR1 en las células ductales [132]. Otras causas de PC quedan resumidas en la Tabla 1.

Tóxicos		
Extérnos	Endógenos	Infecciosos
Alcohol, tabaco, hidrocarburos, volátiles, fármacos (valproato, estrógenos, etc.)	Hipercalcemia, Hiperparatiroidismo, IRC, Hiperlipidemia	HIV, virus coxsackie, Echinococcus, Cryptosporidium
Genéticos		Mutaciones: <i>CFTR</i> , <i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i>
Obstructivos		Cáncer, post-traumático, cicatricial
Autoinmune		
Mixto		Litiasis, trasplante, radioterapia, enf. vascular

Tabla 1: Factores etiológicos propuestos en el desarrollo de de pancreatitis crónica.

La edad de presentación clínica de la PC varía según su etiología, siendo la quinta década de la vida para la PC de origen enólico, la segunda y la sexta para la idiopática y la sexta para la autoinmune [127, 133]. La sintomatología se puede dividir en 4 grupos principales: pancreatitis aguda recurrente (que típicamente

persiste después de la realización de colecisectomía), dolor constante, síntomas debidos a complicaciones locales (pseudoquistes, obstrucción de órganos contiguos, trombosis vascular), o secuelas del fallo de la función exocrina o endocrina del páncreas (esteatorrea, malnutrición y diabetes) [127]. El dolor es el síntoma principal de la PC en el 90% de los pacientes, siendo su origen multifactorial [134]. Puede ser episódico o continuo, y acompañarse de otros síntomas como náuseas o vómitos. La intensidad del dolor debido a PC es tal que puede llevar a la desnutrición por anorexia o a la adicción a morfínicos [127].

En los pacientes cuya clínica de presentación es altamente sugestiva de PC, es suficiente identificar la presencia de calcificaciones pancreáticas en la radiografía simple abdominal o en el TC para confirmar el diagnóstico [127]. Alteraciones de la glucemia, hiperlipidemia, hipercalcemia, o elevación de los enzimas hepáticos son análisis básicos de laboratorio que pueden ayudar en la identificación de la enfermedad. En los centros donde está disponible, el test de secreción duodenal tras estimulación con secretina ha demostrado las más alta sensibilidad y especificidad para la confirmación diagnóstica [127]. Las técnicas de imagen y endoscópicas como la TC, la RM, la colangiografía (con o sin estimulación mediante secretina), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la EED tienen un rol fundamental en diferenciar el tipo de PC y en valorar la extensión de la afectación parenquimatosa y ductal [127, 135-138]. Desafortunadamente, dada la dificultad para diferenciar algunos casos de PC del adenocarcinoma ductal sobre PC, ocasionalmente el diagnóstico definitivo se obtiene mediante el análisis patológico de la pieza de resección quirúrgica [139].

Hace solamente una década la PC representaba la principal indicación para la realización de pancreatomectomía distal [140]. Actualmente la gran evolución del tratamiento médico y

endoscópico de esta patología y de sus complicaciones, asociado a la identificación de la cabeza del páncreas como “marcapasos” de los episodios de PC han causado una drástica reducción en la realización de esta técnica quirúrgica para tal indicación [69, 141-142]. Clásicamente la cirugía en pacientes con PC se ha realizado para el control del dolor, siendo las 3 principales áreas de actuación la descompresión de los conductos pancreáticos, los procedimientos de denervación y las resecciones segmentarias glandulares [142]. La realización de anastomosis pancreático-yeyunal ha demostrado ser más efectiva de la descompresión endoscópica para el alivio del dolor [143] y las técnicas de resección segmentaria de la cabeza pancreática con preservación duodenal parecen alcanzar resultados prometedores sin asociar alta morbilidad [144-145].

1.1.3.2 Traumatismos pancreáticos.

Los traumatismos pancreáticos son una entidad poco frecuente, pudiendo ocurrir en el 5% de los pacientes con traumatismo abdominal cerrado, el 6% de pacientes con herida abdominal por arma de fuego y el 2% con herida por arma blanca [146-147]. Muy frecuentemente los traumatismos del páncreas se asocian a lesiones de otros órganos abdominales como el duodeno, hígado o bazo en los traumatismos cerrados y riñón, estómago, colon o estructuras vasculares en los traumatismos penetrantes [147-148]. Por esta razón los pacientes que presentan un traumatismo de este órgano normalmente se clasifican con un Injury Severity Score (ISS) mayor de 27 puntos [148-150].

La gravedad y el manejo clínico de las lesiones pancreáticas dependen mayoritariamente de la afectación del conducto pancreático principal [147, 151]. Una posible clasificación de estas lesiones con implicaciones sobre su tratamiento es la propuesta

por la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) (Tabla 2).

Grado	Lesión
I	Contusión simple
II	Contusión mayor o laceración sin pérdida de tejido ni afectación del conducto principal
III	Sección parenquimatosa completa o laceración con afectación del conducto distal a la vena mesentérica superior (VMS)
IV	Sección del conducto o laceración parenquimatosa mayor a la derecha de la VMS
V	Destrucción de la cabeza pancreática

Tabla 2: Clasificación de las lesiones traumáticas del páncreas según la American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

En general las lesiones de I y II grado se pueden tratar con métodos conservadores, mientras las lesiones de grado III o mayores necesitan de intervención quirúrgica, dado que implican una lesión del conducto pancreático principal [147].

El diagnóstico de este tipo de lesiones es frecuentemente tardío, debido a la escasez de síntomas clínicos característicos y puede conllevar a complicaciones como la sepsis de origen intrabdominal, la fístula pancreática o la pancreatitis aguda grave [147, 152]. Aunque la medición de la amilasa plasmática no haya demostrado ser ni sensible ni específica para localizar estas lesiones y hasta el 35% de los pacientes con una sección completa del conducto principal puedan presentar unos niveles de amilasa normales [153], la elevación de estos en un paciente con traumatismo abdominal hace obligatorio un estudio más detallado. La TC abdominal representa la primera prueba de imagen que se realiza en pacientes hemodinámicamente estables en los que se sospecha un traumatismo pancreático [152]. La visualización de una laceración parenquimatosa, sección del conducto principal, hematoma que circunda la cabeza del páncreas, líquido en la

retrocavidad de los epiplones o engrosamiento de la porción anterior de la fascia de Gerota son signos altamente sugestivos de lesión, aunque la sensibilidad de esta prueba no parece superar el 68% [150]. La CPRE ha demostrado ser una herramienta altamente sensible y específica para detectar fugas de contraste debidas a lesiones incluso pequeñas del conducto pancreático, además de haber sido propuesta como posible modalidad terapéutica en determinados pacientes [154-155]. Desafortunadamente esta prueba no se puede practicar en pacientes hemodinámicamente inestables, conlleva los riesgos de una técnica invasiva y no está disponible en el contexto de emergencias en muchos centros [147]. La colangiografía tras estimulación con secretina es otra prueba sensible en detectar lesiones del conducto de Wirsung y no invasiva, aunque presenta los inconvenientes de ser una prueba con un coste elevado y lenta en su realización [156].

En los pacientes hemodinámicamente inestables debido a la presencia de otras lesiones o con una alta sospecha a pesar de las pruebas diagnósticas negativas, el diagnóstico definitivo se consigue mediante la laparotomía exploradora [147]. En el caso de lesiones menores del parénquima pancreático o de lesiones mayores asociadas a lesiones de otros órganos que obligan a la realización de una cirugía de “control de daños”, la colocación de drenajes aspirativos cerrados es la actitud aconsejada en la mayoría de estudios [147, 151, 157]. La pancreatectomía distal se realiza en el caso de lesiones mayores del cuerpo o de la cola del páncreas, pudiéndose intentar la preservación esplénica en los raros pacientes que no asocian lesiones de los vasos del bazo y permiten un tiempo quirúrgico más prolongado [147, 151, 158].

1.2 Definición y técnica quirúrgica.

El término pancreatometomía distal, o corporocaudal, incluye las resecciones quirúrgicas del cuerpo y de la cola del páncreas hasta el límite delimitado medialmente por la vena mesentérica superior [140, 159]. La primera pancreatometomía distal se atribuye a Billroth en 1884 [140], aunque en 1882 Trendelenburg realizó la resección de la cola del páncreas en un paciente que no sobrevivió a las primeras 24 horas posteriores a la intervención [160]. A principio del siglo XX, Finney en Baltimore y Mayo en Rochester, describieron la técnica quirúrgica y reportaron las primeras series de casos [140], observando la supervivencia de 9 pacientes sobre 17 intervenidos mediante esta técnica [140].

El primer paso en la realización de una pancreatometomía distal es la disección coloepiploica para abrir ampliamente la transcavidad de los epiplones. La sección del ligamento gastroesplénico y de los vasos cortos permite la liberación de la curvatura mayor gástrica y el desplazamiento craneal del estómago y caudal del colon, obteniendo una exposición completa de la cara anterior de la glándula. Posteriormente se identifica, disecciona y secciona la arteria esplénica en su origen del tronco celíaco. Tras diseccionar el peritoneo del borde superior e inferior del páncreas a nivel del istmo se disecciona el espacio entre la cara posterior del páncreas y la vena mesentérica superior a este nivel. Se colocan dos puntos de tracción en cada lado de la línea de sección del parénquima pancreático y se procede a la transección pancreática mediante la modalidad elegida. Se disecciona y liga la vena esplénica en su origen. Posteriormente se puede proceder a la movilización del bazo mediante la sección de sus ligamentos, seguida de la liberación de toda la pieza quirúrgica en dirección latero-medial. Una alternativa puede ser empezar la disección medialmente liberando la cara posterior del páncreas del retroperitoneo hasta llegar al bazo. En ambos casos hay que tener cuidado en identificar y ligar la vena mesentérica inferior en su punto de entrada en la vena esplénica [161-162].

La pancreatectomía distal con preservación esplénica se puede realizar mediante la preservación de los vasos esplénicos o utilizando la arcada gastroepiplóica y los vasos gástricos cortos como soporte vascular del bazo (Figura 4).

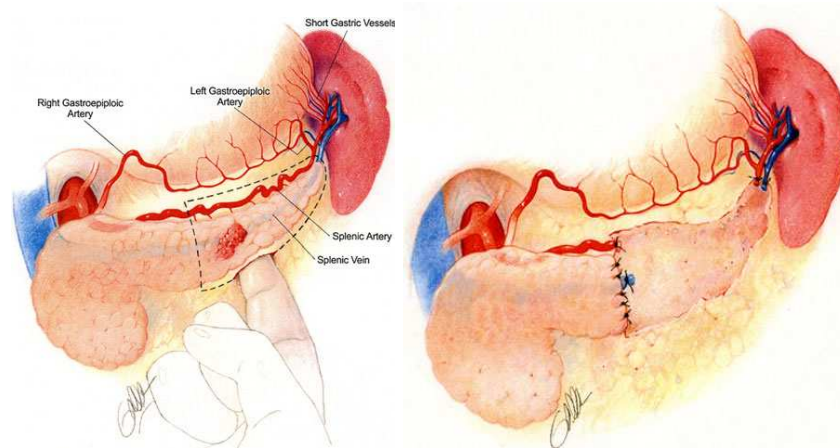


Figura 4: Ejemplo de pancreatectomía distal con preservación esplénica y ligadura de los vasos esplénicos.

En el primer caso hay que proceder a la disección de la cara posterior del páncreas de la vena esplénica mediante sección de los múltiples colaterales de esta última que entran en la glándula, siempre de derecha a izquierda, hasta llegar al hileo esplénico y posteriormente realizar la separación del borde superior de la glándula de la arteria esplénica [161-162]. En el segundo caso, descrito inicialmente por Warshaw en 1988 [163], hay que tener cuidado extremo en la disección coloepiplóica inicial en no seccionar la arcada gastroepiplóica y los vasos gástricos cortos. Luego se entra en la transcavidad de los epiplones exteriormente a los vasos gastroepiplóicos y se disecciona el páncreas muy cerca de su borde superior, todo ello con el objetivo de no comprometer la vasculatura residual del bazo.

En 2003, Strasberg et al [87] describieron la esplenopancreatectomía anterograda modular radical (RAMPS), una nueva técnica de resección pancreática para neoplasias malignas del páncreas distal, que intenta obtener una mayor

radicalidad oncológica mediante una disección más posterior del plano retroperitoenal y una linfadenectomía más extensa. En esta intervención se realiza una linfadenectomía de los ganglios portales, del tronco celíaco hasta la arteria hepática propia y paraaorticos hasta el origen de la arteria mesentérica superior. La disección retroperitoneal puede realizarse anteriormente a la glándula suprarrenal izquierda, o posteriormente a la misma, incluyéndola en la pieza quirúrgica. De esta manera el plano posterior de disección queda delimitado por las venas renal y suprarrenal en la disección anterior (Figura 5) o por la arteria renal y los pilares diafragmáticos en la disección posterior.

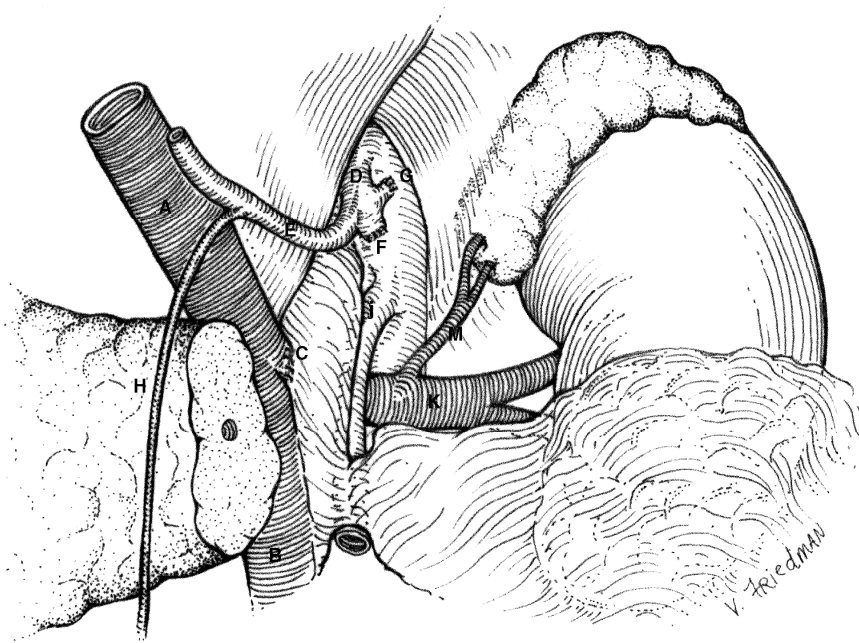


Figura 5: Esquema del lecho operatorio tras realización RAMPS con disección anterior a la glándula suprarrenal. A: vena porta; B: vena mesentérica superior; C: muñón de la vena esplénica; D: tronco celíaco; E: arteria hepática comun; F: muñón de la arteria esplénica; G: muñón de la arteria gástrica izquierda; H: arteria gastroduodenall; J: arteria mesentérica superior; K: vena renal izquierda; M: vena suprarrenal.

1.2.1 Métodos de transección parenquimatosa y cierre del remanente pancreático.

En 2004 Knaebel et al [164] realizaron una revisión sistemática de los artículos publicados en la literatura científica entre 1966 y 2004 sobre cierre del remanente pancreático tras pancreatectomía distal, encontrando un total de 262 trabajos. De ellos solo dos eran ensayos clínicos randomizados que cumplieran los mínimos requerimientos metodológicos para ser incluidos en la revisión. Los autores concluyeron que no había suficiente evidencia que soportara el uso de una técnica de cierre con respeto a las otras.

Esta gran cantidad de publicaciones pone de manifiesto por un lado la persistencia de una tasa de fístulas pancreáticas postoperatorias invariada en las últimas dos décadas, y por el otro lado el gran empeño con el cual la comunidad científica intenta encontrar una solución al problema mediante el uso de nuevas tecnologías y nuevas técnicas quirúrgicas.

Tradicionalmente el cierre del remanente pancreático se realizaba mediante sutura continua manual con o sin ligadura selectiva del conducto de Wirsung [159, 165]. El nacimiento y gran desarrollo ergonómico y funcional de las suturas mecánicas ha condicionado su creciente uso en la cirugía pancreática a partir de los años setenta [159, 166-167], con una mayor difusión en la última década debido a la propagación de las técnicas laparoscópicas de resección pancreática y relacionada con la dificultad de realizar una sutura manual mediante este tipo de abordaje [168].

A pesar de representar los dos métodos de elección para el cierre del remanente pancreático en la actualidad, sorprende encontrar en la literatura únicamente dos ensayos clínicos randomizados que comparan el uso de grapadoras mecánicas con la sutura parenquimatosa manual. El primer trabajo, publicado por Bassi et

al en 1999 [164, 169], parece favorecer el cierre mediante sutura mecánica (prevalencia de fístula post-operatoria del 14% con cierre mediante sutura mecánica y del 33% mediante sutura manual), aunque la fiabilidad de estos resultados se pone en discusión por el número reducido de pacientes incluidos en cada grupo y la ausencia de descripción de la técnica de randomización [164]. El segundo trabajo, publicado en 2011 [170], es un estudio multicéntrico europeo realizado sobre 352 pacientes. En este estudio los autores no encontraron diferencias significativas en la proporción de fístula pancreática ni otras complicaciones a los 30 días del postoperatorio comparando los dos métodos de cierre, siendo la proporción de fístula del 32% para las grapadoras mecánicas y del 28% para el cierre manual.

Recientemente Zhou et al [171], con la intención de actualizar los datos recogidos en 2005 por Knaebel [164], realizaron un nuevo meta-análisis comparando las dos técnicas de cierre. De los 16 estudios incluidos solo uno era un ensayo clínico randomizado [169] y los 15 restantes eran estudios observacionales, con un total de 671 pacientes tratados mediante cierre mecánico y 1615 pacientes tratados mediante sutura manual. Las tasas de fístula pancreática post-operatoria variaban entre el 0 y el 45,7%. Esta gran heterogeneidad en los resultados traduce la falta de una definición común de fístula post-operatoria en los estudios analizados. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando las dos técnicas de cierre, aunque declararon una tendencia favorable hacia el cierre mediante grapadora mecánica. Diener et al [172] incluyeron su propio estudio randomizado en un nuevo meta-análisis de comparación entre las dos técnicas que incluía 2466 pacientes. En este trabajo los estudios observacionales parecen favorecer el uso de grapadoras mecánicas, aunque este resultado no se confirma mediante los estudios randomizados.

Aunque la evidencia científica disponible no pueda demostrar la superioridad de un método de cierre con respecto al otro, pone en evidencia la rapidez, comodidad y seguridad del cierre mediante grapadoras mecánicas [164, 167]. Posiblemente la adopción de la técnica de abordaje laparoscópica como referencia para la cirugía del páncreas izquierdo en los centros de alto volumen ha influido en la gran difusión de las endograpadoras [168].

A pesar de resultados discordantes, se ha puesto gran interés en la necesidad de localizar y ligar selectivamente el conducto pancreático previo al cierre del remanente, sobre todo si este último se realiza mediante sutura manual [164]. En 2003 Bilimoria [159] publicó un trabajo retrospectivo sobre 126 pacientes donde se evidenciaba una disminución de la tasa de fístula pancreática tras ligadura selectiva del conducto de Wirsung. Estos resultados, si bien avalados por otros estudios [173], son contestados por algunos autores [174-175] y no han sido confirmados mediante estudios randomizados prospectivos. En 2009 Nathan et al [175] publicaron un estudio retrospectivo de la serie más amplia de pancreatectomías distales realizadas sobre 704 pacientes en un único centro, sin encontrar diferencias en las tasas de fístula postoperatoria dependiendo de la ligadura selectiva del conducto de Wirsung ni de la técnica de cierre utilizada.

La persistencia de altas proporciones de fístulas postoperatorias a pesar del uso de suturas, grapadoras o del cierre selectivo del conducto pancreático ha justificado la búsqueda de nuevos mecanismos de sellado del remanente mediante oclusión con pegamentos, parches yeyunales o gástricos, dispositivos de refuerzos de las suturas mecánicas, ultrasonidos o radiofrecuencia [164]. Actualmente ninguno de estos métodos de cierre ha sido evaluado mediante un estudio randomizado sobre un número suficientemente amplio de pacientes.

El uso de sellantes de fibrina para recubrir la superficie del remante pancreático ha sido propuesto por Ohwada et al [176] en 1998 y por Suzuki et al [177] en 1995, con resultados favorables, aunque ambos estudios presentaban una definición imprecisa de fístula pancreática y un alto riesgo de sesgo de selección debido a la proporción de pacientes intervenidos por neoplasia gástrica.

En 2009 Olah et al [178] realizaron un estudio randomizado sobre un reducido número de pacientes comparando el cierre mediante sutura mecánica sola o reforzada mediante un parche seromuscular de yeyuno. Los resultados favorecían este segundo método aunque la tasa de fístulas clínicamente significativas fuera la misma en los dos grupos.

Otros autores han propuesto el refuerzo del cierre del muñón pancreático mediante recubrimiento con la pared gástrica [179-180], con el ligamento falciforme [181], con una combinación de sellante y omento [182] o con el ligamento redondo [183]. Todos estos estudios refieren resultados positivos en términos de reducción de la proporción de fístulas postoperatorias, aunque se basan en técnicas a veces de difícil empleo, que se deben asociar a otros métodos de cierre como la sutura manual y realizadas sobre un número reducido de pacientes.

El refuerzo de la línea de grapas del cierre pancreático mediante material reabsorbible ha sido evaluado positivamente por varios autores en estudios no randomizados [184-186]. Este tipo de refuerzo no requiere gestos añadidos que aumentan la dificultad de la técnica quirúrgica y es aplicable a la cirugía laparoscópica.

Algunos autores proponen el drenaje del muñón pancreático mediante anastomosis con un asa yeyunal desfuncionalizada (Y de Roux), presentando resultados favorables en estudios retrospectivos [187-188].

Recientemente varios grupos han focalizado sus esfuerzos en la búsqueda de un único dispositivo que permita realizar contemporáneamente la transección parenquimatosa y el sellado

del remanente con un grado elevado de simplicidad para poder ser utilizado en el abordaje laparoscópico [189-199].

Instrumentos de transección y sellado que utilizan la energía generada por los ultrasonidos han sido evaluados en trabajos experimentales sobre modelos animales [189, 192] y en humanos [197-198]. En 1999 Suzuki et al [198] evaluaron, en un estudio prospectivo randomizado, el uso de una herramienta de disección de ultrasonidos con resultados muy favorables, aunque los autores ligaban sistemáticamente el conducto pancreático principal y los conductos secundarios durante la transección. Del mismo modo Okabayashi [197] identificaba y ligaba el conducto pancreático en las pancreatectomías distales realizadas con un dispositivo de ultrasonidos.

La utilidad del uso de dispositivos bipolares a energía electrotérmica ha sido evaluada recientemente en diversos estudios sobre modelos animales [191, 194], en casos clínicos aislados [200] o en reducidas series de casos [201]. Aunque la evidencia alcanzada mediante estos estudios es todavía escasa, estos instrumentos parecen conseguir un grado elevado de seguridad, asociado a la simplicidad de manejo necesaria para la cirugía laparoscópica.

Actualmente se están realizando 3 estudios clínicos randomizados para evaluar la eficacia de la canalización del conducto de Wirsung mediante stent previa a la transección parenquimatosa, el uso de la radiofrecuencia y el recubrimiento del remanente con pegamento biológico y parche de ligamento falciforme en la prevención de la fístula pancreática postoperatoria [170].

En 2007 Truty et al [199] realizaron un estudio randomizado sobre modelo porcino comparando el cierre del remanente pancreático mediante sutura manual o mediante un dispositivo (TissueLink®) que utiliza la radiofrecuencia para la termocoagulación, asociado a solución salina para disminuir la temperatura del interfase entre

la cabeza metálica del instrumento y el tejido. Los autores demostraron una reducción en la tasa de fístula pancreática en el grupo de casos.

En 2010 Fronza [190] describió su experiencia en el uso de otro dispositivo asociado a radiofrecuencia para el cierre del remanente pancreático durante pancreatometomía distal laparoscópica en 14 pacientes. De ellos 4 pacientes presentaron una fístula clínicamente silente y 2 una fístula de grado B o C según la definición del International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) [202].

Hasta el momento no hay evidencia del uso de un dispositivo asociado a radiofrecuencia que sea capaz tanto de cortar como de sellar el parénquima pancreático.

1.2.2 Pancreatometomía distal laparoscópica

Las primeras experiencias en cirugía mínimamente invasiva del páncreas se realizaron durante los primeros años 90 [168]. Inicialmente este tipo de acceso quirúrgico fue utilizado como una herramienta diagnóstica para evidenciar la presencia de invasión tumoral a distancia y ahorrar al paciente una laparotomía inútil [203-204]. En los años anteriores al desarrollo de las modernas técnicas de imagen abdominal este tipo de exploración permitía un cambio en la decisión terapéutica en hasta el 30% de los pacientes con carcinoma del páncreas [205], y actualmente algunos grupos, como el del Sloan Kettering Memorial Hospital de Nueva York, utilizan rutinariamente la laparoscopia diagnóstica preoperatoria en pacientes que presentan un CA 19-9 elevado [74].

Las primeras pancreatometomías distales asistidas por laparoscopia fueron realizadas por Sussman [206] y Gagner [207] en 1996. Desde entonces la pancreatometomía distal laparoscópica ha

experimentado una difusión muy rápida siendo actualmente el procedimiento laparoscópico realizado sobre el páncreas más frecuente [168]. A pesar de las dificultades debidas al complejo acceso a la región retroperitoneal, a la cercanía con estructuras vasculares mayores y a la potencial gravedad de las complicaciones postoperatorias, la pancreatometomía distal laparoscópica presenta la ventaja de no necesitar la realización de anastomosis, por lo que su difusión ha sido mucho mayor que la de la duodenopancreatometomía mínimamente invasiva [168, 208-209].

A las iniciales experiencias de algunas instituciones sobre un reducido número de pacientes, en los últimos 5 años se han añadido publicaciones con un número extenso de pacientes afectados por diferentes patologías, tratados mediante este tipo de abordaje.

Kooby et al [67] publicaron en 2008 un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 159 pacientes intervenidos mediante pancreatometomía distal laparoscópica entre los años 2002 y 2006. Los resultados de la cirugía se compararon con un grupo control similar en términos de edad, ASA preoperatorio, tamaño de la porción de páncreas resecado, tamaño del tumor y diagnóstico final. Los autores concluyeron que la pancreatometomía distal laparoscópica está asociada con unas menores pérdidas hemáticas intraoperatorias, una tasa de complicaciones postoperatorias menor, una estancia hospitalaria más corta y un mayor número de pancreatometomías con preservación esplénica. La tasa de fístulas postoperatorias fue parecida entre los dos grupos (aunque los autores no utilizaron la definición del ISGPF). La limitación más importante de este estudio es obviamente la falta de randomización y el riesgo de sesgo de selección que esta conlleva.

En 2011 Nigri et al [209] publicaron un meta-análisis comparando los resultados de pancreatometomía distal laparoscópica realizada sobre 349 pacientes comparados con 380 pacientes intervenidos mediante abordaje abierto. De los 10 estudio incluidos en el análisis, ninguno era un estudio randomizado. Los autores asociaron la cirugía mediante abordaje abierto a una mayor tasa de pérdida hemáticas intraoperatorias, mayor tasa de complicaciones como infección de herida y fístula y a una más larga estancia hospitalaria.

La experiencia acumulada por Song et al [210] mediante la realización de 359 pancreatometomías distales laparoscópicas, y los otros estudios realizados en centros de referencia para la cirugía pancreática, coinciden en confirmar la pancreatometomía distal laparoscópica como un procedimiento seguro y que puede permitir una reducción de las pérdidas hemáticas y de la estancia hospitalaria en pacientes seleccionados, cuando comparada con el abordaje tradicional, sin aumentar las tasas de morbi-mortalidad postoperatoria [210-215].

La experiencia sobre el uso de la laparoscopia para la exéresis de tumores malignos del páncreas distal es todavía muy escasa y basada sobre series reducidas de pacientes, por lo que no se pueden al momento traer conclusiones definitivas sobre su eficacia, cuando esta se compara con la cirugía convencional [168]. Recientemente Kooby et al [86] compararon los resultados de la realización de pancreatometomía distal laparoscópica realizada en 23 pacientes afectados por adenocarcinoma ductal con un grupo de control no randomizado sobre los que se realizó cirugía abierta, sin encontrar diferencias en el número de ganglios resecados, tasa de márgenes positivos y supervivencia media (con un seguimiento medio de 10 meses).

1.3 Fístula pancreática postoperatoria.

Los avances en la comprensión de la fisiopatología del páncreas, en el cuidado pre y postoperatorio de los pacientes y en la técnica quirúrgica han permitido una importante disminución de la mortalidad relacionada con la pancreatometomía distal [34, 164, 175, 216] que actualmente se estima entre el 3 y el 5% en los centros de referencia [164, 175, 202, 217-218].

A pesar de estos datos positivos, la morbilidad postoperatoria persiste muy elevada, con tasas que oscilan entre el 30 y el 50% [34, 171, 202, 216-218]. Todos los autores coinciden en identificar la fístula pancreática postoperatoria como la principal causa de morbilidad después de cirugía pancreática, relacionándola con complicaciones a veces graves, aumento de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios [164, 172, 202]. El líquido pancreático está constituido por enzimas digestivos que, activados en el interior de la cavidad peritoneal, pueden comportar una agresión muy grave a las estructuras contiguas [171-172]. Con este tipo de complicación se ha relacionado también la formación de abscesos intrabdominales, la infección de herida quirúrgica, el retraso en el vaciamiento gástrico, la presencia de hemorragias intra-abdominales postoperatorias precoces o tardías, las alteraciones respiratorias y la sepsis [164, 171, 173-175, 218]. Asimismo se ha demostrado la asociación entre fuga del remanente pancreático y incremento de la mortalidad postoperatoria en series de casos realizadas en centros de alto volumen quirúrgico [175, 219]. Algunas fístulas pancreáticas pueden tardar hasta seis meses en resolverse [172]. En el caso de fístulas sin gran repercusión clínica para el paciente, el diagnóstico puede resultar complicado y realizarse de forma tardía, hasta semanas después de la intervención quirúrgica, la retirada de los drenajes abdominales y el inicio de la ingesta oral [173].

Clásicamente se definía como fístula pancreática la fuga de líquido desde el remanente pancreático y la presencia de este líquido en la cavidad abdominal en forma de líquido libre o de colección [219]. La concentración de amilasa en el líquido abdominal drenado, la cantidad del débito de los drenajes y su persistencia en el tiempo son los parámetros fundamentales para sospechar la presencia de una fuga pancreática [171, 173].

La falta de una definición clara y común de esta complicación hacía imposible comparar resultados entre los distintos estudios con frecuencias que oscilaban entre 2 y 51% dependiendo de la definición utilizada [176, 204-205]. Una revisión bibliográfica realizada por Bassi et al [220] en 2004 encontró 26 definiciones diferentes de fístula pancreática, en la mayoría de los casos utilizadas únicamente por parte de sus propios creadores y sin trabajos posteriores de validación clínica.

Durante la última década se han realizado grandes esfuerzos en la búsqueda de una definición común y clínicamente reproducible de fístula pancreática postoperatoria [34, 216-218]. En 2005 el International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF), compuesto por 37 cirujanos especialistas en cirugía del páncreas, creó una definición simple y fácilmente aplicable a la clínica de fístula pancreática [202], que fue validada posteriormente en varios trabajos prospectivos [34, 216]. La ISGPF define como fístula pancreática postoperatoria la presencia de cualquier cantidad de líquido drenado a través de drenaje abdominal con una concentración de amilasa mayor a tres veces la concentración de amilasa normal en suero a partir del tercer día postoperatorio [202]. Dada la posibilidad de incluir en esta definición tanto pacientes con una fuga asintomática como pacientes con una repercusión grave sobre su estado de salud, se decidió añadir un sistema de graduación basado en la repercusión clínica de la complicación. El grado A define la “fístula transitoria”, sin repercusión clínica. Este tipo de fístula no requiere cambios en

el manejo postoperatorio del paciente y no se asocia con un retraso en el alta hospitalaria. Típicamente no se observan colecciones o líquido libre en las pruebas de imagen realizadas. El grado B se refiere a pacientes que necesitan alguna actuación terapéutica y se desvían del normal curso postoperatorio. Incluye la necesidad de dieta absoluta con nutrición parenteral o enteral mediante sonda, el uso de antibióticos o de análogos de la somatostatina. Las pruebas de imagen pueden evidenciar colecciones intrabdominales o líquido libre y el paciente puede necesitar un retraso del alta hospitalaria o un reingreso precoz. Por último el grado C incluye aquellas fístulas que causan una repercusión grave sobre el estado clínico del paciente, con posibilidad de sepsis, fallo multiorgánico o muerte y que requieren un manejo agresivo con ingreso en una unidad de cuidados intensivos, drenaje percutáneo de colecciones intrabdominales o reintervención [202].

Esta clasificación ha recibido varias críticas en los últimos años, especialmente focalizadas en la inclusión de pacientes que no presentan repercusión clínica (grado A) y en la poca claridad a la hora de distinguir entre los grados B y C [221]. Otro defecto es la falta de diferenciación entre fallo de la anastomosis pancreatodigestiva tras duodenopancreatectomía cefálica y la fuga de líquido pancreático tras pancreatectomía distal, puesto que la primera implica la activación de los enzimas pancreáticos al contactar con el contenido intestinal asociándose de esta manera a mayor gravedad [221]. A pesar de las críticas recibidas, hoy en día esta es la clasificación de fístula pancreática postoperatoria más utilizada en la literatura internacional y con un grado mayor de validación en trabajos posteriores [34, 168, 175, 216].

Otras clasificaciones dignas de mención por su alta difusión y su rigor científico son la clasificación realizada por las Universidades de Heidelberg y John Hopkins [222-223] y la adaptación de la

clasificación de Clavien publicada en 2007 por Strasberg [221]. Esta última utiliza la subdivisión de Clavien de las complicaciones post-operatorias en cinco grados según su repercusión clínica [224] y la definición de Yeo et al [222] de fístula pancreática (presencia en los drenajes de más de 50 mililitros diarios de líquido con concentración de amilasa tres veces el valor normal de amilasa sérica, durante o después del décimo día post-operatorio) [221].

Varios autores han intentado identificar los factores de riesgo perioperatorios asociados con un aumento del riesgo de fístula pancreática [34, 173, 175, 218, 225-229]. Aunque la mayoría de los trabajos se centran en factores relacionados con la técnica de cierre del remanente, algunos grupos han estudiado factores relacionados con el paciente o con otros aspectos de la técnica quirúrgica.

En un reciente estudio realizado por el Colegio Americano de Cirugía [225] sobre 2322 pacientes intervenidos de PD de forma programada, se evidenció una tasa de complicaciones postoperatorias a los 30 días del 28,1%. Los factores de riesgo para el desarrollo de dichas complicaciones y relacionados con el paciente fueron el sexo masculino, el sobrepeso, el tabaquismo, el uso de esteroides, la enfermedad neurológica, la sepsis preoperatoria, la hipoalbuminemia, la elevación de la creatininemia y la disminución del recuento plaquetario; mientras los relacionados con la cirugía fueron un tiempo quirúrgico prolongado y la necesidad de transfusión de hemoderivados. Desafortunadamente en este estudio no se hace referencia a la fístula pancreática como complicación independiente si no que se incluye como una complicación infecciosa abdominal.

En 2009, Nathan et al [175] publicaron la serie más extensa de pancreatectomías distales hasta el momento realizada en un único centro. Analizando los factores de riesgo relacionados con la fístula postoperatoria encontraron un 33% de pacientes que

presentaban esta complicación. El desarrollo de fístula se relacionaba con el uso de tabaco y la indicación de pancreatometomía distal por traumatismo o pseudoquistes pancreáticos. La diabetes demostró en este estudio un rol de protección para el desarrollo de fístula mientras no había diferencias según la técnica de cierre del remanente empleada. Otros autores han confirmado el posible potencial protector de la diabetes y de la fibrosis pancreática en el desarrollo de fístula pancreática tras PD [227, 230-231].

En un estudio sobre 462 pacientes sometidos a PD, Ferrone et al [232] pusieron de manifiesto como factores de riesgo de fístula pancreática un Índice de Masa Corporal (IMC) de más de 30 kg/m², el género masculino y la resección combinada de otros órganos. El IMC elevado ha sido confirmado como factor de riesgo para el desarrollo de fístula pancreática en múltiples estudios [174, 228, 232].

Utilizando una definición más restrictiva de fístula postoperatoria, Kleef et al [218] identificaron la edad del paciente, la duración de la cirugía y el uso de grapadoras mecánicas como factores de riesgo independientes. Hasta el momento solo el grupo de Belghiti en París [173] ha observado un aumento del riesgo de fístula realizando la transección a nivel del cuerpo del páncreas en lugar que en el cuello. Reeh et al [226] confirmaron en su serie el aumento del riesgo de complicaciones tras PD con una duración prolongada de la cirugía, resección multivisceral o uso de grapadoras mecánicas, sin encontrar relación entre estos factores y la frecuencia de fístula postoperatoria aislada de otras complicaciones abdominales. El tiempo quirúrgico prolongado y la hipoalbuminemia fueron también identificados como factores de riesgo por Goh et al [34]. Por lo que concierne la vía de acceso laparoscópica Weber et al [215], en un estudio concluido en 2009,

confirmaron como factores de riesgo el sobrepeso, las pérdidas hemáticas y la longitud de la porción de páncreas resecada.

En un reciente meta-análisis se demuestra que el uso rutinario de drenajes cerrados intrabdominales después de la realización de cirugía pancreática no parece prevenir la formación de fístulas ni anticipar su diagnóstico [233].

Dado que la mayoría de las fístulas pancreáticas postoperatorias no repercuten sobre el estado clínico del paciente, no sorprende que la mayoría de los autores coincidan en tratar más del 90% de los pacientes que presentan esta complicación con un manejo conservador [173, 217, 234].

En un paciente intervenido mediante resección pancreática, no solamente la calidad y cantidad del líquido contenido en los drenajes abdominales tiene que ayudarnos en el diagnóstico precoz de fístula, si no también cualquier desviación del curso clínico normal [217]. Dolor abdominal, náuseas o vómitos y sobre todo cualquier signo de sepsis de origen intrabdominal deben hacer sospechar la presencia de dicha complicación [217].

En la mayoría de los casos no es necesario realizar pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico de fístula, aunque la ecografía y la TC abdominal son herramientas muy útiles para establecer la presencia de colecciones intrabdominales [202].

El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente. Como se ha mencionado previamente, la gran mayoría de las fístulas pancreáticas se resolverán mediante un tratamiento conservador basado en el control clínico estricto, el aporte nutricional adecuado y, si es necesario, el drenaje [173, 217, 234]. Algunos autores defienden mantener el paciente en dieta absoluta y realizar aporte nutricional mediante nutrición parenteral total (NPT) [219, 235], mientras otros permiten el aporte oral por lo menos en paciente con débitos fistulosos bajos [173, 230].

El tratamiento médico mediante análogos de la somatostatina está controvertido en estos pacientes [234]. Dos recientes meta-

análisis han demostrado la utilidad de la administración preoperatoria de octreotide para disminuir la morbilidad postoperatoria únicamente en pacientes intervenidos mediante resección pancreática por neoplasia maligna, sin encontrar una clara diferencia en la mortalidad [236-237].

Entre los pocos pacientes que asocian algún síntoma clínico o signo de sepsis a la presencia de fístula, la mayoría se podrá tratar mediante técnicas de radiología intervencionista como el drenaje percutáneo o reposicionamiento de drenajes previos [173, 217, 234]; algunos pacientes se podrán beneficiar del drenaje del conducto pancreático mediante técnicas endoscópicas [173, 217, 234] y solo una pequeña minoría necesitará una reintervención quirúrgica.

2 Radiofrecuencia.

2.1 Bases de la radiofrecuencia.

La radiofrecuencia (RF) forma parte del “espectro electromagnético”. Este término agrupa a todas las formas de ondas electromagnéticas que viajan por el espacio a la velocidad de la luz, desde las ondas de baja frecuencia, como las ondas de radio, hasta las de alta frecuencia, como la radiación gamma y abarca múltiples tipos de energía, desde los Rayos X hasta la RF pasando por el espectro de la luz visible, las microondas, el láser etc.

La frecuencia de una onda electromagnética es el número de oscilaciones que realiza con respecto a un punto fijo determinado en la unidad de tiempo y se mide en ciclos por segundo o Hertzios (Hz). Es una característica fundamental de las ondas electromagnéticas que junto con la amplitud y longitud determina algunas propiedades como su energía, su visibilidad y su poder

de penetración. La RF ocupa la porción del espectro situada entre una frecuencia de 3 KHz y 300MHz. (Figura 6).

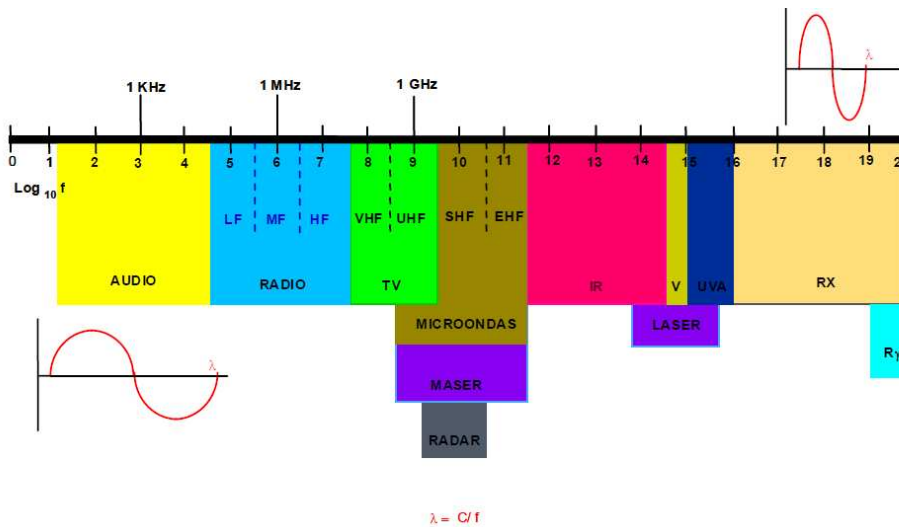


Figura 6: Espectro de las ondas electromagnéticas.

Las ondas electromagnéticas se pueden clasificar en ionizantes y no ionizantes.

Las radiaciones ionizantes (Rayos X y Rayos Gamma) son ondas de muy alta frecuencia, capaces de producir ionización, es decir romper las uniones moleculares y las estructuras atómicas, creando cargas positivas o negativas ionizando de esta manera los átomos que antes eran neutros.

Las radiaciones no ionizantes, en cambio, forman parte del espectro de los fotones de baja energía, incapaces de romper la estructura atómica o molecular como las radiaciones ultravioleta, la luz visible, los infrarrojos, la RF y las microondas. Este tipo de radiaciones, incluso con la más alta intensidad, son incapaces de ionizar los medios biológicos, pero pueden causar otros efectos como el calentamiento del medio donde actúan.

2.1.1 Acción de la RF sobre los tejidos biológicos.

El efecto más investigado y documentado de la RF sobre los tejidos biológicos es la transformación de la energía eléctrica que penetra en los mismos en un aumento de la energía cinética de

las moléculas, que produce un calentamiento del medio donde asientan [238].

Este calentamiento se debe a dos razones: por una parte a la conducción resistiva, y por otra parte a la conducción capacitiva (vibración que se produce en las moléculas de agua y proteínas al actuar como dipolos) que es despreciable en la RF y adquiere importancia en el calentamiento por microondas. En la conducción resistiva los iones intentan desplazarse en sentido de la corriente, la cual al ser alterna cambia de sentido muchas veces por segundo, resultando en una serie de fricciones moleculares que provocan el calentamiento de los tejidos. Cuanto más alta sea la intensidad de la corriente más vigoroso será el movimiento de las moléculas y mayor temperatura se alcanzará. El calor generado se propagará a lo largo del tejido por difusión y convección térmica.

Las propiedades eléctricas de los tejidos vienen determinadas en general por el contenido de sal, agua y proteínas de los mismos. Dado que los electrolitos son la materia más abundante en los tejidos, son los que mayor influencia tienen sobre estas propiedades.

Por esta razón la resistencia eléctrica que ofrece el organismo al paso de corriente no es la misma en toda su anatomía, dado que la sangre y los tejidos bien irrigados ofrecen menor resistencia que los tejidos “secos” como por ejemplo las aponeurosis y los huesos.

El grado de calor que se produce en los tejidos por el paso de la corriente eléctrica viene determinado por [238]:

- Las propiedades dieléctricas y térmicas de los tejidos. La absorción de energía será alta en los tejidos con un gran componente de agua (como el músculo) y será baja en los que poseen menos agua (tejido graso).

- Los mecanismos de refrigeración (flujo de calor de las zonas más calientes a las más frías), fundamentalmente debido a la circulación sanguínea. Los tejidos con poca circulación sanguínea, es decir menos refrigerados, estarán expuestos a una mayor elevación de temperatura que los que estén mejor irrigados.

- La distancia entre la fuente de aplicación de radiación (electrodos) y el tejido. Los tejidos más cercanos al electrodo sufrirán un mayor calentamiento que las zonas más alejadas. En la situación ideal de un tejido homogéneo la temperatura alcanzada sigue una distribución de líneas ovoides concéntricas con la máxima temperatura en las áreas más cercanas al electrodo (líneas isotérmicas).

- La cantidad de corriente generada por el electrodo.

.La "Bioheat Equation", enunciada por primera vez en 1948 por Pennes [239], es un compendio de todos los fenómenos que ocurren durante el calentamiento de los tejidos al ser atravesados por una corriente eléctrica. Cuando una corriente atraviesa un conductor biológico la energía electromagnética se convierte en calor y la cantidad de calor producido en los tejidos dependerá de:

- 1- El calor in situ generado por la corriente de RF.
- 2- La conductividad térmica del tejido.
- 3- La refrigeración por convección debida al flujo sanguíneo.
- 4- La energía generada por el metabolismo del paciente.

La bioheat equation ha sido simplificada, como aproximación, para describir las relaciones básicas que guían la formación de necrosis coagulativa en el daño tisular debido a RF mediante la siguiente ecuación:

Necrosis coagulativa = (energía depositada x interacciones locales de los tejidos) - pérdida de calor.

Queda claro pues que los tres parámetros modificables para incrementar la necrosis tisular debida a RF son la energía depositada por el electrodo, la conductividad del tejido y su vascularización [240].

Se ha demostrado que el aumento de temperatura mantenido en el tiempo debido a RF provoca daño y consecuente muerte celular, la llamada “necrosis coagulativa” [241].

Los mecanismos homeostáticos celulares pueden soportar temperaturas de hasta 42°C, dependiendo también del tiempo durante el cual están sometidos a tales temperaturas (Tabla 3). Entre los 42 y 45°C las células son más susceptibles a los daños provocados por mecanismos externos (radiaciones o quimioterapia), mientras a partir de los 45°C se empiezan a producir daños estructurales irreversibles [238]. Estos daños se deben a la desnaturación de proteínas del citoplasma, de las enzimas mitocondriales y de los ácidos nucleicos [242-243].

Temperatura	Cambios macroscópicos	Cambios biológicos
37° a 60° C	Cambios mínimos	Inicio de la destrucción celular
60° a 65° C.	Cambios de color (blanquecino)	Coagulación, fusión de la colágena, necrosis tisular
65° a 90° C.	Cambios extensos de color (brillante)	Desecación, desnaturalización proteínas
90° a 100° C.	Formación de vapor, encogimiento	Vaporización, desecación
120° C.	Aparecen penachos de humo	Carbonización

Tabla 3: Alteraciones tisulares según la temperatura.

Los signos de necrosis celular más frecuentes en la microscopía óptica son la picnosis nuclear, la desestructuración citoplasmática,

la pérdida del patrón de reticulina, la eosinofilia citoplasmática y la elongación nuclear. Además de estos efectos directos sobre el tejido también se produce oclusión microvascular y arteriolar y por lo tanto isquemia alrededor de la zona tratada [244]. El daño tisular provocado depende no solamente de la temperatura alcanzada en los tejidos si no también del tiempo de exposición: cuanto mayor es la temperatura menor es el tiempo necesario para producir muerte celular y necrosis coagulativa [245].

Uno de los primeros efectos que sufren los tejidos expuestos a una elevación progresiva de la temperatura es la retracción de las fibras de colágena tipo1, las cuales se encuentran principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, los canalículos biliares y las vías aéreas de pequeño tamaño. La retracción de las fibras de colágeno tiene el resultado de colapsar de forma permanente arterias, venas, conductos biliares y vías aéreas de hasta 3 mm. de diámetro. Dado que los tejidos sometidos a temperaturas por debajo de los 100° C no se carbonizan, no se forman escaras por lo que el aspecto externo no cambia aunque se trate de tejido ya necrosado.

Durante la aplicación de la RF los tejidos se suelen calentar de forma paulatina, llegando, por encima de los 60°C, momento en el cual la muerte celular es casi instantánea. Conforme aumenta la temperatura algunas zonas (las que están íntimamente en contacto con el electrodo) llegan a alcanzar hasta los 100°C, produciéndose necrosis coagulativa y vaporización de los tejidos. Al principio las proteínas citoplasmáticas se desnaturalizan y el componente lipídico de la membrana celular se mezcla, destruyéndose finalmente la membrana celular. Con el aumento de la temperatura por encima de los 100°C, alrededor del electrodo se produce la desecación de los tejidos formándose una escara carbonizada íntimamente unida a la superficie del electrodo (fenómeno que se puede observar al utilizar de forma continuada el bisturí eléctrico convencional). Esta escara actúa

como un aislante eléctrico provocando la interrupción del circuito y el cese de la deposición de energía en los tejidos, suponiendo el fracaso de la aplicación de la RF y debe, por lo tanto, evitarse a toda costa [240].

La RF es capaz de destruir todo tipo de tejidos, incluida la pared de los vasos sanguíneos, aunque cuando el electrodo está localizado en las cercanías de grandes vasos, la circulación sanguínea actúa como un circuito cerrado de refrigeración evitando la trombosis y protegiendo el endotelio vascular.

Este hecho parece una constante en todos los experimentos donde los vasos de diámetro mayor suelen preservarse tras la termoablación. Esto implica una mayor seguridad del método en cuanto a evitar importantes lesiones vasculares, pero a su vez tiene unos inconvenientes como es la destrucción inadecuada de los tejidos alrededor de los grandes vasos al no lograr alcanzar la temperatura adecuada.

2.1.2 Funcionamiento de los aparatos de RF.

Los aparatos de RF utilizados en medicina tienen todos una base de funcionamiento común.

El bisturí eléctrico o un electrodo para destrucción o coagulación tisular utilizan RF y en ambos el mecanismo de acción es similar.

Las unidades de bisturí eléctrico comerciales simplemente transforman la corriente eléctrica comercial de una frecuencia de 60 Hz a otra frecuencia más alta de 500 KHz, que posee efectos térmicos. Aunque la tecnología de estos generadores ha progresado mucho, los mecanismos de acción no han variado desde que Cushing y Bovie publicaron su experiencias iniciales sobre termocoagulación [246].

El bisturí eléctrico se puede conectar en unipolar o en bipolar. En el modo unipolar la corriente eléctrica entra desde un polo (la punta del bisturí o electrodo activo) atraviesa el organismo y sale

por el otro polo (placa base, con gran superficie o electrodo de dispersión) retornando al aparato. La producción de calor se efectúa en ambos polos pero solo uno de ellos es el activo y el otro es el de retorno. La corriente se concentra en un área muy pequeña en el electrodo activo (la punta del bisturí) para producir calor, mientras el electrodo de retorno es una placa de amplia superficie en contacto con una gran área de la piel del paciente, donde la energía debe distribuirse no produciéndose lesión térmica (Figura 7).

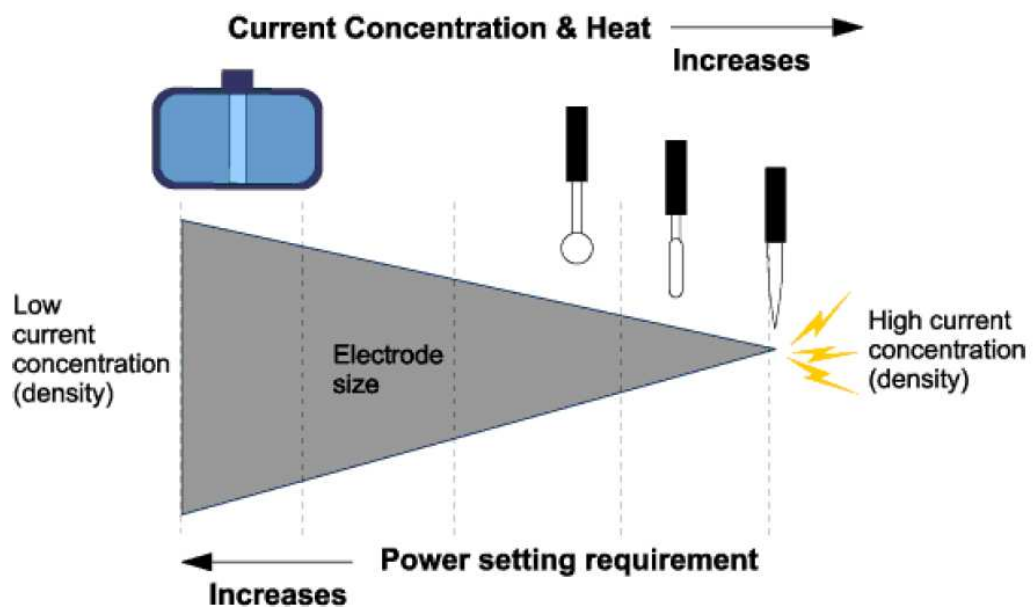


Figura 7: Esquema de la acción de la RF producida por el bisturí eléctrico. Hacia la dcha. Se concentra toda la energía en un pequeño punto produciéndose el corte o la coagulación. A la izda. al aumentar la superficie de contacto (placa de retorno) la energía se disipa en un área muy grande no produciéndose elevación de la temperatura.

En el bisturí bipolar la corriente no atraviesa el organismo viajando de un polo a otro sino que solo viaja entre las dos ramas de la pinza atravesando el tejido situado entre las mismas, consiguiendo una teórica menor dispersión de energía.

Los aparatos de RF actuales se componen de tres elementos principales: la fuente de RF (donde se modula la corriente

eléctrica), los electrodos de aplicación (modificaciones más o menos complejas del simple electrodo utilizado en el bisturí eléctrico) y los aparatos de control y medida (de constantes electrotécnicas, temperatura etc.).

Las fuentes de RF convierten la energía eléctrica (con una frecuencia de 50-60 Hz) en energía de RF (con una frecuencia de 450-600 KHz). La potencia generada por las primeras fuentes era de apenas 50 W, aunque las actuales son capaces de liberar una potencia de más de 250 W. La mayoría de fuentes poseen sensores que miden la temperatura en la punta del electrodo y tienen capacidad de medir las constantes eléctricas durante la termoablación (impedancia e intensidad de la corriente), mediante un circuito de control paralelo, así como el tiempo de duración del procedimiento. Las fuentes de RF se pueden ajustar de forma manual o automática para mantener una temperatura constante, para mantener una impedancia constante, para mantener una corriente constante o para una duración del procedimiento determinada.

Durante la aplicación de la RF no es el electrodo el que se calienta sino el tejido de alrededor. La temperatura medida por el electrodo será por lo tanto la temperatura del tejido que lo rodea. Mediante la medición de la impedancia y de la temperatura (o de la energía aplicada) podremos calcular el diámetro de tejido que someteremos a un calor suficiente para causar muerte celular.

Actualmente hay en el comercio una gran cantidad de diferentes tipos de electrodos para la aplicación de RF. Electrodo único, múltiples con distintas formas geométricas para ampliar el volumen de necrosis tisular, el bipolares o multipolares, internamente refrigerados y asociados a perfusión de suero salino son solamente algunos de los ejemplos de las posibilidades disponibles [238].

2.2 Aplicación de la RF en la práctica clínica.

La capacidad de generar necrosis coagulativa mediante la aplicación de RF ha sido utilizada en la práctica clínica mediante numerosas aplicaciones casi siempre dirigidas a la ablación o resección de tumoraciones de órganos sólidos. La RF ha demostrado su utilidad para el tratamiento de los tumores hepáticos, pulmonares, renales y suprarrenales, de próstata, óseos o del endometrio y tubáricos, las arritmias cardíacas, algunas tumoraciones cutáneas y el tratamiento del dolor de origen neurológico.

2.2.1 Aplicación de la RF en cirugía hepática.

Las dos principales aplicaciones de la RF en cirugía hepática son la ablación de tumores (principalmente hepatocarcinoma o metástasis de carcinoma colorectal) y la transección y sellado del parénquima durante las resecciones segmentarias.

Las primeras experiencias de ablación de tumores hepáticos se realizaron a finales de los años 90 utilizando electrodos unipolares y únicos que alcanzaban un diámetro máximo aproximado de necrosis tisular de 1,6 cm [247-248]. La evolución tecnológica tanto de los generadores de RF como de los electrodos utilizados ha permitido durante la última década un desarrollo excepcional de esta técnica y una gran ampliación en sus indicaciones [240, 249-250].

El objetivo de la ablación por RF es alcanzar la necrosis coagulativa del tumor y de una porción de tejido arreador de ello que permita obtener un margen libre de enfermedad de aproximadamente 0,5-1cm [240]. Desafortunadamente, mientras en las resecciones tumorales quirúrgicas el análisis anatomopatológico puede asegurar casi sin posibilidad de error la ausencia de enfermedad residual en los márgenes de la pieza extraída, esto no se puede realizar en las ablaciones por RF,

donde solo se puede obtener una idea de la área de tejido tratada mediante la realización de pruebas de imagen posteriores a la intervención [249]. Hay que recordar además que la necrosis tisular provocada por RF consta de una muerte celular instantánea y de un daño más tardío que se puede apreciar solamente días después del tratamiento [240].

El uso de electrodos refrigerados internamente o que liberan solución salina en el tejido ha permitido mejorar la conducción del calor y mantener la temperatura tisular entre los 60° y 100°, que representa la temperatura ideal en la ablación por RF [240, 247, 250]. Los electrodos múltiples con formas distintas en abanico o paraguas permiten conseguir una superficie esférica de tejido necrosado que se acopla mucho mejor a la forma tumoral que la superficie ovoidal obtenida por los antiguos electrodos unipolares [240, 250]. Los nuevos electrodos bipolares permiten un claro aumento del área de tejido necrosada si son comparados con los unipolares [240, 250]. Estas mejoras técnicas, al incrementar la eficacia y seguridad de la ablación mediante RF, han permitido una ampliación de sus indicaciones.

En el tratamiento del hepatocarcinoma (HCC) la RF ocupa actualmente un rol fundamental junto con el trasplante y la resección quirúrgica [250]. Mediante el uso de esta técnica se puede conseguir una supervivencia libre de enfermedad mayor que utilizando otras técnicas “no resectivas”, por lo que actualmente representa la primera opción de tratamiento para todos esos pacientes que no se pueden someter a trasplante o cirugía [250]. Aunque los algoritmos terapéuticos varían ligeramente entre países, fundamentalmente la ablación por RF está indicada en esos pacientes que presentan un máximo de 3 lesiones con un diámetro menor de 3cm [250]. A pesar de ello, cada vez con más frecuencia se utiliza esta técnica para lesiones con diámetros mayores de 3cm, con la posibilidad de asociarla a

otras maniobras como la quemoembolización transarterial o como puente para pacientes en lista de espera para trasplante [250].

La ablación mediante RF ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de las metástasis hepáticas. Actualmente este tipo de tratamiento se utiliza en pacientes que no pueden someterse a resección quirúrgica por su estado clínico, porque el remanente hepático es inferior al 30% del preoperatorio tras resección, porque presentan lesiones consideradas irresecables por su localización o por la presencia de enfermedad extrahepática diseminada [249]. La ablación es una técnica extremadamente útil cuando se asocia a la resección quirúrgica en pacientes que presentan múltiples metástasis y su eficacia en las lesiones con diámetro menor de 3cm es comparable con la de la cirugía resectiva [251].

Actualmente las principales limitaciones de la ablación tumoral mediante RF son la tasa de recidivas locales en tumoraciones con diámetro mayor de 3cm [251], la dificultad de ablación de tumoraciones cercanas a estructuras vasculares hepáticas mayores debido a la pérdida de calor por el flujo sanguíneo [240] y la imposibilidad de obtener un estudio anatómo-patológico de los márgenes del de la porción de tejido tratada.

Múltiples estudios han demostrado que la hemorragia intraoperatoria durante la transección parenquimatosa del hígado es la principal complicación de la resección quirúrgica de este órgano y es también causa de un aumento de la morbimortalidad postoperatorias, de un incremento de la tasa de recidivas locales de enfermedad y de la disminución de la supervivencia a largo plazo [252-253]. Por esta razón en las últimas décadas se han realizado variaciones y mejorías de la técnica quirúrgica para minimizar la hemorragia intraoperatoria debida a la transección parenquimatosa. Estas variaciones se pueden distribuir en 3 grupos: la oclusión profiláctica del flujo arterial y portal del hileo hepático mediante la maniobra de Pringle y sus variantes, la

disminución de la cantidad de sangre contenida en las venas hepáticas mediante disminución de la presión venosa central y la prevención de la pérdidas hemáticas por parte de los vasos presentes en la superficie de transección parenquimatosa mediante su coagulación [254].

La observación empírica de la capacidad de coagular vasos de calibre de hasta 3-5mm de diámetro mediante el uso de aparatos asociados a RF está en la base de las primeras experiencias de transección parenquimatosa hepática mediante estos dispositivos [253, 255].

Inicialmente se utilizaron los mismos dispositivos empleados para la ablación tumoral para coagular la porción de parénquima que posteriormente se seccionaba mediante un instrumento cortante tradicional como el bisturí [253].

En 2002 Weber et al [253] presentaron su experiencia de transección hepática mediante el uso de un dispositivo asociado a RF en 15 pacientes que se sometieron a resecciones segmentarias o atípicas observando una baja hemorragia intraoperatoria y ausencia de morbimortalidad postoperatorias.

El concepto de coagulación mediante RF previa a la sección del parénquima coagulado fue posteriormente utilizado por otros autores que utilizaban diferentes dispositivos asociados a RF con resultados favorables tanto en modelo animal como en ensayos clínicos [256-257].

Los resultados iniciales positivos promovieron la búsqueda de dispositivos de RF especialmente creados para la coagulación y el sellado del tejido durante la transección hepática. El empleo de la solución salina para disminuir la temperatura del electrodo y del parénquima arreador de ello y para aumentar la conductividad tisular ha permitido aumentar la eficacia de los dispositivos asociados a RF que se han empleado en resecciones hepáticas

cada vez más complejas sin la necesidad de realizar clampaje vascular hepático para su realización [258-259].

Una limitación importante de estos dispositivos es la necesidad de ser asociados a otros métodos de disección del parénquima como la tradicional disección con pinzas o los más modernos dispositivos de ultrasonidos o asociados a chorros de agua [255].

Nuestro grupo ha desarrollado un dispositivo asociado a RF y internamente refrigerado mediante solución fisiológica que se puede utilizar como dispositivo único tanto para la sección como para la coagulación parenquimatosa del hígado [255, 260-262]. Este dispositivo ha demostrado su eficacia y seguridad para ser empleado en cirugía laparoscópica y abierta tanto en modelos animales como en estudios clínicos.

La aplicación de instrumentos de RF en la realización de resecciones hepáticas ha ganado gran popularidad durante los últimos años y actualmente es uno de los métodos mas utilizados con este fin [263]. A pesar de ello hay una escasa evidencia basada en estudios randomizados que avale la seguridad y eficiencia del uso de estos dispositivos cuando se comparan con los métodos de transección tradicionales [263]. La mayoría de los ensayos clínicos randomizados y metanálisis realizados hasta el momento para comparar estas técnicas quirúrgicas no han demostrado un beneficio claro en el uso de los dispositivos asociados a RF actualmente comercializados [263-267].

2.2.2 Aplicación de la RF en la transección pancreática.

Como se ha dicho previamente, la ausencia actual de un método de transección del parénquima pancreático que permita una disminución de la tasa de fístulas postoperatorias es un estímulo continuo para la búsqueda de nuevas técnicas e instrumentos de transección y sellado, en un gran número de centros de investigación dedicados a la cirugía pancreática.

Los dispositivos asociados a RF han demostrado, cuando utilizados en la cirugía hepática, su capacidad de sellar no solamente vasos sanguíneos sino también canalículos biliares de hasta 3-5 mm de diámetro [255, 265, 268]; por lo que algunos autores han decidido comprobar su capacidad sellante sobre el parénquima pancreático [190, 192, 194, 199]. El fundamento a la base del tentativo del uso de aparatos asociados a RF para la transección pancreática es reforzado por la necesidad de encontrar un instrumento fácil de utilizar y ergonómico para la cirugía laparoscópica y por la evidencia que otros factores además del cierre del conducto pancreático principal influyen en la formación de fístula pancreática postoperatoria [175, 192, 199]. Actualmente la experiencia del uso de tales dispositivos es limitada a algunos estudios experimentales sobre modelo animal, sobre todo porcino, y un único estudio retrospectivo sobre humanos.

En 2004 Hanly et al [192] realizaron un estudio experimental de PD laparoscópica en un modelo porcino en el cual randomizaron 12 animales en 4 grupos según el método de transección parenquimatosa utilizando bisturí de ultrasonidos solo o con sutura de refuerzo manual, endograpadora mecánica o un prototipo de endograpadora asociada a RF. Los autores evidenciaron la presencia de fístula pancreática clínicamente silente en 1 animal del grupo de transección mediante grapadora y grapadora asociada a RF, sin diferencias entre grupos por lo que concierne complicaciones o mortalidad postoperatorias.

En 2007, el grupo de la Clínica Mayo de Rochester [199], realizó un estudio experimental en modelo porcino para evaluar la capacidad de sellado del parénquima pancreático de un dispositivo asociado a RF (TissueLink Medical Inc., Dover, NH, USA) en PD no laparoscópica. Cuarenta animales fueron randomizados en dos grupos, y en el grupo control el cierre

parenquimatoso se realizó mediante sutura manual. Los autores demostraron una mayor proporción de fístula postoperatoria definida como colección intrabdominal de líquido con alta concentración de amilasa o extravasación macroscópica de contraste inyectado en el conducto de Wirsung del remanente pancreático durante la necropsia en el grupo control además de un aumento de la concentración de amilasa en el líquido peritoneal drenado durante el postoperatorio. No se encontraron diferencias significativas en la morbimortalidad postoperatoria entre los grupos.

En 2010, Fronza et al [190] publican el primer estudio sobre el uso de un dispositivo asociado a RF para realizar transección pancreática en humanos. Se trata de un estudio retrospectivo sobre 14 pacientes intervenidos de PD laparoscópica. Ninguno de ellos presentaba adenocarcinoma en el análisis histopatológico postoperatorio. El sellado del tejido pancreático a lo largo de la línea de sección se realizó mediante el dispositivo Habib 4x (Angiodynamics, Inc, Queensbury, NY) y posteriormente se realizó la sección del parénquima mediante tijeras endoscópicas. Los autores evidenciaron una fístula postoperatoria grado A de la ISGPF en 4 pacientes y de grado B en 2 pacientes. Un paciente tuvo que ser reintervenido a causa de la presencia de fístula pancreática.

Hasta el momento este estudio representa el único estudio clínico sobre el uso de RF en cirugía del páncreas. No hay evidencia de publicaciones sobre dispositivos asociados a RF que permitan tanto la sección como el sellado del parénquima pancreático al mismo tiempo.

HIPÓTESIS

La realización de transección del parénquima pancreático mediante el dispositivo Coolinside® en un modelo porcino experimental de PD laparoscópica es un procedimiento seguro y factible en términos de complicaciones intra y postoperatorias.

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro estudio es medir la tasa de fístula pancreática postoperatoria después de realizar la transección pancreática mediante un nuevo dispositivo asociado a RF, en un modelo porcino de PD laparoscópica.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son la evaluación de parámetros intraoperatorios indicadores de efectividad y manejabilidad del método de transección empleado como el tiempo quirúrgico, el tiempo de transección pancreática, las complicaciones intraoperatorias. Se analizarán además parámetros postoperatorios indicativos de función pancreática o de complicaciones relacionadas con la cirugía como amilasemia, glucemia, mortalidad, infección de herida, fiebre, anorexia o vómitos.

MATERIAL Y MÉTODO

1- Modelo porcino

Se emplearon 10 cerdos de la raza Landrace como animal de experimentación por las características favorables de su anatomía, fisiología y experiencia en su manejo laparoscópico.

Todos los animales provenían de una granja asociada a la Universidad Autónoma de Barcelona que cumplía las autorizaciones debidas para la cría de animales de experimentación.

Todos los aspectos de este estudio fueron evaluados previamente por el Comité de Ética en Experimentación Animal de la Generalitat de Cataluña.

2- Método de transección parenquimatosa.

La transección parenquimatosa pancreática se realizó mediante el dispositivo Coolinside® (Apeiron Medical, Valencia, España).

Se trata de un dispositivo que permite simultáneamente la sección, coagulación y sellado del parénquima de órganos sólidos cuya utilidad en la transección hepática ha sido descrita recientemente [255, 260-262].

El dispositivo utiliza la energía de la RF para generar calor en el tejido tratado, produciendo necrosis coagulativa.

El dispositivo consta de un electrodo metálico de 40 cm de longitud recubierto de material aislante (Apeiron Medical, Valencia, España). En su porción distal el electrodo presenta una angulación de 135° aproximadamente sin aislante que entra en contacto con el parénquima pancreático y que realizará la coagulación. En esta porción se encuentra una hoja de bisturí de 2.5mm de altura que realiza la sección del parénquima previamente coagulado (Figura 8 y 9).



Figura 8: Visión general del electrodo con el cable de conexión al generador y los 2 tubos para la introducción de suero frío y la extracción del suero caliente.



Figura 9: Extremo distal sin aislante compuesto por una cuchilla y el extremo romo, el resto del electrodo está aislado (negro).

Internamente el electrodo presenta dos conductos que permiten el paso a lo largo de toda su longitud de suero previamente refrigerado a una temperatura cercana a 0°C, cuya circulación se mantiene mediante una bomba peristáltica (Radionics, Burlington, MA, EEUU) a un ritmo de 130 ml/min y impide el calentamiento del extremo en contacto con el tejido (Figura 10).

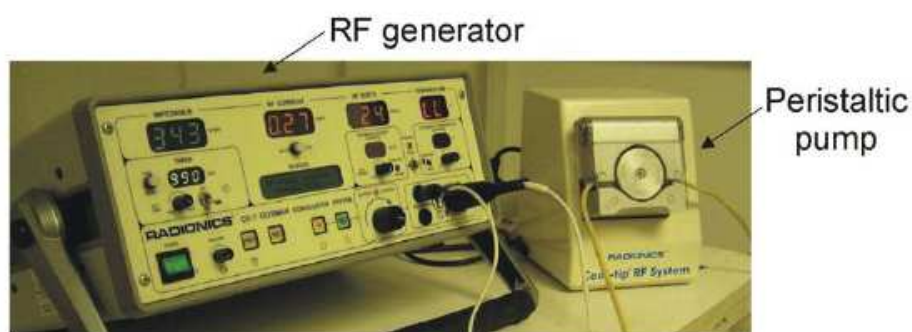


Figura 10: Generador de RF y bomba peristáltica.

El electrodo está conectado a un generador de RF convencional de 480 KHz y de 0 a 150 W de potencia, (Radionics CC-1, Burlington, Massachussets) en modo manual, como los utilizados

en la clínica humana, propiedad del grupo de experimentación (Figura 10). La fuente de RF trabaja a potencias determinadas por la impedancia.

3- Cuidados preoperatorios

Los cuidados preoperatorios y anestésicos intraoperatorios fueron realizados por personal veterinario acreditado por la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona siguiendo el protocolo previamente aprobado por el Comité de Ética en Experimentación Animal de la Generalitat de Catalunya.

Los animales fueron sometidos a ayuno para alimentos sólidos durante las 12 horas previas a la intervención quirúrgica.

Los animales fueron transportados desde la granja al estabulario donde empieza la preparación preanestésica. Se produjo la sedación preoperatoria mediante Azaperona (4 mg/Kg, IM) + Ketamina (10 mg/Kg, IM). Posteriormente el animal se trasladó a quirófano donde se coloca un catéter venoso 20-22 G en la vena auricular y se administraron las primeras dosis de analgesia (morfina 0,4 mg/kg IM y meloxicam 0,2 mg/kg IV). La inducción anestésica se realizó mediante propofol (4mg/Kg, IV). Una vez comprobada la pérdida de reflejos se realizó la intubación orotraqueal y la anestesia se mantuvo mediante isoflurano 1,5-2% y oxígeno al 100%. Durante toda la duración del procedimiento quirúrgico se realizó fluidoterapia de mantenimiento con Ringer Lactato (10 mg/kg/h) y se controlaron los principales parámetros cardiovasculares y respiratorios (frecuencia cardíaca, presión arterial, ECG, SpO₂, ETCO₂ Frecuencia respiratoria y temperatura).

4- Técnica quirúrgica.

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo cirujano. El animal fue colocado en la mesa operatoria en

posición de decúbito supino. Se colocaron 2 placas de retorno en contacto con la piel del flanco derecho del animal conectadas con el generador de RF. El abdomen fue rasurado, lavado con agua y jabón y posteriormente preparado con solución de Povidona Iodada. Se preparó el campo quirúrgico mediante paños estériles. Se realizó neumoperitoneo mediante trocar de Hasson colocado en posición supraumbilical, con una presión máxima de 12mmHg. Se colocaron posteriormente bajo visión directa 2 trocates de 5mm de diámetro en hipocondrio derecho y flanco derecho y un trocar de 10mm en flanco izquierdo. Se utilizó una óptica con angulación de 30° conectada a una torre de laparoscopia.

Se accedió a la transcavidad de los epiplones mediante movilización craneal del estomago y apertura del epiplon mayor mediante tijeras. Se identificaron el páncreas, el duodeno y los vasos esplénicos. Se realizó la disección del borde inferior y superior del páncreas de manera retrograda, desde la cola hacia el cuerpo. En el borde superior se identificaron y respetaron los vasos esplénicos. Se procedió a la disección del borde posterior del páncreas y a la movilización de la cola de la glándula hasta liberar una porción distal de aproximadamente 5cm de longitud. Se realizó en este nivel la transección parenquimatosa pancreática.

La transección pancreática se realizó utilizando Coolinside®. El dispositivo se introdujo en la cavidad abdominal mediante el trocar posicionado en hemiabdomen izquierdo, la parte no aislada del electrodo se apoyó sobre la superficie glandular expuesta mediante pinzas laparoscópicas y se procedió a la coagulación/sellado del parénquima y sección del mismo. Una vez completada la sección del parénquima se revisó la superficie de sección del remanente pancreático para detectar posibles puntos de hemorragia que se coagularon con el mismo dispositivo. No se identificó ni suturó el conducto pancreático principal.

Posteriormente la porción de páncreas resecado se extrajo de la cavidad abdominal a través del orificio del trocar umbilical en una bolsa protectora, se revisó la hemostasia del campo operatorio y de los trocares bajo visión directa y se colocó un drenaje de silicona multiperforado en el lecho de transección. Tras extraer los trocares se cerró la aponeurosis de los orificios de 10mm con hilo monofilamento de reabsorción lenta y la piel con hilo irreabsorbible. El drenaje abdominal se extrajo a través del orificio de trocar de 5mm en flanco derecho, se tunelizó en el subcutáneo del animal hacia la región lumbar derecha, se fijó a la piel mediante hilo no reabsorbible y se conectó a una bolsa de aspiración mediante vacío.

Posteriormente se procedió a despertar y extubar el animal cuando clínicamente indicado.

5- Cuidados postoperatorios.

Una vez despiertos los animales fueron trasladados a jaulas aisladas de estabulación que cumplen las normas de la legislación vigente. Todos los animales recibieron buprenorfina (0.02–0.03 mg/kg IM, cada 12 horas) durante las primeras 24 horas del postoperatorio y meloxicam (0.2 mg/kg IM, cada 24 horas) durante los primeros 3 días del postoperatorio como pauta de analgesia.

Los animales fueron valorados dos veces al día durante los primeros 4 días del postoperatorio por el equipo de veterinarios para evidenciar cualquier signo de sospecha de infección intrabdominal (fiebre, anorexia, vómitos, letargia, etc) o cambios en la cantidad y calidad del débito de los drenajes abdominales. Se realizó una pauta de nutrición con agua durante las primeras 24 horas del postoperatorios y posteriormente con pienso convencional dos veces al día.

El drenaje abdominal se retiró entre los días 4 y 7 del postoperatorio.

Los animales fueron trasladados, si el estado clínico lo permitía, a la granja de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona, a partir de 4º día del postoperatorio. Allí siguieron la pauta de nutrición con pienso convencional dos veces al día y fueron valorados diariamente por el equipo de cuidadores de la granja.

6- Necropsia.

Cuatro semanas después de la intervención quirúrgica inicial los animales fueron nuevamente trasladados al estabulario, anestesiados y intubados siguiendo el mismo procedimiento descrito para la primera intervención.

Se realizó una laparotomía xifo-púbica. Se exploró la cavidad abdominal para descartar adherencias, líquido libre o colecciones de líquido no drenadas. En caso de presencia de líquido libre se recogió una muestra con jeringa estéril para realizar estudio de concentración de amilasa del mismo. Posteriormente se realizó disección del remanente pancreático de las estructuras contiguas, buscando eventuales colecciones de líquido o fístulas con órganos cercanos, y se completó la pancreatectomía incluyendo en la pieza la segunda porción duodenal (Figura 11).

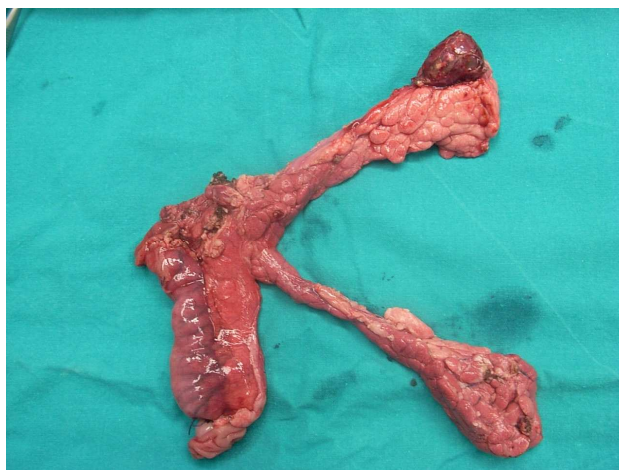


Figura 11: Visión macroscópica del remanente pancreático y del duodeno tras su exéresis en bloque.

El espécimen se guardó temporalmente en una solución de formalina al 10%. El animal fue posteriormente sacrificado mediante una solución comercial para eutanasia y la pared abdominal cerrada con sutura continua de hilo monofilamento no reabsorbible. Los restos fueron tratados como residuo biológico convencional, conservado en cámara frigorífica hasta su incineración.

Una vez finalizado el procedimiento, en una mesa de trabajo, el conducto pancreático principal del remanente pancreático fue canulado mediante un catéter endovenoso en el interior del parénquima (Figura 12).



Figura 12: Inyección de solución al 20% de tinta china de manera retrograda en el conducto pancreático de la porción distal del remanente pancreático.

Se inyectó una solución al 20% de tinta china de manera retrógrada en el conducto pancreático para poner en evidencia una eventual fístula pancreática mediante fuga de colorante en la superficie de transección. El espécimen posteriormente fue

nuevamente almacenado en solución de formalina al 10% y enviado para el estudio histopatológico.

7- Determinaciones bioquímicas.

Todas las determinaciones analíticas séricas o del líquido peritoneal se realizaron en Laboratorio del Servicio de Bioquímica Clínica Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Se recogieron muestras de sangre del animal inmediatamente antes de la primera intervención, a las 4 horas del postoperatorio, al 4º día del postoperatorio e inmediatamente antes de la necropsia. Las muestras obtenidas se centrifugaron con una centrifuga para productos hematológicos y el suero se envió al laboratorio para determinación de la concentración de amilasa y glucosa.

Se recogieron muestras del líquido abdominal drenado a través del drenaje quirúrgico durante el 4º día del postoperatorio y si hubo durante la necropsia. Se enviaron para cuantificación de la concentración de amilasa.

8- Estudio histopatológico.

Se realizó el estudio anatomopatológico del espécimen del remanente pancreático, llevado a cabo por un patólogo de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Se realizaron cortes consecutivos del parénquima pancreático de aproximadamente 2 mm de espesor a partir de la superficie de transección del remanente pancreático hasta incluir tejido pancreático normal. Las secciones se incluyeron en parafina y cortaron con un espesor de 5µm mediante micrótopo, luego se tiñeron con hematoxilina y eosina y analizaron mediante microscopio óptico.

Se observaron la presencia y tipo de necrosis tisular, el estado del conducto pancreático y sus ramas, las características del tejido de

transección del remanente y la presencia de signos inflamatorios locales.

9- Variables del estudio.

La variable principal analizada en nuestro estudio fue el desarrollo de fístula pancreática postoperatoria definida como:

- 1) Fuga macroscópica, extravasación de contraste en la superficie de transección, cuando inyectado retrógradamente en el conducto de Wirsung.
- 2) Presencia de colecciones, abscesos o líquido libre intrabdominal con una concentración elevada de amilasa.
- 3) Una concentración de amilasa en el líquido del drenaje abdominal recogido a partir del 3º día del postoperatorio, mayor a 3 veces la concentración normal de amilasa plasmática (definición de fístula pancreática postoperatoria según el International Study Group of Pancreatic Fistula) [202].

Las variables secundarias analizadas fueron: tiempo operatorio, tiempo de transección parenquimatosa, complicaciones intraoperatorias, mortalidad postoperatoria, infección de herida, tolerancia a la ingesta oral, vómitos, fiebre, necesidad de analgesia, peso postoperatorio.

10- Análisis estadístico.

La recogida de datos y el análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el programa SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA).

En el análisis estadístico descriptivo de los resultados los parámetros se expresaron como medianas y valores de máximo y mínimo.

RESULTADOS

Se expondrán los resultados relativos a 10 casos de pancreatometomía distal laparoscópica realizada mediante dispositivo asistido por RF sobre modelo porcino.

1- Peso.

La mediana del peso preoperatorio de los animales fue de 39.6 kg (rango 29.7-74.0). Todos los animales experimentaron un aumento del peso durante las 4 primeras semanas del postoperatorio. La mediana del peso postoperatorio a las 4 semanas de la intervención inicial fue de 55.0 kg (rango 43.0-80.0). En un caso no se pudo cuantificar el peso del animal antes de la necropsia por problemas técnicos (Tabla 4).

Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Peso preoperatorio (Kg)	30	56	74	35.5	47	40.3	32.9	29.7	40	39.2
Peso preneropsia (Kg)	54.5	80	NA	58.8	56.9	47.6	43	49	55.2	55

Tabla 4: Medición del peso preoperatorio y a las 4 semanas del postoperatorio.

2- Variables intraoperatorias.

La mediana de duración de la intervención fue de 93.5 minutos (rango 46.0-140.0). De estos una mediana de 4.5 minutos (rango 2.0-26.0) se utilizaron para la transección parenquimatosa mediante Coolinside® (Tabla 5).

Resultados

Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tiempo operatorio (min)	140	84	76	119	46	76	103	49	103	125
Tiempo resección (min)	2	4	6	3.45	2.48	26	7	3	7	5

Tabla 5: Duración de la cirugía y tiempo empleado para realizar la transección parenquimatosa mediante Coolinside®.

No hubo complicaciones postoperatorias graves en ninguna de las 10 intervenciones. En 2 casos se produjo una lesión superficial de la serosa de la pared gástrica debida a la manipulación de la misma mediante pinzas laparoscópicas, sin afectación de la capa muscular. En ambos casos se realizó reparación de la lesión mediante sutura con puntos sueltos de hilo trenzado reabsorbible. Los 2 animales no presentaron signos clínicos ni analíticos de complicación intrabdominal durante el seguimiento postoperatorio y se evidenció una recuperación completa de la continuidad de la pared gástrica durante la laparotomía exploradora preneropsia. En un caso se produjo una lesión superficial de la serosa gástrica, sin afectación de las capas más profundas, debida a daño térmico durante la transección parenquimatosa con Coolinside®. Se realizó también una sutura de la porción de pared afectada con un punto suelto de hilo reabsorbible. El animal mantuvo un curso postoperatorio correcto, sin incidencias y no se evidenciaron persistencia de la lesión ni signos indirectos de peritonitis durante la necropsia. No se produjeron otras lesiones debidas a daño térmico ni relacionadas con el uso de Coolinside®. En ningún caso hubo muerte del animal durante la realización de la intervención.

3- Evolución postoperatoria.

Ningun animal desarrolló intolerancia a la ingesta oral, vómitos, letargia, fiebre, decaimiento o aumento de los requerimientos de fármacos analgésicos durante el postoperatorio.

Un animal desarrolló una infección superficial de la herida quirúrgica del orificio del trocar umbilical, sin implicaciones clínicas, que no requirió desbrimidamiento quirúrgico ni tratamiento antibiótico.

No hubo muertes en las 4 semanas del postoperatorio.

4- Determinaciones analíticas.

La mediana de concentración de la amilasa sérica en el preoperatorio fue de 1396.4 IU/L (1072.7-3003.8). La concentración de amilasa sérica a las 4 horas, 4 días y 4 semanas del postoperatorio es reportada en la Tabla 6.

	Preoperatorio	Postop 4 horas	Postop 4º día	Postop 4 semanas
Amilasemia (IU/L) (mediana-rango)	1396.4 (1072.7-3003.8)	2201.9 (1179.1-3603.0)	1520.8 (1015.3-4056.0)	1356.0 (1048.0-2816.1)
Glucemia (mg/dl) (mediana-rango)	117.4 (63.2-210.8)	122.1 (85.3-208.4)	115.0 (92.6-238.2)	100.8 (61.6-187.3)

Tabla 6: Variación de las medianas de concentración plasmática de amilasa y glucosa en los controles realizados durante el preoperatorio a las 4 horas, 4 días y 4 semanas del postoperatorio.

Todos los animales experimentaron un incremento de la concentración sérica de amilasa en el control del postoperatorio inmediato, volviendo a valores similares a los preoperatorios en los 4 días siguientes.

No hubo variaciones sustanciales en la concentración de glucosa sérica en los controles realizados.

5- Cuantificación de la concentración de amilasa en líquido peritoneal.

Las concentraciones de amilasa en líquido peritoneal drenado a través del drenaje abdominal al 4º día postoperatorio se muestran en el Gráfico 1. La medición de la concentración de amilasa en líquido peritoneal al 4º día postoperatorio fue imposible en un animal debido a la pérdida del drenaje en el primer día postoperatorio (animal numero 3).

La concentración mediana de amilasa en líquido peritoneal drenado al 4º día postoperatorio fue de 2399.0 IU/L (rango 819.2-7122.0).

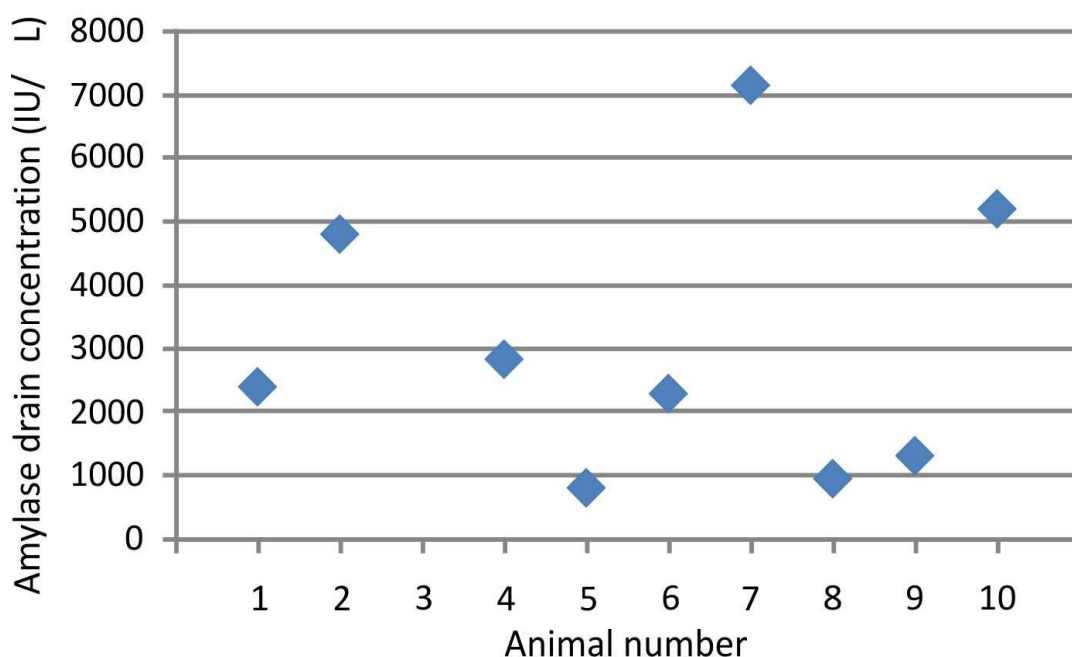


Gráfico 1: Concentración de amilasa en líquido peritoneal drenado al 4º día del postoperatorio.

Por lo que concierne la presencia de fístula pancreática postoperatoria, asumiendo la definición del ISGPF [202] y como valor normal de la concentración de amilasa sérica en este tipo de cerdo una concentración de 2000IU/L [192, 194, 269], un solo animal presentó un valor superior al establecido de 6000IU/L (ver Gráfico 1). El animal no presentó ninguna anomalía clínica durante el seguimiento postoperatorio, ni colecciones no drenadas o signos de peritonitis durante la necropsia. No se evidenció fuga de contraste inyectado retrógradamente en el conducto pancreático principal del remanente glandular. Por estas razones se catalogó la fístula como grado A de la ISGPF (fístula bioquímica sin consecuencias clínicas).

6- Necropsia

El examen macroscópico de la cavidad abdominal, realizado 4 semanas después de la primera intervención, reveló en todos los animales un patrón común de adherencias laxas en el espacio supramesocólico entre hígado, pared gástrica y pared abdominal. En ningún animal se evidenció la presencia de abscesos o colecciones no drenadas.

En 6 animales había una escasa cantidad de líquido libre seroso intraperitoneal cuya concentración mediana de amilasa fue de 1446,8 IU/L (rango 654.6-2258.7) y que en ningún caso superaba el límite de 3 veces la concentración de amilasa sérica (Tabla 7).

Animal	1	4	7	8	9	10
Concentración amilasa UI/L	2252.0	1960.0	793.60	654.6	933.6	2258.7

Tabla 7: Concentración de amilasa en líquido libre peritoneal encontrado en 6 de los 10 animales intervenidos a las 4 semanas de la realización de la pancreatectomía.

La concentración de amilasa en el líquido libre intraperitoneal encontrado en el cerdo diagnosticado de fístula pancreática fue de 793.6 IU/L.

La superficie de transección del remanente pancreático en todos los animales presentaba una espesa capa fibrosa que rodeaba tejido necrosado (Figura 12), sin signos inflamatorios locales. No se evidenciaron ni fístulas con órganos adyacentes ni colecciones de líquido no drenadas.

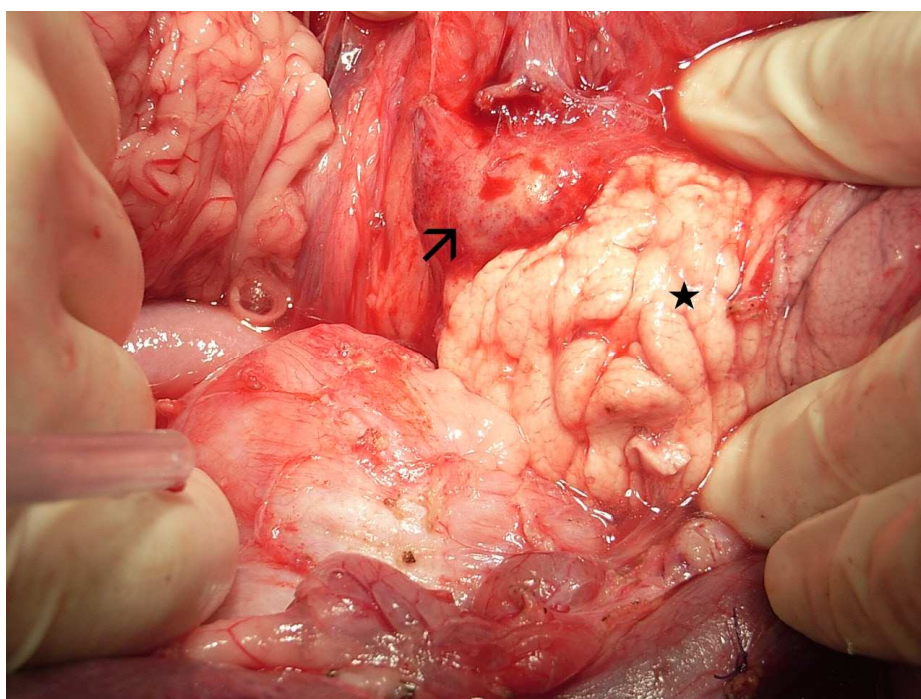


Figura 12: Visión macroscópica del remanente pancreático durante la laparotomía exploradora realizada a las 4 semanas de la intervención. Flecha negra: fibrosis de la superficie de transección del remanente pancreático. Estrella negra: remanente pancreático.

7- Estudio histopatológico.

El estudio histopatológico del margen de transección del remanente pancreático de los animales intervenidos (Figura 14) mostró un patrón común con una área central de necrosis coagulativa rodeada por un infiltrado inflamatorio granulomatoso, con la presencia de macrófagos y células multinucleadas. En las

muestras se observó una capa de intensa fibrosis que delimitaba el material necrótico y el infiltrado inflamatorio (Figura 13 y 14). La fibrosis rodeaba completamente el conducto pancreático principal y sus ramas secundarias, presentes en el margen de transección. En la periferia de la reacción fibrótica se podían observar escasos infiltrados de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. En ninguna de las muestras remitidas se observaron infiltrados inflamatorios purulentos o abscesos.

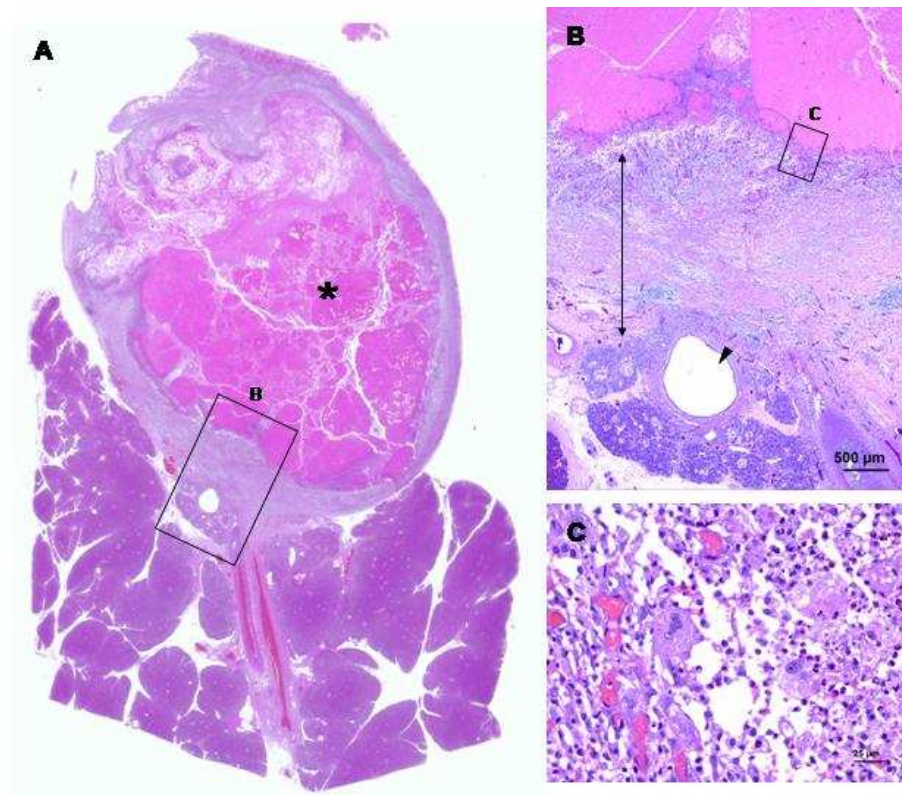


Figura 13 (A-C): Margen de transección pancreática (hematoxilina-eosina). **A:** Sección histológica completa donde se observa área de necrosis coagulativa (asterisco) rodeada por tejido fibrótico. **B:** Capa de fibrosis (flecha con doble punta) interpuesta entre necrosis coagulativa y tejido pancreático normal y rodeando el conducto pancreático principal (cabeza de flecha). **C:** Interfaz entre necrosis coagulativa y tejido conectivo neoformado, conteniendo macrófagos y células gigantes.

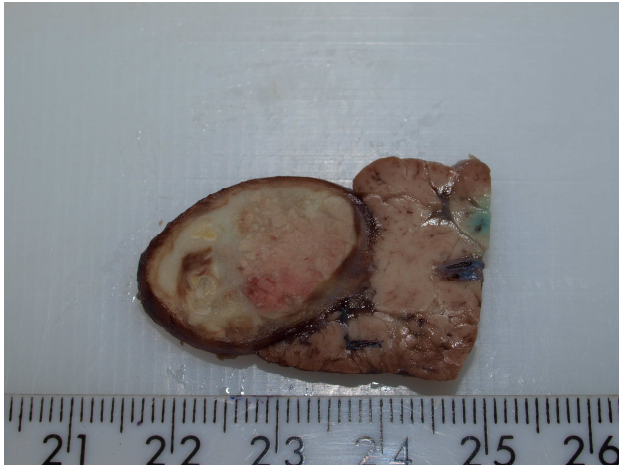


Figura 14: Visión macroscópica de la sección histológica completa del margen de transección pancreática.

DISCUSIÓN

Los resultados preliminares de nuestro estudio sugieren que la realización de la transección parenquimatosa pancreática mediante el dispositivo Coolinside® en un modelo porcino de PD laparoscópica es segura y eficaz.

A pesar de la importante disminución de la mortalidad postoperatoria observada en centros de referencia en las últimas décadas tras la realización de una PD, la morbilidad derivada de este tipo de procedimiento es todavía un problema por resolver y muy actual, con una incidencia de complicaciones que varía entre el 10 y el 57% [34, 69, 164, 175, 202, 216-218].

La fístula pancreática postoperatoria se reconoce como la causa principal de la instauración de otras complicaciones como abscesos intrabdominales, infecciones de herida, sepsis, alteraciones del balance hidroelectrolítico, malabsorción y hemorragias, que a su vez producen un incremento dramático de la estancia y de los costes de hospitalización [164, 218]. Se añade a estos problemas la falta de una definición común de fístula pancreática postoperatoria, que ha impedido la comparación de los resultados entre diferentes grupos, ralentizando el proceso de búsqueda de una solución al problema [164, 171, 202, 220].

Se han propuesto múltiples técnicas de transección y cierre del parénquima pancreático en los últimos años, pero ninguna de ellas ha demostrado una eficacia y superioridad en estudios metodológicamente robustos [164, 170-171]. En 2011, Diener et al [170] han publicado un estudio multicéntrico randomizado comparando los dos métodos de cierre del remanente más utilizados en la actualidad (cierre mediante grapadora mecánica o sutura manual), demostrando no sólo la falta de superioridad de uno método sobre el otro, sino también la persistencia, en centros de referencia en cirugía pancreática, de una tasa de fístulas postoperatorias invariada en los últimos 20 años (28% de fístulas en el grupo de pacientes tratados mediante grapadora mecánica y

32% en el grupo tratado mediante sutura manual). El metanálisis realizado por los mismos autores confirma los resultados de los dos anteriores, realizados en 2010 por Zhou et al [171] y en 2005 por Knaebel et al [164] al no poder encontrar un método de cierre del parénquima seguro, que consiga una disminución significativa de la tasa de fístulas.

En nuestro estudio se planteo la hipótesis de que la aplicación de RF y la necrosis coagulativa tisular derivada de la misma, puede tener un efecto sellante sobre las estructuras ductales del parénquima pancreático como previamente se demostró para las estructuras vasculares y biliares en el hígado [253, 262]. Además, dado que el dispositivo utilizado en nuestro estudio para la transección pancreática había demostrado previamente la capacidad de cauterizar vasos de hasta 4 mm de diámetro [262], decidimos experimentar su capacidad de sellar el conducto pancreático principal sin previa identificación ni ligadura. Los resultados del estudio anatomopatológico realizado a las 4 semanas de la intervención parecen confirmar nuestra hipótesis, dado que demuestran una progresiva obliteración del conducto pancreático principal y de sus ramas secundarias en el margen de transección del remanente pancreático, debida a la necrosis coagulativa y fibrosis secundaria a esta (Imagen 14). La ausencia de fístulas clínicamente significativas durante el seguimiento postoperatorio, de colecciones abdominales no drenadas o de fuga macroscópica de contraste tras inyección en el conducto de Wirsung durante la necropsia refuerzan los resultados del estudio histológico.

En nuestro estudio hemos aplicado la definición de fístula pancreática postoperatoria publicada por el ISGPF en 2005 [202], que actualmente es la definición utilizada en la mayoría de los trabajos publicados sobre complicaciones tras cirugía del páncreas. Uno de los animales intervenidos presentó una concentración de amilasa en el líquido peritoneal drenado a partir

del tercer día postoperatorio de más de 3 veces la amilasa sérica normal (7122 IU/L, animal numero 7 del Gráfico 1), siendo diagnosticado de fístula pancreática utilizando esta definición. El drenaje abdominal del mismo animal se retiró al 5º día postoperatorio por no ser productivo. El animal presentó un curso clínico del todo comparable con los otros cerdos, consiguiendo tolerancia precoz a la ingesta oral y sin objetivarse signos clínicos de posible complicación relacionada con la cirugía. Durante la necropsia no se evidenciaron colecciones o abscesos intrabdominales, ni signos indirectos de peritonitis. La mínima cantidad de liquido libre encontrada durante la laparotomía exploradora realizada a las 4 semanas del postoperatorio mostró una concentración de amilasa de 794 IU/L, por lo que no se pudo confirmar el hallazgo analítico inicial, ni observar secuela alguna de la presencia de una posible fístula pancreática. Tampoco se observó fuga de colorante inyectado en el conducto de Wirsung del remanente pancreático. Por estas razones se definió la fístula como grado A de la ISGPF, pero es probable que la determinación elevada de amilasas sea el resultado de una reacción inflamatoria pancreática postoperatoria más que a una verdadera fístula.

Concordamos con Truty et al [199] en el afirmar que la simple ligadura del conducto pancreático principal y el refuerzo tradicional del remanente pancreático mediante sutura continua no permite el cierre de los conductos pancreáticos secundarios de pequeño calibre, produciendo una continua extravasación de liquido pancreático que puede ser la base de fístulas o colecciones abdominales. Coincidimos además con el mismo autor en definir el modelo porcino como una buena aproximación al páncreas humano [199], observando que su textura blanda y no fibrótica es una característica típica de los páncreas con alto riesgo de fístula postoperatoria en la clínica diaria [175, 199, 227].

Podemos especular que este riesgo es aumentado por el aplastamiento del parénquima pancreático debido al cierre de las grapadoras mecánicas, que pueden producir una ruptura de los conductos secundarios antes que la grapadora corte y aplique las grapas en el tejido [192]. En nuestro modelo no se aplica presión sobre el parénquima pancreático, evitando su aplastamiento, y solo el tejido previamente coagulado es posteriormente seccionado, evitando de esta manera la ruptura de los canalículos secundarios antes de su cauterización.

En el examen macroscópico realizado durante la necropsia se observó un patrón común de mínimas adherencias postoperatorias, sin signos inflamatorios añadidos, colecciones intrabdominales o liquido libre. La superficie de transección del remanente de todos los animales analizados se apreciaba envuelta por una espesa capa fibrótica de más de 1 mm de espesor (Imagen 13 y 14). Debajo de este “envoltorio” fibroso se encontraba tejido con cambios típicos debidos a necrosis coagulativa, sin observarse necrosis o daño tisular en el parénquima del remanente. No se encontraron, en los especímenes analizados, signos de pancreatitis en el remanente pancreático, confirmando que la necrosis coagulativa alcanzada mediante aplicación de RF no aumenta el riesgo de una reacción inflamatoria pancreática, como habían observado previamente otros autores [199]. Esta conclusión fue reforzada por la ausencia de signos clínicos de pancreatitis o elevación de la amilasa sérica durante el seguimiento postoperatorio. No se encontraron signos del intenso infiltrado piogranulomatoso reactivo debido a la realización de suturas manuales ni del patrón de necrosis intermitente observada típicamente tras la colocación de grapas metálicas [192]. En nuestra opinión la necrosis coagulativa y la fibrosis secundaria a esta, debidas al daño térmico alcanzado mediante la aplicación de RF, pueden proporcionar una mejor “barrera” contra la fuga de liquido pancreático comparadas con la

reacción inflamatoria a las suturas o a las grapas metálicas, y la ausencia de cuerpos extraños puede disminuir el riesgo de colonización por parte de microorganismos.

Otro objetivo importante en nuestro estudio preliminar era la evaluación de la manejabilidad y seguridad del aparato Coolinside® en la realización de PD laparoscópica.

La difusión del abordaje laparoscópico en la cirugía del páncreas izquierdo y la necesidad de métodos simples y ergonómicos de cierre del muñón pancreático mediante este abordaje están probablemente en la base de la proliferación de estudios volcados en la búsqueda de aparatos que permitan cortar y sellar el tejido pancreático de manera rápida y segura [164, 168]. Actualmente ninguno de los aparatos disponibles en el comercio ha conseguido simultáneamente el corte, la hemostasia y el sellado del tejido pancreático, por lo que la mayoría de las transecciones del parénquima pancreático se realizan utilizando por lo menos dos aparatos [168], lo que conlleva un aumento de la complejidad, de la duración y del coste de las intervenciones.

En nuestro estudio no hemos encontrado dificultades técnicas para realizar la transección del parénquima pancreático mediante Coolinside®, como se puede deducir observando el tiempo empleado para la realización de la transección parenquimatosa y para completar la pancreatectomía (Tabla 5). Ciertamente la posibilidad de realizar la transección pancreática sin tener que identificar ni ligar el conducto pancreático y sin necesidad de control posterior de la hemostasia del lecho de la transección representan las ventajas principales del uso de este aparato. Si los resultados definitivos confirmarán su efectividad en términos de reducción de la tasa de fístulas postoperatorias. El dispositivo ha demostrado ser fácil de usar y permite realizar el sellado de los conductos pancreáticos y la hemostasia de los vasos intraparenquimatosos rápidamente y antes que el tejido sea

seccionado. No ha sido necesario utilizar otros dispositivos para alcanzar una hemostasia satisfactoria del parénquima pancreático ni de la grasa peripancreática en ninguna de las intervenciones y no se han observado hemorragias ni durante la cirugía ni en el seguimiento postoperatorio.

No se han observado tampoco complicaciones mayores relacionadas con el uso de Coolinside®. La única complicación intraoperatoria relacionada con el calor producido por el aparato ha sido una quemadura superficial, limitada a la capa serosa de la pared gástrica, que no ha tenido repercusiones clínicas relevantes durante el seguimiento clínico postoperatorio ni en el examen macroscópico durante la necropsia.

Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser comentadas.

Los resultados preliminares se basan en un número de casos demasiado reducido para confirmar la eficacia del uso de Coolinside® en prevenir la formación de fístula pancreática postoperatoria. A pesar de esta importante limitación, la ausencia de fístulas pancreáticas macroscópicas o con significación clínica en los casos analizados, es un resultado esperanzador a la espera de finalizar el estudio controlado.

Algunas diferencias en la anatomía de la región pancreática del cerdo respecto a los humanos limitan la aplicabilidad del modelo animal utilizado en este estudio [192]. En primer lugar la cola pancreática se encuentra en una posición más intraperitoneal en el cerdo, más libre y menos íntimamente en contacto con los vasos esplénicos, haciendo más fácil en este modelo la realización de la PD laparoscópica. Por otro lado, la posibilidad de realizar la transección del páncreas sin necesidad de identificar ni ligar el conducto de Wirsung podría ser una ventaja técnica aun

más importante en la pancreatometomía realizada en humanos debido a su mayor dificultad.

En segundo lugar, tal como afirman otros autores [192], el uso de cerdos jóvenes, con una mínima cantidad de grasa intraperitoneal es una situación ideal que raramente se puede encontrar en la práctica quirúrgica diaria y que puede limitar la aplicación de este modelo. A pesar de ello, tal y como se describió, la textura blanda del páncreas porcino es una característica típica de los páncreas con alto riesgo de fístula postoperatoria, ideal para testar la capacidad de sellado del instrumento utilizado en la transección pancreática [175, 199, 227].

CONCLUSIONES

Los resultados preliminares de nuestro estudio sugieren que la realización de la transección parenquimatosa pancreática mediante Coolinside® en un modelo porcino de pancreatectomía distal laparoscópica es un procedimiento seguro en términos de complicaciones intra y postoperatorias, con especial referencia al desarrollo de fístula pancreática postoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becourt, P., *Recherches sur le pancreas: ses fonctions et ses alterations organiques*. 1830, Strasbourg, France: Levrault.
2. Verbese, J.E. and J.L. Munson, *Pancreatic cystic neoplasms*. Surg Clin North Am, 2010. **90** (2) : p. 411-25.
3. Compagno, J. and J.E. Oertel, *Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma) . A clinicopathologic study of 41 cases*. Am J Clin Pathol, 1978. **69** (6) : p. 573-80.
4. Compagno, J. and J.E. Oertel, *Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas) : a clinicopathologic study of 34 cases*. Am J Clin Pathol, 1978. **69** (3) : p. 289-98.
5. Ohashi K, Mirukami Y, and Muruyama M, *Four cases of mucus secreting pancreas cancer*. Prog Dig Endosc, 1982. **20**: p. 348-51.
6. Klöppel G, et al., *Histological typing of tumors of the exocrine pancreas.*, in *World Health Organization. International histological classification of tumors. 2nd edition*. 1996, Springer: Berlin. p. 15-21.
7. Zamboni, G., G. Kloepfel, and R. Hruban, *Mucinous cystic neoplasms of the pancreas.*, in *World Health Organization Classification of Tumours*. 2000, IARC Press: Lyon, France. p. 234.
8. Ferrone, C.R., et al., *Current trends in pancreatic cystic neoplasms*. Arch Surg, 2009. **144** (5) : p. 448-54.
9. Allen, P.J., et al., *A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients*. Ann Surg, 2006. **244** (4) : p. 572-82.
10. Jorba, R., et al., *[Cystic neoplasms of the pancreas. Diagnostic and therapeutic management]*. Cir Esp, 2008. **84** (6) : p. 296-306.
11. Kimura, W., et al., *Analysis of small cystic lesions of the pancreas*. Int J Pancreatol, 1995. **18** (3) : p. 197-206.
12. Fernandez-del Castillo, C., et al., *Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients*. Arch Surg, 2003. **138** (4) : p. 427-3; discussion 433-4.
13. Simeone, D.M., *SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2008. **12** (8) : p. 1475-7.
14. Testini, M., et al., *Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. World J Gastroenterol, 2010. **16** (45) : p. 5682-92.
15. Wargo, J.A., C. Fernandez-del-Castillo, and A.L. Warshaw, *Management of pancreatic serous cystadenomas*. Adv Surg, 2009. **43**: p. 23-34.

16. Kloppel, G. and M. Kosmahl, *Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer*. Pancreatology, 2001. 1 (6) : p. 648-55.
17. Brugge, W.R., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas*. N Engl J Med, 2004. 351 (12) : p. 1218-26.
18. Curry, C.A., et al., *CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment?* AJR Am J Roentgenol, 2000. 175 (1) : p. 99-103.
19. Visser, B.C., et al., *Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions*. HPB (Oxford) , 2008. 10 (1) : p. 63-9.
20. Brugge, W.R., et al., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. Gastroenterology, 2004. 126 (5) : p. 1330-6.
21. George, D.H., et al., *Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a new entity?* Am J Surg Pathol, 1989. 13 (1) : p. 61-6.
22. Yoshimi, N., et al., *A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas*. Cancer, 1992. 69 (10) : p. 2449-53.
23. Matsumoto, T., et al., *Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature*. J Clin Gastroenterol, 2005. 39 (3) : p. 253-6.
24. Fukasawa, M., et al., *Clinical features and natural history of serous cystic neoplasm of the pancreas*. Pancreatology, 2010. 10 (6) : p. 695-701.
25. *SSAT patient care guidelines. Cystic neoplasms of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2007. 11 (9) : p. 1225-7.
26. Goh, B.K., et al., *A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients*. World J Surg, 2006. 30 (12) : p. 2236-45.
27. Le Borgne, J., L. de Calan, and C. Partensky, *Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association*. Ann Surg, 1999. 230 (2) : p. 152-61.
28. Sarr, M.G., et al., *Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?* Ann Surg, 2000. 231 (2) : p. 205-12.
29. Zamboni, G., et al., *Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors*. Am J Surg Pathol, 1999. 23 (4) : p. 410-22.

-
30. Fernandez-del Castillo, C., *Mucinous cystic neoplasms*. J Gastrointest Surg, 2008. 12 (3) : p. 411-3.
 31. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, 2006. 6 (1-2) : p. 17-32.
 32. Garcea, G., et al., *Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma*. Pancreatology, 2008. 8 (3) : p. 236-51.
 33. Crippa, S., et al., *Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients*. Ann Surg, 2008. 247 (4) : p. 571-9.
 34. Goh, B.K., et al., *Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution*. Arch Surg, 2008. 143 (10) : p. 956-65.
 35. Goh, B.K., et al., *Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms*. World J Surg, 2006. 30 (8) : p. 1553-9.
 36. Aljebreen, A.M., et al., *Utility of endoscopic ultrasound, cytology and fluid carcinoembryonic antigen and CA 19-9 levels in pancreatic cystic lesions*. World Journal of Gastroenterology, 2007. 13 (29) : p. 3962-3966.
 37. Crippa, S., et al., *Enucleation of pancreatic neoplasms*. Br J Surg, 2007. 94 (10) : p. 1254-9.
 38. Crippa, S., et al., *Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes*. Ann Surg, 2007. 246 (1) : p. 69-76.
 39. Sperti, C., et al., *Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas*. J Am Coll Surg, 2000. 190 (6) : p. 711-6.
 40. Augustin, T. and T.J. Vandermeer, *Intraductal papillary mucinous neoplasm: a clinicopathologic review*. Surg Clin North Am, 2010. 90 (2) : p. 377-98.
 41. Sohn, T.A., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience*. Ann Surg, 2004. 239 (6) : p. 788-97; discussion 797-9.
 42. D'Angelica, M., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome*. Ann Surg, 2004. 239 (3) : p. 400-8.
-

43. Kobari, M., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management*. Arch Surg, 1999. **134** (10) : p. 1131-6.
44. Salvia, R., et al., *Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection*. Ann Surg, 2004. **239** (5) : p. 678-85; discussion 685-7.
45. Terris, B., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct*. Am J Surg Pathol, 2000. **24** (10) : p. 1372-7.
46. Schnelldorfer, T., et al., *Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Arch Surg, 2008. **143** (7) : p. 639-46; discussion 646.
47. Bassi, C., et al., *Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) : current evidence and implications for management*. J Gastrointest Surg, 2008. **12** (4) : p. 645-50.
48. Choi, M.G., et al., *High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms*. Arch Surg, 2006. **141** (1) : p. 51-6; discussion 56.
49. Fukukura, Y., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging*. Acta Radiol, 2003. **44** (5) : p. 464-71.
50. Pais, S.A., et al., *Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5** (4) : p. 489-95.
51. Maire, F., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis*. Gastrointest Endosc, 2003. **58** (5) : p. 701-6.
52. Pelaez-Luna, M., et al., *Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients*. Am J Gastroenterol, 2007. **102** (8) : p. 1759-64.
53. Chari, S.T., et al., *Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Gastroenterology, 2002. **123** (5) : p. 1500-7.
54. Papavramidis, T. and S. Papavramidis, *Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature*. J Am Coll Surg, 2005. **200** (6) : p. 965-72.

-
55. Romics, L., Jr., et al., *Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas--proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment*. Langenbecks Arch Surg, 2010. **395** (6) : p. 747-55.
 56. Madan, A.K., et al., *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas*. J Surg Oncol, 2004. **85** (4) : p. 193-8.
 57. de Castro, S.M., et al., *Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms*. World J Surg, 2007. **31** (5) : p. 1130-5.
 58. Machado, M.C., et al., *Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients*. Surgery, 2008. **143** (1) : p. 29-34.
 59. Mortenson, M.M., et al., *Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors*. Am J Surg, 2008. **196** (1) : p. 100-13.
 60. Tipton, S.G., et al., *Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas*. Br J Surg, 2006. **93** (6) : p. 733-7.
 61. Morgan, K.A. and D.B. Adams, *Solid tumors of the body and tail of the pancreas*. Surg Clin North Am, 2010. **90** (2) : p. 287-307.
 62. Bipat, S., et al., *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis*. J Comput Assist Tomogr, 2005. **29** (4) : p. 438-45.
 63. Papanikolaou, I.S., et al., *Endoscopic ultrasound in pancreatic disease--its influence on surgical decision-making. An update 2008*. Pancreatology, 2009. **9** (1-2) : p. 55-65.
 64. Yovino, S., et al., *Predicting unresectability in pancreatic cancer patients: the additive effects of CT and endoscopic ultrasound*. J Gastrointest Surg, 2007. **11** (1) : p. 36-42.
 65. Maguchi, H., et al., *Small pancreatic lesions: is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions?* Endoscopy, 2006. **38** Suppl 1: p. S53-6.
 66. Bournet, B., et al., *Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center*. Endoscopy, 2006. **38** (4) : p. 349-54.
 67. Kooby, D.A., et al., *Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches*. Ann Surg, 2008. **248** (3) : p. 438-46.
 68. Ziegler, K.M., et al., *Pancreatic surgery: evolution at a high-volume center*. Surgery, 2010. **148** (4) : p. 702-9; discussion 709-10.
-

69. Balcom, J.H.t., et al., *Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization.* Arch Surg, 2001. **136** (4) : p. 391-8.
70. Brennan, M.F., R.D. Moccia, and D. Klimstra, *Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas.* Ann Surg, 1996. **223** (5) : p. 506-11; discussion 511-2.
71. Sohn, T.A., et al., *Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators.* J Gastrointest Surg, 2000. **4** (6) : p. 567-79.
72. Christein, J.D., et al., *Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas.* J Gastrointest Surg, 2005. **9** (7) : p. 922-7.
73. Johnson, C.D., et al., *Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas.* Br J Surg, 1993. **80** (9) : p. 1177-9.
74. Shoup, M., et al., *Is there a role for staging laparoscopy in patients with locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma?* J Gastrointest Surg, 2004. **8** (8) : p. 1068-71.
75. Pingpank, J.F., Jr., et al., *Pancreatic resection for locally advanced primary and metastatic nonpancreatic neoplasms.* Am Surg, 2002. **68** (4) : p. 337-40; discussion 340-1.
76. Watanabe, I., et al., *Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer.* Pancreas, 2004. **28** (2) : p. 160-5.
77. Vincent, A., et al., *Pancreatic cancer.* Lancet, 2011.
78. Pelaez-Luna, M., et al., *Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis.* Am J Gastroenterol, 2007. **102** (10) : p. 2157-63.
79. Pannala, R., et al., *Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus.* Gastroenterology, 2008. **134** (4) : p. 981-7.
80. Callery, M.P., et al., *Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement.* Ann Surg Oncol, 2009. **16** (7) : p. 1727-33.
81. Reinhold, C., *Magnetic resonance imaging of the pancreas in 2001.* J Gastrointest Surg, 2002. **6** (2) : p. 133-5.
82. Gaujoux, S. and P.J. Allen, *Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy.* World J Gastrointest Surg, 2010. **2** (9) : p. 283-90.

-
83. Kauhanen, S.P., et al., *A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer.* Ann Surg, 2009. **250** (6) : p. 957-63.
 84. Gillen, S., et al., *Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages.* PLoS Med, 2010. **7** (4) : p. e1000267.
 85. O'Reilly, E.M., *Refinement of adjuvant therapy for pancreatic cancer.* JAMA, 2010. **304** (10) : p. 1124-5.
 86. Kooby, D.A., et al., *A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate?* J Am Coll Surg, 2010. **210** (5) : p. 779-85, 786-7.
 87. Strasberg, S.M., J.A. Drebin, and D. Linehan, *Radical antegrade modular pancreatosplenectomy.* Surgery, 2003. **133** (5) : p. 521-7.
 88. Shoup, M., et al., *Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?* J Gastrointest Surg, 2003. **7** (8) : p. 946-52; discussion 952.
 89. Abood, G.J., et al., *The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas.* Surg Clin North Am, 2009. **89** (1) : p. 249-66, x.
 90. Delcore, R. and S.R. Friesen, *Gastrointestinal neuroendocrine tumors.* J Am Coll Surg, 1994. **178** (2) : p. 187-211.
 91. Vagefi, P.A., et al., *Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005.* Arch Surg, 2007. **142** (4) : p. 347-54.
 92. Oberg, K. and B. Eriksson, *Endocrine tumours of the pancreas.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. **19** (5) : p. 753-81.
 93. Chamberlain, R.S., et al., *Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes?* J Am Coll Surg, 2000. **190** (4) : p. 432-45.
 94. King, A.D., et al., *Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas.* Br J Radiol, 1998. **71** (841) : p. 20-3.
 95. Thoeni, R.F., et al., *Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity.* Radiology, 2000. **214** (2) : p. 483-90.
 96. Rosch, T., et al., *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography.* N Engl J Med, 1992. **326** (26) : p. 1721-6.
-

97. Modlin, I.M., E. Cornelius, and G.P. Lawton, *Use of an isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors*. Arch Surg, 1995. **130** (4) : p. 367-73; discussion 373-4.
98. Gibril, F., et al., *Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study*. Ann Intern Med, 1996. **125** (1) : p. 26-34.
99. Sundin, A., et al., *PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1014**: p. 246-57.
100. Halfdanarson, T.R., et al., *Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors*. Endocr Relat Cancer, 2008. **15** (2) : p. 409-27.
101. Vaidakis, D., et al., *Pancreatic insulinoma: current issues and trends*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010. **9** (3) : p. 234-41.
102. Service, F.J., et al., *Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study*. Mayo Clin Proc, 1991. **66** (7) : p. 711-9.
103. Whipple, A.O. and V.K. Frantz, *Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review*. Ann Surg, 1935. **101** (6) : p. 1299-335.
104. Grant, C.S., *Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. **28** (3) : p. 533-54.
105. Ichikawa, T., et al., *Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection*. Radiology, 2000. **216** (1) : p. 163-71.
106. Hashimoto, L.A. and R.M. Walsh, *Preoperative localization of insulinomas is not necessary*. J Am Coll Surg, 1999. **189** (4) : p. 368-73.
107. Shin, L.K., et al., *Intraoperative ultrasound of the pancreas*. Ultrasound Q, 2009. **25** (1) : p. 39-48; quiz 48.
108. Nikfarjam, M., et al., *Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital*. Ann Surg, 2008. **247** (1) : p. 165-72.
109. Modlin, I.M. and G.P. Lawton, *Duodenal gastrinoma: the solution to the pancreatic paradox*. J Clin Gastroenterol, 1994. **19** (3) : p. 184-8.
110. Norton, J.A., et al., *Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome*. N Engl J Med, 1999. **341** (9) : p. 635-44.
111. Zollinger, R.M. and E.H. Ellison, *Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas*. Ann Surg, 1955. **142** (4) : p. 709-23; discussion, 724-8.

-
112. Wank, S.A., et al., *Prospective study of the ability of computed axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome*. Gastroenterology, 1987. **92** (4) : p. 905-12.
 113. Gibril, F., et al., *Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas*. J Nucl Med, 1999. **40** (4) : p. 539-53.
 114. Norton, J.A., et al., *Surgery increases survival in patients with gastrinoma*. Ann Surg, 2006. **244** (3) : p. 410-9.
 115. Maton, P.N., *Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumors*. World J Surg, 1993. **17** (4) : p. 504-10.
 116. Higgins, G.A., L. Recant, and A.B. Fischman, *The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes*. Am J Surg, 1979. **137** (1) : p. 142-8.
 117. Capella, C., et al., *Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histologic, histochemical, ultrastructural, and biochemical study of 32 cases*. Cancer, 1983. **52** (10) : p. 1860-74.
 118. Arnold, R., et al., *Somatostatin analog sandostatin and inhibition of tumor growth in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors*. World J Surg, 1993. **17** (4) : p. 511-9.
 119. Ganda, O.P., et al., *"Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas*. N Engl J Med, 1977. **296** (17) : p. 963-7.
 120. Konomi, K., et al., *Pancreatic somatostatinoma: a case report and review of the literature*. J Surg Oncol, 1990. **43** (4) : p. 259-65.
 121. Tanaka, S., et al., *Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis*. Pathol Int, 2000. **50** (2) : p. 146-52.
 122. Soga, J. and Y. Yakuwa, *Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas*. J Exp Clin Cancer Res, 1999. **18** (1) : p. 13-22.
 123. Gullo, L., et al., *Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study*. Am J Gastroenterol, 2003. **98** (11) : p. 2435-9.
 124. Solorzano, C.C., et al., *Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients*. Surgery, 2001. **130** (6) : p. 1078-85.
 125. Reddy, S. and C.L. Wolfgang, *The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas*. Lancet Oncol, 2009. **10** (3) : p. 287-93.
-

126. Reddy, S., et al., *Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers*. Ann Surg Oncol, 2008. **15** (11) : p. 3199-206.
127. Braganza, J.M., et al., *Chronic pancreatitis*. Lancet, 2011. **377** (9772) : p. 1184-97.
128. Shrikhande, S.V., et al., *Comparison of histological features and inflammatory cell reaction in alcoholic, idiopathic and tropical chronic pancreatitis*. Br J Surg, 2003. **90** (12) : p. 1565-72.
129. Stevens, T., D.L. Conwell, and G. Zuccaro, *Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments*. Am J Gastroenterol, 2004. **99** (11) : p. 2256-70.
130. Buchler, M.W., et al., *A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis*. BMC Gastroenterol, 2009. **9**: p. 93.
131. Mitchell, R.M., M.F. Byrne, and J. Baillie, *Pancreatitis*. Lancet, 2003. **361** (9367) : p. 1447-55.
132. Pezzilli, R., *Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade?* World J Gastroenterol, 2009. **15** (38) : p. 4737-40.
133. Layer, P., et al., *The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis*. Gastroenterology, 1994. **107** (5) : p. 1481-7.
134. Ammann, R.W., *Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge*. Swiss Med Wkly, 2006. **136** (11-12) : p. 166-74.
135. Tamura, R., T. Ishibashi, and S. Takahashi, *Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation*. Radiology, 2006. **238** (3) : p. 920-8.
136. Sai, J.K., et al., *Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification) : comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography*. World J Gastroenterol, 2008. **14** (8) : p. 1218-21.
137. Catalano, M.F., et al., *EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification*. Gastrointest Endosc, 2009. **69** (7) : p. 1251-61.
138. Balci, N.C., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas*. Top Magn Reson Imaging, 2009. **20** (1) : p. 43-7.
139. Mendieta Zeron, H., J.R. Garcia Flores, and M.L. Romero Prieto, *Limitations in improving detection of pancreatic adenocarcinoma*. Future Oncol, 2009. **5** (5) : p. 657-68.

-
140. Lillemoe, K.D., et al., *Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients*. Ann Surg, 1999. **229** (5) : p. 693-8; discussion 698-700.
 141. Ferrone, C.R., et al., *Twenty-three years of the warshaw operation for distal pancreatectomy with preservation of the spleen*. Ann Surg, 2011. **253** (6) : p. 1136-9.
 142. Andersen, D.K. and C.F. Frey, *The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis*. Ann Surg, 2010. **251** (1) : p. 18-32.
 143. Cahen, D.L., et al., *Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis*. N Engl J Med, 2007. **356** (7) : p. 676-84.
 144. Beger, H.G., et al., *Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. Early and late results*. Ann Surg, 1989. **209** (3) : p. 273-8.
 145. Ho, H.S. and C.F. Frey, *The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy*. Arch Surg, 2001. **136** (12) : p. 1353-8.
 146. Feliciano, D.V., et al., *Abdominal gunshot wounds. An urban trauma center's experience with 300 consecutive patients*. Ann Surg, 1988. **208** (3) : p. 362-70.
 147. Subramanian, A., C.J. Dente, and D.V. Feliciano, *The management of pancreatic trauma in the modern era*. Surg Clin North Am, 2007. **87** (6) : p. 1515-32, x.
 148. Vasquez, J.C., et al., *Management of penetrating pancreatic trauma: an 11-year experience of a level-1 trauma center*. Injury, 2001. **32** (10) : p. 753-9.
 149. Asensio, J.A., et al., *Pancreaticoduodenectomy: a rare procedure for the management of complex pancreaticoduodenal injuries*. J Am Coll Surg, 2003. **197** (6) : p. 937-42.
 150. Ilahi, O., G.V. Bochicchio, and T.M. Scalea, *Efficacy of computed tomography in the diagnosis of pancreatic injury in adult blunt trauma patients: a single-institutional study*. Am Surg, 2002. **68** (8) : p. 704-7; discussion 707-8.
 151. Lin, B.C., et al., *Management of blunt major pancreatic injury*. J Trauma, 2004. **56** (4) : p. 774-8.
 152. Buccimazza, I., et al., *Isolated main pancreatic duct injuries spectrum and management*. Am J Surg, 2006. **191** (4) : p. 448-52.
 153. Jones, R.C., *Management of pancreatic trauma*. Am J Surg, 1985. **150** (6) : p. 698-704.
-

154. Lin, B.C., et al., *Long-term results of endoscopic stent in the management of blunt major pancreatic duct injury*. Surg Endosc, 2006. **20** (10) : p. 1551-5.
155. Gupta, A., et al., *Blunt trauma of the pancreas and biliary tract: a multimodality imaging approach to diagnosis*. Radiographics, 2004. **24** (5) : p. 1381-95.
156. Gillams, A.R., T. Kurzawinski, and W.R. Lees, *Diagnosis of duct disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR cholangiopancreatography*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186** (2) : p. 499-506.
157. Rickard, M.J., K. Brohi, and P.C. Bautz, *Pancreatic and duodenal injuries: keep it simple*. ANZ J Surg, 2005. **75** (7) : p. 581-6.
158. Malgras, B., et al., *Management of left pancreatic trauma*. Am Surg, 2011. **77** (1) : p. 1-9.
159. Bilimoria, M.M., et al., *Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation*. Br J Surg, 2003. **90** (2) : p. 190-6.
160. Resnick, A.S. and J.A. Drebin, *Distal Pancreatectomy*, in *Pancreatic Cancer*. 2008, Springer Science: New York.
161. Jaeck, D., *Pancréatectomies gauches ou distales.*, in *Encycl. Méd. Chir.* 1998, Elsevier: Paris. p. 6.
162. Friess, H., *Distal Pancreatectomy*, in *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas.*, L.H. Blumgart, Editor. 2007, Saunder-Elsevier: Philadelphia. p. 890-893.
163. Warshaw, A.L., *Conservation of the spleen with distal pancreatectomy*. Arch Surg, 1988. **123** (5) : p. 550-3.
164. Knaebel, H.P., et al., *Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy*. Br J Surg, 2005. **92** (5) : p. 539-46.
165. Frey, C.F., ed. *Surgery of the Pancreas*. 1933, Churchill Livingstone: New York.
166. Pachter, H.L., et al., *Simplified distal pancreatectomy with the Auto Suture stapler: preliminary clinical observations*. Surgery, 1979. **85** (2) : p. 166-70.
167. Kajiyama, Y., et al., *Quick and simple distal pancreatectomy using the GIA stapler: report of 35 cases*. Br J Surg, 1996. **83** (12) : p. 1711.
168. Kooby, D.A. and C.K. Chu, *Laparoscopic management of pancreatic malignancies*. Surg Clin North Am, 2010. **90** (2) : p. 427-46.

-
169. Bassi, C., *Prospective randomised pilot study of management of the pancreatic stump following distal resection*. HPB, 1999. 1: p. 203- 207.
170. Diener, M.K., et al., *Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT) : a randomised, controlled multicentre trial*. Lancet, 2011. 377 (9776) : p. 1514-22.
171. Zhou, W., et al., *Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis*. Am J Surg, 2010. 200 (4) : p. 529-36.
172. Diener, M.K., et al., *DISPACT trial: a randomized controlled trial to compare two different surgical techniques of DISTal PANcreaTectomy - study rationale and design*. Clin Trials, 2008. 5 (5) : p. 534-45.
173. Pannegeon, V., et al., *Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment*. Arch Surg, 2006. 141 (11) : p. 1071-6; discussion 1076.
174. Sledzianowski, J.F., et al., *Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy*. Surgery, 2005. 137 (2) : p. 180-5.
175. Nathan, H., et al., *Risk factors for pancreatic leak after distal pancreatectomy*. Ann Surg, 2009. 250 (2) : p. 277-81.
176. Ohwada, S., et al., *Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy*. World J Surg, 1998. 22 (5) : p. 494-8.
177. Suzuki, Y., et al., *Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy*. Arch Surg, 1995. 130 (9) : p. 952-5.
178. Olah, A., et al., *Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy*. Br J Surg, 2009. 96 (6) : p. 602-7.
179. Kluger, Y., et al., *Gastric serosal patch in distal pancreatectomy for injury: a neglected technique*. Injury, 1997. 28 (2) : p. 127-9.
180. Kuroki, T., et al., *Gastric wall-covering method prevents pancreatic fistula after distal pancreatectomy*. Hepatogastroenterology, 2009. 56 (91-92) : p. 877-80.
181. Walters, D.M., et al., *Use of a falciform ligament pedicle flap to decrease pancreatic fistula after distal pancreatectomy*. Pancreas, 2011. 40 (4) : p. 595-9.
182. Velanovich, V., *The use of tissue sealant to prevent fistula formation after laparoscopic distal pancreatectomy*. Surg Endosc, 2007. 21 (7) : p. 1222.
-

183. Iannitti, D.A., et al., *Use of the round ligament of the liver to decrease pancreatic fistulas: a novel technique*. J Am Coll Surg, 2006. 203 (6) : p. 857-64.
184. Thaker, R.I., et al., *Absorbable mesh reinforcement of a stapled pancreatic transection line reduces the leak rate with distal pancreatectomy*. J Gastrointest Surg, 2007. 11 (1) : p. 59-65.
185. Jimenez, R.E., A. Mavanur, and W.P. Macaulay, *Staple line reinforcement reduces postoperative pancreatic stump leak after distal pancreatectomy*. J Gastrointest Surg, 2007. 11 (3) : p. 345-9.
186. Yamamoto, M., et al., *Use of Seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy*. Arch Surg, 2009. 144 (10) : p. 894-9.
187. Wagner, M., et al., *Roux-en-Y drainage of the pancreatic stump decreases pancreatic fistula after distal pancreatic resection*. J Gastrointest Surg, 2007. 11 (3) : p. 303-8.
188. Adam, U., et al., *[Distal pancreatic resection--indications, techniques and complications]*. Zentralbl Chir, 2001. 126 (11) : p. 908-12.
189. Chamberlain, R.S., et al., *Can harmonic focus curved shear effectively seal the pancreatic ducts and prevent pancreatic leak? Feasibility evaluation and testing in ex vivo and in vivo porcine models*. J Surg Res, 2009. 157 (2) : p. 279-83.
190. Fronza, J.S., et al., *Laparoscopic distal pancreatectomy using radiofrequency energy*. Am J Surg, 2010. 199 (3) : p. 401-4; discussion 404.
191. Gehrig, T., et al., *Comparison of Different Surgical Techniques in Distal Pancreatectomy: An Experimental Study in a Porcine Model*. Surg Innov, 2011.
192. Hanly, E.J., et al., *New tools for laparoscopic division of the pancreas: a comparative animal study*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2004. 14 (2) : p. 53-60.
193. Harris, L.J., et al., *Optimal Technical Management of Stump Closure Following Distal Pancreatectomy: A Retrospective Review of 215 Cases*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010. 14 (6) : p. 998-1005.
194. Hartwig, W., et al., *LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy*. World J Surg, 2010. 34 (5) : p. 1066-70.
195. Kitagawa, H., et al., *Nonclosure technique with saline-coupled bipolar electrocautery in management of the cut surface after distal pancreatectomy*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15 (4) : p. 377-83.

-
196. Nagakawa, Y., et al., *The VIO soft-coagulation system can prevent pancreatic fistula following pancreatectomy*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15 (4) : p. 359-65.
197. Okabayashi, T., et al., *Pancreatic transection using a sharp hook-shaped ultrasonically activated scalpel*. Langenbecks Arch Surg, 2008. 393 (6) : p. 1005-8.
198. Suzuki, Y., et al., *Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas*. Br J Surg, 1999. 86 (5) : p. 608-11.
199. Truty, M.J., M.D. Sawyer, and F.G. Que, *Decreasing pancreatic leak after distal pancreatectomy: saline-coupled radiofrequency ablation in a porcine model*. J Gastrointest Surg, 2007. 11 (8) : p. 998-1007.
200. Sartori, C.A. and G.L. Baiocchi, *Transecting the pancreas neck with electrothermal bipolar vessel sealer (LigaSure) in laparoscopic left pancreatectomy: case report*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2009. 19 (5) : p. e175-6.
201. Kawai, M., M. Tani, and H. Yamaue, *Transection using bipolar scissors reduces pancreatic fistula after distal pancreatectomy*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. 15 (4) : p. 366-72.
202. Bassi, C., et al., *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition*. Surgery, 2005. 138 (1) : p. 8-13.
203. Cuschieri, A., *Laparoscopic surgery of the pancreas*. J R Coll Surg Edinb, 1994. 39 (3) : p. 178-84.
204. Warshaw, A.L., et al., *Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer*. Arch Surg, 1990. 125 (2) : p. 230-3.
205. Warshaw, A.L., J.E. Tepper, and W.U. Shipley, *Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer*. Am J Surg, 1986. 151 (1) : p. 76-80.
206. Sussman, L.A., R. Christie, and D.E. Whittle, *Laparoscopic excision of distal pancreas including insulinoma*. Aust N Z J Surg, 1996. 66 (6) : p. 414-6.
207. Gagner, M., A. Pomp, and M.F. Herrera, *Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors*. Surgery, 1996. 120 (6) : p. 1051-4.
208. Al-Taan, O.S., et al., *Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects*. HPB (Oxford) , 2010. 12 (4) : p. 239-43.
209. Nigri, G.R., et al., *Metaanalysis of trials comparing minimally invasive and open distal pancreatectomies*. Surg Endosc, 2011. 25 (5) : p. 1642-51.
-

210. Song, K.B., et al., *Single-center experience of laparoscopic left pancreatic resection in 359 consecutive patients: changing the surgical paradigm of left pancreatic resection*. Surg Endosc, 2011.
211. Vijan, S.S., et al., *Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study*. Arch Surg, 2010. **145** (7) : p. 616-21.
212. Jayaraman, S., et al., *Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution*. J Am Coll Surg, 2010. **211** (4) : p. 503-9.
213. Mabrut, J.Y., et al., *Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients*. Surgery, 2005. **137** (6) : p. 597-605.
214. Melotti, G., et al., *Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients*. Ann Surg, 2007. **246** (1) : p. 77-82.
215. Weber, S.M., et al., *Laparoscopic left pancreatectomy: complication risk score correlates with morbidity and risk for pancreatic fistula*. Ann Surg Oncol, 2009. **16** (10) : p. 2825-33.
216. Reid-Lombardo, K.M., et al., *Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group*. J Gastrointest Surg, 2007. **11** (11) : p. 1451-8; discussion 1459.
217. Shrikhande, S.V. and M.A. D'Souza, *Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management*. World J Gastroenterol, 2008. **14** (38) : p. 5789-96.
218. Kleeff, J., et al., *Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases*. Ann Surg, 2007. **245** (4) : p. 573-82.
219. Ridgeway, M.G. and B.E. Stabile, *Surgical management and treatment of pancreatic fistulas*. Surg Clin North Am, 1996. **76** (5) : p. 1159-73.
220. Bassi, C., et al., *Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions*. Dig Surg, 2004. **21** (1) : p. 54-9.
221. Strasberg, S.M., et al., *Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure*. Surgery, 2007. **141** (4) : p. 420-6.
222. Yeo, C.J., et al., *A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy*. Ann Surg, 1995. **222** (4) : p. 580-8; discussion 588-92.
223. Buchler, M.W., et al., *Pancreatic fistula after pancreatic head resection*. Br J Surg, 2000. **87** (7) : p. 883-9.

-
224. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240** (2) : p. 205-13.
225. Kelly, K.J., et al., *Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality*. J Gastrointest Surg, 2011. **15** (2) : p. 250-9, discussion 259-61.
226. Reeh, M., et al., *High surgical morbidity following distal pancreatectomy: still an unsolved problem*. World J Surg, 2011. **35** (5) : p. 1110-7.
227. Ridolfini, M.P., et al., *Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial?* World J Gastroenterol, 2007. **13** (38) : p. 5096-100.
228. Seeliger, H., et al., *Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy*. Am J Surg, 2010. **200** (3) : p. 311-7.
229. Yoshioka, R., et al., *Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients*. World J Surg, 2010. **34** (1) : p. 121-5.
230. Sheehan, M.K., et al., *Distal pancreatectomy: does the method of closure influence fistula formation?* Am Surg, 2002. **68** (3) : p. 264-7; discussion 267-8.
231. Mathur, A., et al., *Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula*. Ann Surg, 2007. **246** (6) : p. 1058-64.
232. Ferrone, C.R., et al., *Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates*. J Gastrointest Surg, 2008. **12** (10) : p. 1691-7; discussion 1697-8.
233. Diener, M.K., et al., *Risk-benefit assessment of closed intra-abdominal drains after pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis assessing the current state of evidence*. Langenbecks Arch Surg, 2011. **396** (1) : p. 41-52.
234. Kah Heng, C.A., et al., *Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: incidence, risk factors and management*. ANZ J Surg, 2010. **80** (9) : p. 619-23.
235. Howard, T.J., et al., *Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas*. Surgery, 1998. **124** (4) : p. 627-32; discussion 632-3.
236. Koti, R.S., et al., *Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review*. HPB (Oxford) , 2010. **12** (3) : p. 155-65.
237. Gurusamy, K.S., et al., *Somatostatin analogues for pancreatic surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2010 (2) : p. CD008370.
-

238. Ganguli, S. and S. Goldberg, *Radiofrequency equipment and scientific basis for radiofrequency ablation.*, in *Interventional radiological treatment of liver tumors*, A. Adam and P. Mueller, Editors. 2009, Cambridge University Press: Cambridge.
239. Pennes, H.H., *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm.* J Appl Physiol, 1948. 1 (2) : p. 93-122.
240. Goldberg, S.N., G.S. Gazelle, and P.R. Mueller, *Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance.* AJR Am J Roentgenol, 2000. 174 (2) : p. 323-31.
241. Cosman, E.R., B.S. Nashold, and J. Ovelman-Levitt, *Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone.* Neurosurgery, 1984. 15 (6) : p. 945-50.
242. Zervas, N.T. and A. Kuwayama, *Pathological characteristics of experimental thermal lesions. Comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation.* J Neurosurg, 1972. 37 (4) : p. 418-22.
243. Goldberg, S.N., et al., *Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation.* Cancer, 2000. 88 (11) : p. 2452-63.
244. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study.* Urology, 2000. 56 (2) : p. 197-200.
245. Larson, T.R., D.G. Bostwick, and A. Corica, *Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia.* Urology, 1996. 47 (4) : p. 463-9.
246. Cushing, H. and W. Bovie, *Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors.* Surg Gynecol Obstet 1928. 47: p. 751-784.
247. Vanagas, T., et al., *Radiofrequency ablation of liver tumors (II) : clinical application and outcomes.* Medicina (Kaunas) , 2010. 46 (2) : p. 81-8.
248. Vanagas, T., et al., *Radiofrequency ablation of liver tumors (I) : biological background.* Medicina (Kaunas) , 2010. 46 (1) : p. 13-7.
249. Guenette, J.P. and D.E. Dupuy, *Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases.* J Surg Oncol, 2010. 102 (8) : p. 978-87.
250. Kudo, M., *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010.* Oncology, 2010. 78 Suppl 1: p. 113-24.
251. Kulaylat, M.N. and J.F. Gibbs, *Thermoablation of colorectal liver metastasis.* J Surg Oncol, 2010. 101 (8) : p. 699-705.
-

-
252. Kooby, D.A., et al., *Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg, 2003. **237** (6) : p. 860-9; discussion 869-70.
253. Weber, J.C., et al., *New technique for liver resection using heat coagulative necrosis*. Ann Surg, 2002. **236** (5) : p. 560-3.
254. Strasberg, S.M., J.A. Drebin, and D. Linehan, *Use of a bipolar vessel-sealing device for parenchymal transection during liver surgery*. J Gastrointest Surg, 2002. **6** (4) : p. 569-74.
255. Burdio, F., et al., *A new single-instrument technique for parenchyma division and hemostasis in liver resection: a clinical feasibility study*. Am J Surg, 2010. **200** (6) : p. e75-80.
256. Jiao, L.R., et al., *Laparoscopic liver resection assisted by the laparoscopic Habib Sealer*. Surgery, 2008. **144** (5) : p. 770-4.
257. Yao, P., et al., *A multicentre controlled study of the InLine radiofrequency ablation device for liver transection*. HPB (Oxford) , 2007. **9** (4) : p. 267-71.
258. Poon, R.T., S.T. Fan, and J. Wong, *Liver resection using a saline-linked radiofrequency dissecting sealer for transection of the liver*. J Am Coll Surg, 2005. **200** (2) : p. 308-13.
259. Sakamoto, Y., et al., *Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligasure diathermy: preliminary results of 16 liver resections*. World J Surg, 2004. **28** (2) : p. 166-72.
260. Burdio, F., et al., *Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: computational modeling and in vivo experiments*. Biomed Eng Online, 2009. **8**: p. 6.
261. Burdio, F., et al., *A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: a comparative study in a pig liver model*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34** (5) : p. 599-605.
262. Navarro, A., et al., *Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver*. Surg Endosc, 2008. **22** (5) : p. 1384-91.
263. Lesurtel, M., et al., *How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies*. Ann Surg, 2005. **242** (6) : p. 814-22, discussion 822-3.
264. Lupo, L., et al., *Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection*. Br J Surg, 2007. **94** (3) : p. 287-91.
-

Bibliografia

265. Gurusamy, K.S., et al., *Techniques for liver parenchymal transection in liver resection*. Cochrane Database Syst Rev, 2009 (1) : p. CD006880.
266. Arita, J., et al., *Randomized clinical trial of the effect of a saline-linked radiofrequency coagulator on blood loss during hepatic resection*. Br J Surg, 2005. **92** (8) : p. 954-9.
267. Rahbari, N.N., et al., *Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started?* Ann Surg Oncol, 2009. **16** (3) : p. 630-9.
268. Delis, S.G., et al., *Current role of bloodless liver resection*. World J Gastroenterol, 2007. **13** (6) : p. 826-9.
269. Kraft W and Durr U, *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 1995, Stuttgart: Schattauer.