

# Procedimiento de Whipple: Experiencia de un Centro en Fase de Crecimiento en Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática



Rev Guatem Cir Vol. 27 (2) - 2021

Roberto Efraín Margos García<sup>1</sup>, Jimmy Ronald Ixcayau Hernández<sup>2</sup>, David Estuardo Porras Aguilar<sup>3</sup>, José Ricardo Contreras<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Residente de Cirugía del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Universidad de San Carlos de Guatemala. <sup>2</sup>Jefe de servicio cirugía abdominal IGSS, Cirujano General, cirujano Hepatobiliar y transplantes. <sup>3</sup>Jefe de servicio Cirugía Abdominal IGSS, Cirujano hepatobiliar e hipertensión Portal.

<sup>4</sup>Jefe de servicio Cirugía Abdominal IGSS, Cirujano Hepatobiliar. Autor corresponsal: Roberto Efraín Margos\* 7ma avenida 13-30 zona 9 condominio alameda, Guatemala, Guatemala, C.A. Tel: +502 5016 2165 e-mail: efra.margos@gmail.com

## RESUMEN

La operación de Whipple es el procedimiento quirúrgico de mayor complejidad en cirugía abdominal, este se realiza en pacientes con tumores de la encrucijada pancreatoduodenal, es la única alternativa para tratamiento curativo en fases tempranas de la enfermedad. **Objetivo:** Determinar los resultados del procedimiento Whipple, en pacientes intervenidos con tumores de la encrucijada pancreatoduodenal en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el periodo de enero 2,015 a enero 2,020. **Método:** Descriptivo, observacional, retrospectivo. **Resultados:** Se incluyeron 42 procedimientos de Whipple, 29 (69%) casos del género masculino y 13 (31%) para el género femenino. La edad media fue de 61.5 años, el 54% presentaban comorbilidad asociada. El 24% utilizó transfusión transoperatoria de hemoderivados, el tiempo quirúrgico de 5.5 horas. La reintervención fue del 4.7%. Complicaciones postoperatorias tempranas 18%. La histología más común fue el carcinoma de cabeza de páncreas en el 43%. La mortalidad postoperatoria temprana fue del 4.7%. El OR de complicaciones asociadas a comorbilidades fue de 1.7 con un IC 0.3046-7.20 y un valor de P: 0.9251 que no es estadísticamente significativo. **Conclusiones:** Los tumores pancreatoduodenales en nuestra población se presentan en edades más tempranas a lo reportado. La morbimortalidad es similar a lo reportado en otros estudios a nivel latinoamericano, sin embargo las complicaciones están más elevadas que las mejores series internacionales. No existe asociación entre el riesgo de complicaciones con comorbilidades del paciente.

**Palabras clave:** Operación de Whipple, pancreatoduodenectomía, tumor pancreatoduodenal.

## ABSTRACT

### Whipple Procedure: Hepatic-Bilio-Pancreatic Single Center Experience

Whipple operation is the most complex surgical procedure in abdominal surgery, it's performed in patients with tumors of the pancreaticoduodenal crossroads, it is the only alternative for curative treatment in early stages of the disease. **Objective:** To determine the results of the Whipple procedure in patients operated on with tumors of the pancreaticoduodenal crossroads at the Hospital General de Enfermedades del IGSS in the period from January 2015 to January 2020. **Method:** Descriptive, observational, retrospective. **Results:** fortytwo Whipple procedures were included, 29 (69%) cases of the male gender and 13 (31%) for the female gender. The mean age was 61.5 years, 54% had associated comorbidity. Twentyfour percent used intraoperative transfusion of blood products and surgical time of 5.5 hours. Reoperation was 4.7% with early postoperative complications of 18%. The most common histology was carcinoma of the head of the pancreas in 43%. Early postoperative mortality was 4.7%. The OR of complications associated with comorbidities was 1.7 with a CI 0.3046-7.20 and a P value: 0.9251, which is not statistically significant. **Conclusions:** Pancreaticoduodenal tumors in our population present at an earlier age than reported. Morbidity and mortality is similar to that reported in other studies. There is no association between the risk of complications with patient comorbidities.

**Key words:** Whipple operation, pancreatoduodenectomy, pancreatoduodenal tumor.

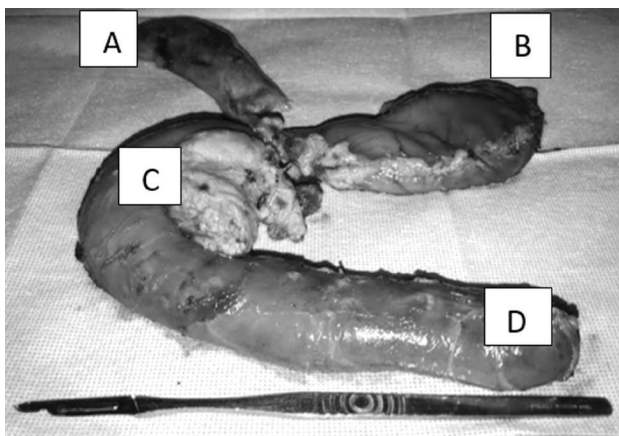
## INTRODUCCIÓN

La operación de Whipple se realiza en pacientes con tumores de la encrucijada pancreatoduodenal. El diagnóstico de esta patología se basa en la historia clínica de ictericia obstructiva, pérdida de peso, malestar general, dolor abdominal, anorexia, y en ocasiones la asociación con elevación de marcadores tumorales, de los cuales el único que ha demostrado utilidad es el CA 19-9, sin embargo este no tiene tan buena sensibilidad y especificidad y puede elevarse tanto en patologías benignas como la colangitis esclerosante y con otros tipos de cáncer sobre todo en el contexto metastásico, asimismo se deben completar los casos con estudios radiológicos siendo la

tomografía trifásica de páncreas el gold estándar.<sup>2,3,4</sup> Al referirnos a la región periampular podemos mencionar que este tumor se puede localizar en la región de cabeza de páncreas, colédoco intramural periampular, ampolla de Váter y duodeno periampular.<sup>1</sup> La elevada tasa de mortalidad se ha atribuido al diagnóstico tardío y su diseminación rápida por contigüidad y metástasis. Además de la poca respuesta de quimioterapia y radioterapia<sup>5</sup>. La pancreatoduodenectomía cefálica u operación de Whipple es la mejor alternativa de tratamiento con fines curativos.<sup>19</sup>

El procedimiento de Whipple es considerado como uno de los más complejos y desafiantes, ya que se debe realizar una resección en bloque, con la reconstrucción biliar, pancreática y del tránsito gástrico posterior (Figura

1); la mortalidad reportada en las mejores series es del 1-3%. Sin embargo, las complicaciones postoperatorias continúan siendo elevadas alcanzando el 10-20% de los casos, aún en centros de alto volumen. Cabe mencionar que existe evidencia sólida de que las estadísticas operatorias mejoran, con la experiencia del equipo quirúrgico y del cirujano (siendo la curva de aprendizaje 60 casos). Además, es importante mencionar que lograr ser un centro de alto volumen en cirugías de Whipple, requiere al menos 25 resecciones por año<sup>15</sup>. Estudios recientes han propuesto la cirugía laparoscópica y robótica, sin embargo, el porcentaje de complicaciones, tiempo operatorio y mortalidad no ha tenido variación. Lo que demuestra que el juicio y experiencia del cirujano es sin duda un factor determinante.<sup>21,22</sup>



**Figura 1.** Pieza quirúrgica completa de la resección de Whipple (pancreatoduodenectomía cefálica). (A) estructura de vesícula biliar y vía biliar (B) antrectomía (C) duodeno y cabeza de páncreas con lesión tumoral en cabeza de páncreas. (D) yeyuno proximal.

## OBJETIVOS

Determinar los resultados del procedimiento Whipple, en pacientes intervenidos con tumores de la encrucijada pancreatoduodenal, en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de seguridad Social, en el periodo de enero de 2,015 a enero de 2,020.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Donde se incluyó 42 pacientes intervenidos por cáncer de la encrucijada pancreatoduodenal en el Hospital General de enfermedades, se tomó el universo (número de total de procedimientos Whipple Completados) intervenidos de enero 2015 a enero 2020. Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes intervenidos mediante cirugía de Whipple en el Hospital General de

Enfermedades de enero 2,015 a enero 2,020 que fueron completados. Se excluyeron los pacientes que fueron programados y que transoperatoriamente no se completó la cirugía por tener invasión vascular u otro componente que no permitiera la cirugía Whipple, y se excluyeron expedientes clínicos incompletos que no sea posible obtener datos oportunos. (Tener al menos el 80% de datos en el expediente clínico).

La ética de la investigación se evidencia a lo largo de todo el informe de investigación por lo que se cuidó cumplir con los requisitos metodológicos que el estudio amerita. Guiando la preparación de este con los tres principios éticos básicos por respeto, beneficencia, justicia y las pautas 1 y 18 de las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos.

Procedimientos de análisis de la información: Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables de interés, utilizando el programa de cálculo Excel con licencia del año 2015, Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias y porcentajes las cuales se representaron por medio de tablas. La variable cuantitativa se analizó por medio de medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar) representada en tabla. Para la asociación de las variables complicaciones y comorbilidades siendo estas cualitativas dicotómicas se realizó un análisis por medio del Chi<sup>2</sup> y posteriormente se transformaron para la obtención del coeficiente exponencial (Odds ratio OR). El cual se realizó por medio del programa Epi Info.

## RESULTADOS

Se realizaron un total de 42 procedimiento Whipple donde se evaluaron características clínicas, quirúrgicas y complicaciones. Se analizaron un total de 42 cirugías Whipple, cuyas edades y sexo se describen en la tabla 1.

**TABLA 1. Edad y Sexo**

Edad	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje total
Edad en años (media + DE): 61.5 Años DE: 7.77				
30-40 años	1	1	2	5 %
41-50 años	8	2	10	22 %
51-60 años	11	4	15	37 %
61-70 años	7	5	12	29 %
71-80 años	2	1	3	7 %
> 80 años	0	0	0	0 %
<b>Total</b>	<b>29 (69%)</b>	<b>13 (31%)</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>

**TABLA 2. Comorbilidades asociadas**

Comorbilidad	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje
Hipertensión arterial	4	4	8	36%
Diabetes mellitus	3	4	7	32%
HTA Y DM*	1	2	3	12%
Artritis reumatoide	1	0	1	4%
Cirrosis hepática	1	0	1	4%
Enfermedad renal crónica	2	0	2	8%
EPOC**	0	1	1	4%
<b>TOTAL</b>	<b>12 (52%)</b>	<b>11 (48%)</b>	<b>23</b>	<b>100%</b>

\*HTA Y DM: (hipertensión arterial y diabetes mellitus) \*\*EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los 23 pacientes que fueron intervenidos tenían antecedentes médicos y comorbilidades, lo cual representa el 52% de pacientes. Se tomó en consideración esta variable

para realizar un análisis de riesgo de comorbilidad asociado a complicación postoperatoria.

**TABLA 3. Características de la cirugía**

Pacientes transfundidos en transoperatorio	<b>10 (24 %)</b>
Tiempo quirúrgico promedio	<b>5.5 horas</b>
Reintervención postoperatoria temprana (<30 días)	<b>2 (4.7 %)</b>
Paciente que necesitaron intensivo en el postoperatorio inmediato	<b>34 (81 %)</b>
Mortalidad postoperatoria temprana (<30 días)	<b>2 (4.7 %)</b>
Complicaciones quirúrgicas tempranas	<b>18%</b>
Fistula pancreática (7%)	
Infección de herida operatoria (7%)	
Fistula biliar (2%)	
Fuga de entero-enteroanastomosis (2%)	
Resultado histopatológico maligno	<b>97%</b>

Se estudiaron variables de resultados quirúrgicos, donde se determinó transfusiones, tiempo quirúrgico, reinter-

vención, mortalidad, complicaciones y resultado patológico.

**TABLA 4. Riesgo de complicaciones asociadas a comorbilidades**

	<b>Complicado</b>	<b>No complicado</b>	<b>Total</b>
<b>Con comorbilidad</b>	5	18	23
<b>Sin comorbilidad</b>	3	16	19
	8	34	42

VALOR OBTENIDO DEL RIESGO EXPONENCIAL OR: 1.4815 IC: 0.3046-7.20

VALOR DE P: 0.9251

En cuanto a la relación de complicaciones postoperatorias asociado a comorbilidades, se obtuvo un OR fue de 1.4815 con un índice de confianza (IC): 0.3046-7.2061 y un valor de P=0.9251. Al analizar estos valores no hay evidencia estadística significativa para asumir que la asociación de complicaciones con comorbilidades.

### ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Se incluyó el total de 42 pacientes intervenidos en el periodo de tiempo estudiado (5 años), las características clínicas de nuestra población indica: una prevalencia el sexo masculino el cual representa 29 casos (69%), al evaluar la relación de casos hombre mujer podemos determinar

que es más frecuente en la población masculina en relación 2.2:1. Estos datos son similares a lo reportado en la historia natural de la enfermedad, el cual reporta que esta patología es más frecuente en el sexo masculino, por lo que podemos interpretar que nuestra población presenta las mismas características.<sup>1,2</sup> La distribución de la enfermedad respecto a la edad, según la literatura esta enfermedad se presenta en pacientes sobre la sexta década de vida.<sup>2,3</sup> Nuestra serie reporto un total de 27 casos (64%) en población menor de 60 años, esto es un hallazgo importante porque evidencia que nuestra población presenta esta patología en edades menores a las reportadas. Sin embargo, nuestra mediana estadística de edad se encuentra en 61.5 años con una desviación estándar de

7.77. (Ver tabla 1). En 23 pacientes (52%) se documentó comorbilidades asociada, de las cuales todas fueron enfermedades crónicas degenerativas. (Tabla 2).

La tabla 3 evalúa características de la cirugía donde se determinó que en 10 casos (23%) se realizaron transfusiones transoperatorias, el uso de transfusiones transoperatorias no está exento de complicaciones, hay reportes del aumento en la morbilidad con el uso de las mismas por lo cual, debe utilizarse cuando exista una indicación definitiva.<sup>27,28</sup> Por lo que es importante que el anestesiólogo y el cirujano compartan los mismos criterios en el uso de hemoderivados; de acuerdo con estos resultados nuestra mayor población presentó pérdidas en el rango de 500 a 1,000 ml con un total de 30 casos, de estos 30 casos ningún paciente fue transfundido en el transoperatorio. Sin embargo, en presencia de pérdidas hemáticas de 1,000-1500 ml que suman 9 casos el 78 % (7 casos) necesitaron transfusión. Y en pérdidas hemáticas transoperatorias mayores a 1500ml que fueron un total de 3 casos el 100% requirieron de transfusión. Con estos datos podemos interpretar que el uso de transfusiones está en relación con la cantidad de pérdidas hemáticas, está descrito que, a partir de 750 ml de pérdidas, se inician mecanismos para compensar el estado hemodinámico conocidos como signos de gasto alto, por lo que el uso de hemoderivados está totalmente justificado en estos pacientes. Para lograr disminuir las pérdidas debe de realizarse una adecuada hemostasia, esto se logra mediante la corrección de tiempos de coagulación ya que en el paciente icterico se alteran los mismos y una técnica depurada por parte de la experiencia del cirujano.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 5.5 horas, al comparar estos datos con series de otros países son datos similares, respecto al tiempo empleado para la cirugía, se cumple con los estándares de tiempo operatorio descrito.<sup>15,25,29</sup> Las reintervenciones fueron 2, realizadas en el mismo paciente, el primer procedimiento fue una laparotomía más drenaje de bilioma, y el segundo una laparotomía más remodelación de la enteroenteroanastomosis. Al evaluar el porcentaje obtenido de reintervención fue del 4%. Con la incorporación de procedimientos percutáneos guiados por imagen para drenajes de colecciones intraabdominales, la tasa de reintervención ha disminuido considerablemente.

La estancia en unidad de cuidados intensivos el 19% (n=8) de pacientes no necesito ingreso en cuidado crítico, 71% (n=) requirió menos de 5 días de terapia intensiva, cabe mencionar que en este grupo no hubo mortalidad postoperatoria. 10% (n=4) requirió mas de 5 días de terapia intensiva de estos dos pacientes fallecieron en el postoperatorio temprano. Generando una mortalidad del 4.7% que se atribuyó a falla multiorganica, sepsis abdominal y sepsis pulmonar en ambos casos.

Las complicaciones postoperatorias tempranas se evaluaron en los 30 días posteriores a la intervención quirúrgica, los hallazgos fueron: el 18% del total de pacientes desarrollaron complicaciones, las más frecuente fueron: fistula pancreática e infección de herida operatoria 7% (n=3), fistula biliar y fuga de enteroenteroanastomosis 3% (n=1). Estos porcentajes en complicación son mas elevados que series de grupos de alto volumen sin embargo la distribución concuerda donde también se reporta la fistula pancreática como la complicación más frecuente. Asimismo, nuestra serie mostró un porcentaje elevado de infecciones de herida operatoria, por lo que consideramos que al ser una herida limpia contaminada es de suma importancia el uso de antibióticos profilácticos y adecuado manejo del tejido para disminuir estos porcentajes.<sup>17,22</sup> De esta manera mejorar la estadística de porcentaje de complicaciones. Las fistulas pancreáticas recibieron tratamiento conservador en el 100% de los casos, manteniendo los drenajes por mayor tiempo, y uso de análogos de la somatostatina. En el caso de la fistula biliar, el tratamiento fue conservador con el uso de drenajes. Respecto a la infección de herida operatoria el tratamiento fue antibióticos de acuerdo con el resultado de antibiograma.

Se consideró el diagnostico histológico sin evaluar inmunohistoquímica, los mismos evidencian malignidad en el 97% de los casos, el tumor más frecuente fue carcinoma de cabeza del páncreas en el 43% (n=18), seguido del carcinoma de ampolla de vater en el 34% (n=14), carcinoma del colédoco periampular 11% (n=5), carcinoma de duodeno periampular 9% (n=4), y un informe fue reportado sin lesión maligna (pancreatitis crónica); hallazgos en otras series latinoamericanas como asiáticas<sup>3,5</sup> describen que las lesiones pancreáticas son las mas frecuentes y que tienen un peor pronóstico por la alta tasa de recurrencia y metástasis. Por lo que se debe realizar un abordaje multidisciplinario e incluso considerar el tratamiento neoadyuvante (con quimioterapia) y el adyuvante con factores de mal pronóstico posiblemente con quimiorradiación, y de esta manera mejorar la supervivencia global y el período libre de enfermedad.<sup>3,6,11</sup>

La mortalidad postoperatoria, para fines de estudio se determinó como muerte dentro de los 30 días posteriores a la cirugía, evidenciando el 5% (n=2) de mortalidad, al evaluar la causa de muerte se identificó que ambos casos presentaron falla multiorgánica por sepsis abdominal y sepsis pulmonar (neumonía nosocomial). Al evaluar este porcentaje se consideramos que se la logrado una mejoría notable dentro de la evaluación estadística, sin embargo dentro de los estándares mundiales hay series de casos se reporta mortalidad que varía del 1 al 3%, reportado en la mejor serie de casos del doctor Cameron. Con el paso del tiempo este dato se debe de mejorar hasta alcanzar la meta de llegar a ser un centro de "alto volumen" denominadas a las instituciones que realizan más de 25 procedimientos Whipple por año.<sup>3,13,22</sup>

Debido a que nuestros datos de complicaciones aun están en un rango elevado para alcanzar estándares de calidad, se buscó la asociación de variables para lo cual se calculó con una tabla de Chi2 evaluando la probabilidad de que un paciente con intervención de Whipple en su estado post operatorio presente complicaciones debido a comorbilidades, donde se obtuvo que el riesgo relativo fue de 1.4815 con un índice de confianza (IC): 0.3046-7.2061 y un valor de P 0.9251. Al analizar estos valores con estadística analítica de asociación de variables, no hay evidencia estadística significativa para asumir la relación de complicaciones con comorbilidades, sin embargo no contamos con el análisis de la relación de las características histopatológicas de los tumores (subtipo, tamaño, permeación linfovascular y perineural, afección ganglionar, invasión a otras estructuras, grado de diferenciación, márgenes y estadio patológico) por lo que es de suma importancia completar el análisis de estos factores con la morbilidad y resultados oncológicos a largo plazo de nuestros pacientes.

## CONCLUSIONES

Los resultados del procedimiento Whipple en nuestra institución, se encuentran en una etapa de transición, considerando que este centro se encuentra en fase de crecimiento en cirugía hepatobiliopancreática. Por lo cual, al tener mas casos y tener un equipo quirúrgico con mas experiencia los resultados y estadísticas podrían ser equiparables a datos de las mejores series internacionales. El riesgo de complicaciones en asociación de comorbilidad fue de 1.4815 con un índice de confianza (IC): 0.3046 – 7.2061 y un valor de P 0.9251 el cual no es estadísticamente significativo. Por lo que interpretamos que no existe relación de complicaciones con las comorbilidades, pero tendríamos que analizar la asociación con las características histopatológicas de los tumores (subtipo, tamaño, permeación linfovascular y perineural, afección ganglionar, invasión a otras estructuras, grado de diferenciación, márgenes y estadio patológico) para determinar la asociación con estos factores.

Nuestra población mostró un número significativo de casos en pacientes jóvenes, hallazgo que difiere de lo reportado en la literatura, dato epidemiológico de importancia al reportar nuestra incidencia y dar las recomendaciones de detección temprana.

## REFERENCIAS

- Rui ZSR. Ampullary Cancer. *Surg Clin N Am*. 2019 feb;; p. 1-9.
- Daniel H, Ahn TBS. Ampullary Cancer: An Overview. *Am Soc Clin Oncol*. 2014.
- Zubair A, Nasir UD. Epidemiologic Data, Tumor Size, Histologic Tumor Type and Grade, Pathologic Staging and Follow Up in Cancers of the Ampullary Region and Head of Pancreas in 311 Whipple Resection Specimens of Pakistani Patients. *Asian Pacific J of Cancer Prevention*. 2015; 16: p. 7541-46.
- Thapa P. Epidemiology of Pancreatic and Periampullary Cancer. *Indian Jour Surg*. 2015;; p. 358–361.
- Manju D, Anthony JG, Jas S, Tim P, Chen J, Fawcett J, Merrett D. Ampullary cancer of intestinal origin and duodenal cancer - A logical clinical and therapeutic subgroup in periampullary cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;; p. 413-415.
- Jing-Yu L, Hao Y, Xian-Lun Z, Zhen L, Xue-Mei H, Ya-Qi S, Dao-Yu H. Apparent diffusion coefficient-based histogram analysis differentiates histological subtypes of periampullary adenocarcinoma. *World J Gastroentero*. 2019;; p. 6116-6128.
- Babs GS, Mieog JS, Arantza FS, Henricus JM, Vasen HF; et al.. Diagnostic value of targeted next-generation sequencing in patients with suspected pancreatic or periampullary cancer. *J Clin Pathol*. 2017;; p. 1-7.
- Vandana S, Wedge DC, Bowitz IM, Labori KJ, Dentre SC, Buanes T, et al.. The Genomic Landscape of Pancreatic and Periampullary Adenocarcinoma. *American Association for Cancer Research*. 2016;; p. 1-9.
- Parra P, Martínez D, Lorente J, Jiménez G, Sánchez MA, Balbuena R, et al. Diagnosis and treatment of complications and sequelae of pancreatic surgery. Evidente and disagreements. *Cir Andaluza*. 2019 may; 30(vol2).
- Kmurali M, Sasikala M, Yesaswini KVS, Sunil V, Talukdar R, Murthy HVV, et al. Plasma microRNA192 in combination with serum CA19-9 as non-invasive prognostic biomarker in periampullary carcinoma. *Scandinavian J of Surg*. 2016;; p. 1-9.
- Jingyu L, Daoyu H, Hao T, Xuemei H, Yaqi S, Zhen L, et al.. Assessment of tumor heterogeneity: Differentiation of periampullary neoplasms based on CT whole-lesion histogram analysis. *Eur Jour of Radiology*. 2019;; p. 1-9.
- Jimin H, Dong WL, Ho GK. Recent Advances in Endoscopic Papillectomy for Ampulla of Vater Tumors: Endoscopic Ultrasonography, Intraductal Ultrasonography, and Pancreatic Stent Placement. *Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;; p. 24-30.
- Mario G, Tolin F, Franzato B, Pierluigi P, Spolverato YC, et al.. Impact of Age on Short- and Long-Term Outcomes after Pancreatoduodenectomy for Periampullary Neoplasms. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019;; p. 1-6.
- Ikas O, Caleb H, Bhawna S, Mahesh G, Munita B, Sadhana K, et al.. Role of adjuvant chemotherapy in T2N0M0 periampullary cancers. *Asia-Pacific Jour of Clinical Oncology*. 2016;; p. 1-6.
- Acharya A, Markar SR, Sodergren MH, Malietzis G, Darzi A, Athanasiou T, et al. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *BJS journals*. 2017;; p. 814–822.

16. Atilgan TA, Ülkü A, Rencuzoğulları A, Parsak CK, Yapar Z, Doran F, et al. 18F-FDG Activity PET/CT and CA-19.9 Levels for the Prediction of Histopathological Features and Localization of Peri- Ampullary Tumors. *Turkey Journal Gastroenterology*. 2015;; p. 170-175.
17. Jiang H, Liu N, Zhang M, Lu L, Dou R, Qu L. Randomized Trial On The Efficacy Of Prophylactic Active Drainage In Prevention Of Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Scandinavian J of Surg*. 2016;; p. 215-222.
18. Stephan S, Nitschelhsan S, Demir E, Scheufele F, Tieftrunk E, Schirren R, et al.. The impact of surgically placed, intraperitoneal drainage on morbidity and mortality after pancreas resection— A systematic review & meta-analysis. *Elsevier pancreatology*. 2018;; p. 1-12.
19. Ayman EN, Mohamed ES, Helmy E, Rami S, Mohamed ED, Mohamed AEI, et al. Predictors of long-term survival after pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary adenocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018;; p. 1-21.
20. Ramirez CP. complicaciones y secuelas de cirugía pancreatica, son de utilidad las escalas de riesgo quirurgico Mesa Cirugía hepatobiliar y pancreática XV Reunión de la ASAC 2018. In *cirugía pancreatica*; 2018 mayo; Malaga, España. p. 177-180.
21. Kendrick ML, Hilst JV, Boggi U, Rooij T, Walsh RM, Zeh HJ, et al. Minimally invasive pancreatoduodenectomy. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2017;; p. 215-224.
22. Pędzwiatr M, Małczak P, Pisarska M, Major P, Wysocki M, Stefura T, et al.. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy— systematic review and meta-analysis. *mayo clinic*. 2017;; p. 215-224.
23. Nogales AL, Sánchez M, Oliva F, Bellido-Luque JA. Current status of vascular resections in the pancreatic cancer surgery. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019;; p. 1-7.
24. Eunjung K, Doo-Ho L, Jin-Young J. Effects of Preoperative Malnutrition on Postoperative Surgical Outcomes and Quality of Life of Elderly Patients with Periapillary Neoplasms: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Gut and Liver*. ; Vol. 13: p. 690-697.
25. Wiltberger G, Krenzien F, Atanasov G, Hau HM, Schmelzle M, Bartels M, et al. Pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: does the tumour entity influence perioperative morbidity and long-term outcome *The Royal Belgian Society for Surgery*. 2017.
26. Fischer's. *Mastery of Surgery*. seventh edition. E.Fischer J, editor.: Wolters Kluwer; 2015.
27. Donald J L, Schexneider K, Weiss M, Wolfgang CL, Cameron JL et al. Trends and Risk Factors for Transfusion in Hepatopancreatobiliary Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2014;p. 1-10.
28. Sukhchain S, Hodsonb J , Khalil K, Dasari B, Marudanayagama R, Sutcliffea RP ,et al. Distinct risk factors for early and late blood transfusion following pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018;; p. 1-9.
29. Medrano R, Castillo ML, Chable WJ, García LE, González D, Nájera FI. Morbimortalidad de la pancreatoduodenectomía en pacientes con cáncer de páncreas y tumores periampulares en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2008 a 2013. *Cir Cir*. 2014;; p. 69-78.