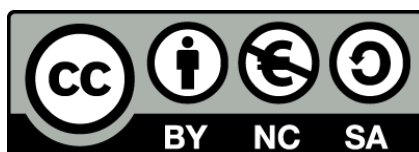




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Variables biològiques i metabòliques preoperatories,
tècniques, i d'evolució postoperatoria relacionades
amb el buidament gàstric lent després de la
duodenopancreatectomia cefàlica**

Sílvia Martin Santos



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



**VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES,
TÈCNiques, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES
AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÉS DE LA
DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA**

**Memòria de tesi doctoral presentada per Sílvia Martin Santos per a optar al
grau de doctora per la Universitat de Barcelona**

Dirigida per:

**Dr. Juli Busquets Barenys, Professor Associat Mèdic. Departament Ciències
Clíniques. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.
Universitat de Barcelona.**

Servei Cirurgia General i Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge

**Dr. Juan Fabregat Prous, Professor Associat Mèdic. Departament Ciències
Clíniques. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.
Universitat de Barcelona**

Servei Cirurgia General i Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge

**Tutor: Dr. Emilio Ramos Rubio, Professor Titular Departament Ciències
Clíniques. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.
Universitat de Barcelona**

Servei Cirurgia General i Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge

**Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut**

Octubre 2022

JULI BUSQUETS BARENYS, Director de Tesi. Professor associat de Malalties de l'Àpares Digestiu, Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), c. Casanova, 143, 08036 Barcelona, Spain.

JUAN FABREGAT PROUS, Director de Tesi. Professor associat de Malalties de l'Àpares Digestiu, Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), c. Casanova, 143, 08036 Barcelona, Spain.

EMILIO RAMOS RUBIO, Tutor de Tesi. Professor Titular de Malalties de l'Àpares Digestiu, Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), c. Casanova, 143, 08036 Barcelona, Spain.

CERTIFIQUEN:

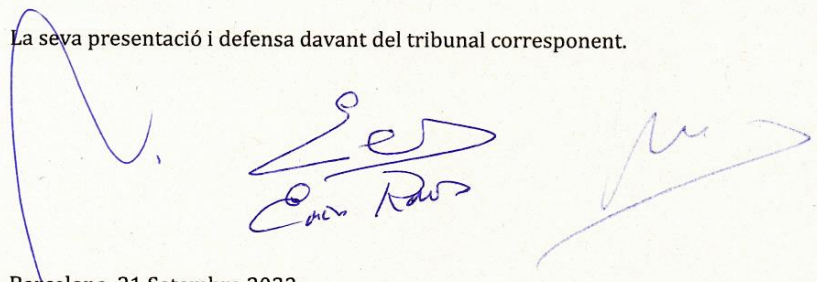
Que la tesi doctoral "VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNiques, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA", presentada per Silvia Martin, ha estat realitzada sota la seva direcció.

I després de valorar el treball realitzat per l'aspirant al Títol de Doctor,

AUTORITZEN:

La seva presentació i defensa davant del tribunal corresponent.

Barcelona, 21 Setembre 2022



Agraïments

Gràcies als meus pares pel seu esforç i sacrificis que m'han permès arribar a ser la professional i persona que sóc avui dia. Gràcies a Alba per ser el meu suport sempre. Gràcies a Gastón per estimar-me plenament.

Gràcies al Dr. Juli Busquets, director de tesi, mestre i amic. Gràcies al Dr. Joan Fabregat per despertar el meu interès per la cirurgia digestiva. Gràcies a la Dra. Núria Peláez per l'aprenentatge professional i pel tracte personal. Gràcies al Dr. Lluís Secanella per la seva disponibilitat a ajudar sempre. Gràcies als quatre per la vostra generositat professional que ha fet possible la realització d'aquesta tesi.

Agraeixo al Dr. Emilio Ramos la seva implicació en la meva formació i al Dr. Sebastià Videla la seva implicació en el nostre projecte.

Gràcies a tots els companys de l'Hospital Universitari de Bellvitge que van col·laborar en la realització dels estudis que formen la tesi.

Agraeixo al Dr. Albert Sueiras i al Dr. Josep Vallet la seva confiança en mi per formar part del seu equip. Als cirurgians de l'equip de l'Hospital de Viladecans, gràcies pel que aprenc de vosaltres. Agraeixo a tots els meus companys de l'Hospital de Viladecans sentir-me a casa cada dia.

INDEX

Agraïments	3
1. Glossari d'acrònims	9
2. Enumeració dels articles que componen la tesi	11
3. Resum	13
4. Introducció	17
4.1 Introducció a l'anatomia i fisiologia del pàncrees	17
4.2 Patologia quirúrgica del pàncrees	19
4.3. Historia de la cirurgia pancreàtica: la duodenopancreatectomia cefàlica	24
4.4 . Complicacions relacionades amb la cirurgia de pàncrees	27
4.4.1. Buidament gàstric lent	28
4.4.2. Fístula pancreàtica.....	33
4.4.3 Hemorràgia post-pancreatectomia.....	36
4.5. Justificació de la tesi.....	38
4.6. Article de revisió	40
WHICH IS THE BEST OPTION?: AN UPDATED REVIEW OF THE MOST WIDELY USED TECHNICAL VARIATIONS IN ENTERO-ENTERIC ANASTOMOSIS TO MINIMISE DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCREATODUODENECTOMY.	40
4.7. Article Original.....	48
ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO LENTO TRAS LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA.....	48
5. Hipòtesis.....	67
6. Objectius.....	69
7. Material i mètodes i resultats.....	71
Estudi 1: Delayed gastric emptying after classical Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized clinical trial (QUANUPAD) Langenbeck's Archives of Surgery 2022	71
Estudi 2: Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial) BJS 2019 ..	85
8. Discussió.....	95
8.1.Limitacions	106
8.2. Treballs futurs de la línia de investigació	107
9. Conclusions	109
10. Bibliografia	111
11. Annexes	129
DOCUMENTACIÓ: DECLARACIONS DE CÒDIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES	129

INDEX DE TAULES

Taula 1: Exploracions complementàries per al diagnòstic del càncer de pàncrees	21
Taula 2: Definició buidament gàstric lent (ISGPS)	28
Taula 3: Classificació buidament gàstric lent (ISGPS)	29

INDEX DE FIGURES

Figura 1: Magnitud de la resecció gastroduodenal	96
Figura 2: Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica i reconstrucció Billroth I (figura original)	98
Figura 3: Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica i pancreaticogastrostomia i amb gastroenteroanastomosi en Billroth I (figura original).	100
Figura 4: Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica i reconstrucció en Y de Roux (figura original)	101

1. Glossari d'acrònims

Duodenopancreatectomia cefàlica (DPC)

Duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica (PPPD)

Duodenopancreatectomia amb preservació gàstrica (SSPPD)

Buidament gàstric lent (BGL)

International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)

Fístula pancreàtica (FP)

Grup Internacional per a l'Estudi de la Fístula Pancreàtica (ISGPF)

Hemorràgia post-pancreatectomia (HPP)

2. Enumeració dels articles que componen la tesi

Tesi en format de compendi d'articles. La tesi consta de 5 objectius i dos articles:

Estudi 1:

Autors (per ordre de firma)	J. Busquets, S. Martín* , Ll. Secanella, M. Sorribas, N. Cornellà, J. Altet, N. Peláez, M. Bajen, T. Carnaval, S. Videla, J. Fabregat		
Títol	Delayed gastric emptying after classical Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized clinical trial (QUANUPAD)		
Any	2022		
Clau	Article		
Revista (títol, volum, pàgina inicial-final)	Langenbecks Arch Surg;407(6):2247-2258		
DOI	10.1007/s00423-022-02583-9		
Factor d'Impacte	2.895 (2021)		
Quartil y categoria JCR SCIE/SSCI:	Q2 (82/211)* Surgery	Quartil y categoria SJR:	Q1* Surgery

* Any: 2021

Estudi 2:

Autors (per ordre de firma)	J. Busquets , S. Martín , J. Fabregat, L. Secanella, N. Pelaez, E. Ramos
Títol	Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial)
Any	2019
Clau	Article
Revista (títol, volum, pàgina inicial-final)	British Journal of Surgery; 106: 46–54
DOI	10.1002/bjs.11023

Factor d'Impacte	6.939 (2021)		
Quartil y categoria JCR SCIE/SSCI:	Q1 (6/211)* Surgery	Quartil y categoria SJR:	Q1* Surgery

* Any: 2021

3. Resum

TÍTOL: VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNIQUES, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA

INTRODUCCIÓ:

La duodenopancreatectomia cefàlica és la tècnica d'elecció per al tractament dels tumors de cap de pàncrees i àrea periampul·lar. Una de les complicacions més freqüents és el buidament gàstric lent, que comporta una major estada hospitalària amb el conseqüent augment del cost i l'endarreriment de l'inici del tractament adjuvant amb les implicacions clíniques que suposa.

Al llarg dels anys, s'han descrit diverses modificacions en la tècnica quirúrgica per tal de disminuir la incidència d'aparició d'aquesta complicació, tant en la fase de resecció com en la fase de reconstrucció del trànsit. A més, s'han realitzat diversos estudis per poder establir altres factors que podrien predisposar a l'aparició de buidament gàstric lent, incloent factors biològics i metabòlics preoperatoris o d'evolució postoperatòria.

HIPÒTESI:

Les hipòtesis del treball han estat:

- ✓ La tècnica de Whipple clàssica amb antrectomia té menor incidència de buidament gàstric lent que la tècnica de duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.
- ✓ La reconstrucció del trànsit intestinal amb gastroenteroanastomosi en dues nanses en Y de Roux té una menor incidència de buidament gàstric lent que la reconstrucció clàssica amb una nansa en Billroth II.

OBJECTIUS:

L'objectiu principal de la tesi doctoral ha estat actualitzar l'evidència sobre la incidència de buidament gàstric lent relacionada amb les diferents modificacions de la tècnica quirúrgica i estudiar els factors implicats en l'aparició de buidament gàstric lent després de la duodenopancreatectomia cefàlica.

La realització de dos treballs (assaigs clínics aleatoritzats) ha permès comparar tècniques quirúrgiques en relació a la incidència d'aquesta complicació i els resultats globals postoperatoris. Aquests dos assajos clínics, que inclouen un ampli número de pacients, ens han permès ampliar els coneixements sobre altres factors implicats en l'aparició de la complicació. Així mateix, s'ha realitzat un estudi sobre la nostra experiència en aquesta complicació, valorant 390 pacients intervinguts, amb l'objectiu d'estudiar els factors pronòstics d'aparició d'aquesta complicació.

Per últim, l'àmplia revisió de la bibliografia relacionada amb aquesta complicació específica, ens ha permès publicar una revisió actualitzada de les diferents variacions en la tècnica quirúrgica i la seva implicació en l'aparició de buidament gàstric lent.

MÈTODES

El primer article de la tesi és un assaig clínic aleatoritzat unicèntric comparant els resultats postoperatoris de la intervenció clàssica de Whipple amb la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.

Es van incloure 84 pacients que es van aleatoritzar o al grup experimental: tècnica clàssica de Whipple amb antrectomia o a grup control en que el duodè es va dissecar i seccionar com a mínim 2 cm distal al pílor (duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica). La reconstrucció intestinal realitzada va ser en tots els casos amb una nansa jejunal per a l'anastomosi pancreàtica, biliar i gàstrica o duodenal segons el grup d'estudi. El maneig postoperatori va ser el mateix en ambdós grups.

El segon estudi és un assaig clínic aleatoritzat unicèntric no emmascarat que inclou 80 pacients. L'estudi compara la reconstrucció gastroentèrica en Y de Roux amb la reconstrucció gastroentèrica en Billroth II després de la duodenopancreatectomia cefàlica. Es van aleatoritzar 40 pacients per grup mitjançant una llista d'aleatorització simple 1:1 i apertura de sobres tancats.

En tots els pacients es va realitzar una resecció amb intenció curativa incloent la pancreaticoduodenectomia amb limfadenectomia estàndard i antrectomia. En el grup experimental es va realitzar una reconstrucció en Y de Roux, amb una nansa jejunal per a les anastomosis pancreàtica i biliar i una segona nansa independent per a l'anastomosi gastroentèrica. En el grup control la reconstrucció del trànsit es va realitzar amb una nansa jejunal per a les tres anastomosi en Billroth II.

El maneig postoperatori, incloent la pauta analgèsica i antiemètica, va ser el mateix per a ambdós grups.

PRINCIPALS RESULTATS

En el primer estudi aleatoritzat comparant la duodenopancreatectomia cefàlica amb antrectomia amb la duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica, no es va veure diferències entre els dos grups estudiats en relació a la incidència de buidament gàstric lent.

Respecte a les complicacions globals, es va observar que en el grup en que es va realitzar la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica (grup control) van sorgir diversos problemes en relació a la realització de la tècnica, el maneig de tumors de gran mida, la isquèmia duodenal i l'afectació de marges.

En el segon estudi en que es comparen dues tècniques en la reconstrucció del trànsit en la duodenopancreatectomia cefàlica, els resultats aporten evidència de que no hi ha diferències en relació a la incidència de buidament gàstric lent en comparar la reconstrucció amb nansa única en Billroth II amb la reconstrucció amb doble nansa en Y de Roux.

Respecte a les complicacions globals, tampoc es van trobar diferències entre ambdós grups d'estudi.

Respecte als factors relacionats amb el buidament gàstric lent es va evidenciar que la hipoalbuminèmia preoperatòria, inferior a 35 g/L, i la hiperbilirrubinèmia preoperatòria, superior a 200 µmol/L, es van associar a l'aparició de buidament gàstric lent.

CONCLUSIONS

- ✓ La incidència de buidament gàstric lent es similar entre la tècnica de Whipple clàssica i la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.
- ✓ La tècnica de Whipple clàssica amb antrectomia no comporta diferències en la incidència de complicacions postoperatòries, estada hospitalària ni mortalitat postoperatòria respecte a la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.
- ✓ La incidència de buidament gàstric lent es similar entre la reconstrucció en Y de Roux respecte a la reconstrucció en Billroth II de la gastroenteroanastomosi a la duodenopancreatectomia cefàlica.
- ✓ La reconstrucció en Y de Roux de la gastroenteroanastomosi a la duodenopancreatectomia cefàlica amb antrectomia no comporta diferències en la incidència de complicacions postoperatòries, estada hospitalària ni mortalitat postoperatòria respecte a la reconstrucció en Billroth II.
- ✓ La hipoalbuminèmia (albúmina preoperatòria inferior a 35 g/L) s'associa a buidament gàstric lent en els pacients sotmesos a duodenopancreatectomia cefàlica.
- ✓ La hiperbilirrubinèmia (bilirubina preoperatòria superior a 200 µmol/L) s'associa a buidament gàstric lent en els pacients sotmesos a duodenopancreatectomia cefàlica.

4. Introducció

4.1 Introducció a l'anatomia i fisiologia del pàncrees

Anatomia del pàncrees

El pàncrees és un òrgan sòlid d'aspecte lobulat, coloració groguenca, pla i de consistència tova. Les seves mesures son uns 15-25 cm d'eix major transversal, entre 2 i 9 cm en sentit crani-caudal i té un gruix d'uns 2-3 cm. Situat al retroperitoneu, s'estén entre el duodè a nivell de la segona vèrtebra lumbar i l'hili esplènic a nivell de la dotze vèrtebra toràcica. De dreta a esquerra, les parts del pàncrees son el cap, que es troba emmarcat pel duodè, al qual es troba íntimament adherit (donat el seu origen embriològic, ja que el pàncrees depèn embriològicament del endoderm del duodè primitiu). La part més caudal del cap s'anomena procés uncinat. La resta de parts del pàncrees són el cos i la cua. El límit esquerre del cap del pàncrees és el istme, porció parenquimatososa estreta situada junt als vasos mesentèrics superiors. El procés uncinat depèn del límit inferior del istme i passa darrere dels vasos mesentèrics, amb els que es relaciona íntimament. El conducte pancreàtic principal o de Wirsung i el conducte pancreàtic accessori o de Santorini s'encarreguen del transport de la secreció exocrina del pàncrees fins al duodè.

La vascularització del bloc duodenopancreàtic depèn de les artèries pancreàtic-duodenals superior i inferior. La resta de la glàndula es nodreix gràcies a les branques de les artèries esplènica i mesentèrica superior. El drenatge venós del pàncrees depèn de la vena porta (venes pancreàtic-duodenals a la vena mesentèrica inferior i vena esplènica). Els ganglis limfàtics regionals són els ganglis peripancreàtics, de l'artèria hepàtica, del tronc celíac i de l'hili esplènic. La innervació es divideix entre nervi vague per la funció exocrina i els nervis esplànquics que controlen el dolor.

Fisiologia del pàncrees

El pàncrees és una glàndula mixta amb funció exocrina (80-85% del teixit pancreàtic) i funció endocrina (2% del teixit pancreàtic). Ambdós teixits s'agrupen formant lòbuls separats per septes de teixit conjuntiu que conté vasos sanguinis, limfàtics i nervis (constitueix un 10-15% del teixit pancreàtic). Els acins pancreàtics secreten els enzims digestius al duodè i els illots de Langerhans contenen les cèl·lules endocrines pancreàtiques, responsables de la secreció hormonal. Així, les cèl·lules beta secreten insulina i amitriptilina, les cèl·lules alfa són les responsables de la secreció de glucagó, les cèl·lules delta s'encarreguen de la somatostatina i per últim les cèl·lules PP secreten polipèptid pancreàtic.

En relació a la funció exocrina del pàncrees, les cèl·lules centracinars i ductals són les responsables de la secreció hidroelectrolítica, estimulades per la secretina. Les cèl·lules acinars s'encarreguen de la síntesis i secreció d'enzims i proenzims indispensables per a la digestió dels principis immediats, amb funció proteolítica, lipolítica, glucolítica i nucleolítica, La seva secreció es regula mitjançant estímuls hormonals i nerviosos provocats pels aliments i segons les fases de secreció pancreàtica. Així, en la fase cefàlica el principal estímul és a través de la via vagal, en la fase gàstrica l'estímul és un mecanisme colinèrgic per distensió gàstrica i, en menor mesura, per la secreció de gastrina. Per últim, la fase intestinal, en la que es produeix el major flux de secreció pancreàtica exocrina, la regulació de la secreció d'enzims dependrà de la quantitat i tipus de principis actius que arriben al duodè, de la concentració de sals biliars, de la secreció àcida provinent de l'estómac i de la concentració dels enzims pancreàtics presents a la llum intestinal. Per últim, l'alliberament de colecistoquinina duodenal és responsable de més del 50% de la secreció pancreàtica enzimàtica postprandial.

4.2 Patologia quirúrgica del pàncrees

Les indicacions més freqüents de la duodenopancreatectomia cefàlica (DPC) són els tumors periampul·lars i la patologia inflamatòria intractable. El càncer de pàncrees, o adenocarcinoma ductal de pàncrees, és el tumor periampul·lar més freqüent. Altres tumors d'aquesta localització són l'adenocarcinoma d'ampul·la, el colangiocarcinoma distal i l'adenocarcinoma de duodè. Altres lesions que també són tributàries d'aquesta tècnica són els tumors quístics de cap pancreàtic, entre ells la neoplàsia ductal pancreàtica mucinosa, la neoplàsia quística mucinosa i d'altres lesions quístiques més infreqüents.

La DPC es pot utilitzar per la resecció de patologia tumoral del retroperitoneu amb afectació per contigüitat al teixit pancreàtic cefàlic i per al tractament de tumoracions pancreàtiques més infreqüents com les metàstasi de tumors al teixit pancreàtic. Les dues indicacions més rellevants de la DPC son el càncer de pàncrees i la pancreatitis crònica.

Càncer de pàncrees

L'adenocarcinoma ductal de pàncrees representa, aproximadament, el 90% de les neoplàsies pancreàtiques que es diagnostiquen i és la indicació més freqüent de DPC. Ara bé, només un 10-15% es diagnostiquen en estadis I i II clarament resecables (*pancreas @ seer.cancer.gov*). La cirurgia és l'únic tractament curatiu del que es disposa en el moment actual.

Epidemiologia i factors pronòstics del càncer de pàncrees

El 2017 es van estimar uns 53670 cassos nous de càncer de pàncrees (el 3,2% de tots els càncers), representat el 7,2% de la mortalitat del càncer a tot el món. A Europa, el càncer de pàncrees és el setè més freqüent i és la cinquena causa més important de mort per càncer (*Globocan*) (1). La seva incidència augmenta a partir dels 45 anys, en el 80% dels casos es produeix en edats compreses entre els 60-80 anys (1), és més freqüent en homes (ratio home:dona 1,3:1) i en la raça negra. La supervivència als 5 anys dels pacients diagnosticats d'adenocarcinoma ductal de pàncrees és inferior als 6% (*Globocan*). La taxa de mortalitat del càncer de pàncrees és alta, principalment perquè la majoria de pacients (>50%) presenten

malaltia metastàtica en el moment del diagnòstic (1). Els factors que s'associen a un millor pronòstic són una mida tumoral inferior a 3 cm, l'absència d'invasió ganglionar i perineural, els marges de resecció lliures de neoplàsia i l'alta diferenciació tumoral(2).

L'etiologia de l'adenocarcinoma de pàncrees no està clara, però s'han descrit varis factors de risc. Entre ells, el tabac és el més ben conegut. El risc de patir càncer de pàncrees en els fumadors és 2-3 vegades més alt que en els pacients no fumadors.

El baix consum de fruites i verdures, el consum calòric elevat, la obesitat i l'activitat física reduïda han estat relacionats amb més risc de càncer de pàncrees.

Diversos estudis epidemiològics han demostrat una clara associació entre l'existència de diabetis de llarga evolució i el desenvolupament d'un adenocarcinoma ductal de pàncrees amb un risc relatiu d'un 2,1 respecte als pacients no diabètics(3). La pancreatitis crònica no hereditària augmenta aproximadament un 15-25% el risc d'adenocarcinoma ductal de pàncrees, independentment de la causa de pancreatitis crònica. El risc augmenta fins a un 70% en la pancreatitis hereditària amb mutacions a PRSS1 o amb altres pancreatitis de base genètica. Els malalts amb una neoplàsia mucinosa papil·lar intraductal tenen un risc elevat de desenvolupar càncer de pàncrees.

El càncer de pàncrees pot aparèixer en context de càncer de pàncrees familiar, i càncer de pàncrees hereditari. Per últim, la Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Lynch, mutacions en els gens BRCA1 o BRCA2, el melanoma maligne familiar o la fibrosi quística associen major risc de patir càncer de pàncrees. Un altre dels factors hereditaris que condiciona el risc de desenvolupar càncer de pàncrees és el grup ABO. Segons dos estudis independents de cohorts els individus amb grup A, B i AB0 tenen un major risc d'adenocarcinoma ductal de pàncrees que els individus del grup 0 (4).

Clínica i diagnòstic del càncer de pàncrees

Els símptomes més habituals són la icterícia (lesions de cap de pàncrees), el dolor i la pèrdua de pes. L'anorèxia és característica i es dona en més d'un 80% dels pacients. En un 3.5% dels casos, serà asimptomàtic i es diagnosticarà com a trobada casual a prova d'imatge.

Taula 1: Exploracions complementàries per al diagnòstic del càncer de pàncrees:

CA 19-9	Resposta terapèutica Recurrència després del tractament
Ecografia d'abdomen	Tumors majors de 2 cm Dilatació via biliar i conducte de Wirsung Metàstasi hepàtiques
Tomografia computeritzada multicorona amb contrast endovenós	Tècnica d'elecció (diagnòstic i estadificació)
Ecoendoscòpia	Diagnòstic lesions 2-3 mm Biòpsia
Ressonància magnètica nuclear	Valoració òptima del parènquima i conductes pancreàtics i colèdoc. Al·lèrgia al contrast iodat
Colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica	Procediments intervencionistes
Tomografia per emissió de positrons	Malaltia extrapancreàtica

***Taula original.**

Estadificació del càncer de pàncrees

L'estadificació clínica actual diferencia el càncer de pàncrees en tres tipus després d'haver realitzat l'estudi d'extensió (Taula 1): resecable, borderline resecable i irresecable. L'estadificació pTNM és útil en el maneig oncològic i de cara al pronòstic.

El **càncer de pàncrees resecable** es defineix com una lesió sense afectació a distància (fetge, peritoneu, pulmó), ni afectació venosa extensa ni arterial. El tractament indicat en aquest tipus de pacients serà la cirurgia. Alguns grups amb molta experiència en reseccions vasculars inclourien en aquest apartat pacients amb afectació venosa donats els bons resultats en la cirurgia d'inici (contacte menor amb la vena mesentèrica superior, sense oclusió de la mateixa).

El **càncer de pàncrees *borderline* resecable** es defineix com aquell en que hi ha lesió amb afectació vascular per tomografia, ja sigui per contacte amb l'artèria mesentèrica superior (menor de 180°) o per infiltració venosa clara del tronc mesentèrico-portal. També es consideraran com a *borderline* resecable aquells pacients amb lesions resecables però amb una biologia tumoral suposadament agressiva, amb un CA 19-9 elevat (major de 500UI/ml) i per presència d'adenopatia regional sospitosa, confirmada per biòpsia o tomografia per emissió de positrons positiva. Aquells malalts amb *Performance Status* igual a 2 també s'inclouen dins d'aquest grup donat que podrien beneficiar-se d'un període de tractament integral amb drenatge biliar, nutrició i nova estadificació.

El **càncer de pàncrees irreseccable** serà aquella lesió amb afectació molt severa dels vasos mesentèrics (envolcallament de l'artèria i vena mesentèrica superiors) definit com a càncer de pàncrees localment avançat, o bé pacients amb afectació a distància (metàstasi hepàtiques, pulmonars o carcinomatosi peritoneal).

Pancreatitis crònica

La pancreatitis crònica és una malaltia inflamatòria definida com una síndrome fibro-inflamatòria patològica del pàncrees amb factors que la predisposen; tant genètics, ambientals i individuals; que fan desenvolupar una resposta patològica persistent al dany parenquimatós o a l'estrès(5), amb evolució a atrofia pancreàtica, fibrosi, dolor, disrupció o estenosi ductals, calcificacions pancreàtiques, disfunció pancreàtica exocrina i endocrina i displàsia. El dolor és el símptoma principal de la pancreatitis crònica i la seva reducció és la diana més important del tractament donat que és el factor que més influència té en la qualitat de vida del pacient (6). Els canvis en l'estil de vida i el tractament mèdic són el primer esglaió del tractament però sovint és insuficient i cal realitzar tractament invasiu amb tècniques endoscòpiques o quirúrgiques per tal de disminuir la pressió ductal resolent la obstrucció o ressecant la massa inflamatòria pancreàtica. L'any 2020 es publiquen les guies de consens internacional per al tractament quirúrgic de la pancreatitis crònica(7). En relació a les indicacions de la cirurgia en la pancreatitis crònica, el dolor intractable és la indicació més freqüent. Altres indicacions són la sospita de neoplàsia i les complicacions locals d'altres òrgans

com l'estenosi duodenal o de colèdoc, pseudoaneurisma de grans vasos, pseudoquist pancreàtic gran o fístula pancreàtica interna.

En relació al moment de la cirurgia, en la pràctica habitual la cirurgia es realitza després de tractament mèdic durant temps i de varis tractaments endoscòpics. No obstant, s'ha evidenciat que el retard en el tractament quirúrgic amb tractaments perllongats amb opioides provoca dependència al fàrmac i dolor neuropàtic, amb la conseqüent dificultat per al tractament d'aquest dolor (8). Es considera que la cirurgia en una fase precoç de la malaltia aconsegueix millor tractament del dolor i millora la qualitat de vida del pacient que la cirurgia en fase més evolucionada de la malaltia. A més, el risc de desenvolupar insuficiència pancreàtica exocrina és menor si es realitza una cirurgia precoç i amb les cirurgies derivatives que no pas amb la cirurgia resectiva.

Centrant-nos en la tècnica quirúrgica a realitzar, en general, en els pacients amb una massa inflamatòria al cap del pàncrees la més indicada serà una tècnica combinada amb drenatge i resecció (tècnica de Frey, Beger i Berne)(9-12). Aquestes intervencions han demostrat ser discretament superiors a la DPC en relació a les complicacions postoperatòries amb similars resultats en el maneig de dolor. Depenent de l'experiència en cirurgia pancreàtica de cada cirurgià, la DPC o les tècniques de preservació de parènquima seran les tècniques d'elecció davant la fallida del tractament mèdic i endoscòpic i en el cas de lesió quística amb sospita de malignitat.(7)

4.3. Historia de la cirugía pancreática: la duodenopancreatectomía cefálica

La cirugía pancreática s'inicia l'any 1882, moment en que es va realitzar la primera resecció distal de pàncrees per part de Friedrich Trendelenburg. La primera DPC va ser realitzada a la ciutat d'Ímola a Itàlia l'any 1898 per Alessandro Codivilla. El mateix any, a Baltimore, William Steward Halsted va realitzar la primera resecció d'un ampul·loma. L'any 1909 a Berlin es va realitzar la primera DPC amb supervivència postoperatòria, realitzada per Kaush (13). Posteriorment, l'any 1935 Whipple descriu una exèresis en dos temps, realitzant les vies de derivació abans de la exèresis del bloc duodenopancreàtic (14) i cinc anys més tard, al març de 1940, va realitzar i publicar el seu primer cas d'extirpació de cap de pàncrees i duodè en un sol temps (15) i l'anastomosi del ducte pancreàtic a la nansa jejunal.

Entre ambdues publicacions de Whipple, altres autors publiquen la realització de DPC en dos temps per càncer de pàncrees (Viktor Orator l'any 1936 a Àustria i Alexander Brunschwig l'any 1937 a Chicago)(16).

L'any 1942 Eugene Rockey va realitzar la primera duodenopancreatectomia total(17), posteriorment Priestley va realitzar-ne una amb supervivència per un insulinoma(18) i l'any 1944 Fallis i Szilagyi(19) van realitzar una pancreatectomia total per adenocarcinoma(20).

L'any 1944 Keneth Watson va descriure la preservació pilòrica, amb una resecció similar al procediment en dos temps de Whipple amb una duodenojejunosomia termino-terminal enlloc de la gastrojejunosomia.(21) No obstant, el procediment de Whipple va ser la tècnica de resecció estàndard dels tumors de cap de pàncrees fins que Traverso i Longmire van reintroduir l'any 1978 el concepte de la preservació pilòrica amb duodenojejunosomia termino-lateral, amb l'objectiu de reduir la incidència del síndrome post-gastrectomia i la ulceració marginal.(22)

A diferència dels avenços aconseguits durant els anys 30 i 40, en els següents trenta anys va haver una dificultat per a millorar la tècnica de Whipple amb una mortalitat publicada entre el 20 i el 40%, una morbiditat entre el 40 i el 60 % i una taxa de supervivència a cinc anys per al càncer de pàncrees menor del 5%. (23,24) De fet, entre els anys 60 i 70, l'excessiva mortalitat i la manca de supervivència a

llarg termini va posar en dubte la utilitat de la DPC i es va plantejar únicament el bypass pal·liatiu amb milloria en la qualitat de vida i augment de la supervivència(25,26). No va ser fins als anys 80 que els resultats després de la DPC en el càncer de pàncrees van començar a millorar gràcies a la centralització dels procediments en hospitals de gran volum amb cirurgians especialitzats en la cirurgia pancreàtica, aconseguint taxes de mortalitat inferiors al 5%(27-30). El primer exemple del benefici de la centralització de la cirurgia pancreàtica va ser el Johns Hopkins amb el lideratge de John L. Cameron que alhora que va augmentar el nombre de casos va aconseguir disminuir la mortalitat (31). En aquest centre, entre el 1970 i el 2006, es van realitzar 1423 DPCs successives per càncer de pàncrees, el 80 % de les quals van ser realitzades per 3 cirurgians i el 93% per 11 cirurgians. En aquest període, els casos van augmentar a més de 120 casos per any i la mortalitat va disminuir del 30% al 1%. (32)

Duodenopancreatectomia cefàlica: descripció de la tècnica quirúrgica

La DPC o intervenció clàssica de Whipple consisteix en l'exèresi en bloc del cap de pàncrees, antre gàstric i pílor, duodè fins a primera porció jejunal, vesícula biliar i colèdoc distal. Després de la fase de resecció, la fase de reconstrucció de trànsit digestiu consisteix en la realització de tres anastomosi: romanent pancreàtic a una nansa de jejú o a l'estómac, una hepatico-jejunostomia i una gastro-jejunostomia.

Duodenopancreatectomia cefàlica: modificacions tècniques

Modificacions en la fase de resecció:

En la primera variant tècnica descrita es preserva l'antre gàstric i el pílor (l'anomenada **duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica** (PPPD) o intervenció de Traverso-Longmire), amb la consegüent realització de duodeno-jejunostomia enlloc d'anastomosi gastro-jejunal.

En la **duodenopancreatectomia amb resecció de l'anell pilòric** o **duodenopancreatectomia amb preservació gàstrica** (SSPPD) es preserven les arcades vasculars a ambdues curvatures per tal de mantenir la perfusió distal de l'estómac per arcades gastroepiloica i artèria gàstrica esquerra(33,34). D'acord amb la descripció tècnica, es secciona l'estómac 2-3 cm proximal al pílor, preservant més porció gàstrica que en la DPC clàssica (35,36).

Modificacions en la fase de reconstrucció:

Una de les modificacions descrites és la reconstrucció del trànsit en Billroth I enlloc de Billroth II. En la reconstrucció en Billroth I, es realitza l'anastomosi gàstro-jejunal termino-terminal.

La **enteroenterostomia de Braun** és una tècnica en la que s'afegeix a la reconstrucció en Billroth II una sutura que uneix la nansa jejunal (jejuno-jejunostomia de Braun), habitualment després de la gastro-jejunostomia.

La **pancreaticojejunostomia en Y de Roux** és un recurs tècnic que es basa en la confecció d'una nansa desfuncionalitzada en Y de Roux i s'ha utilitzat per aïllar la sutura pancreaticojejunal de la resta d'anastomosis.

Per últim, en la **gastroenteroanastomosi en Y de Roux**, la reconstrucció del trànsit es realitza utilitzant dues nanses de jejú, una per a l'anastomosi biliar i pancreàtica i una nansa independent per l'anastomosi gastroentèrica.

4.4. Complicacions relacionades amb la cirurgia de pàncrees

Malgrat les millores i avenços en la tècnica quirúrgica i cures postoperatòries, la DPC segueix sent una tècnica amb una elevada morbiditat. La mortalitat de la tècnica ha disminuït fins a ser inferior al 5%. No obstant, la morbiditat es situa entre el 30-60%(37). Les causes de que la morbiditat no hagi disminuït podrien ser el fet que la indicació de DPC s'ha ampliat incloent malalties d'alt risc com tumoracions quístiques i tumors neuroendocrins, l'increment de pacients intervinguts per adenocarcinoma de pàncrees que han rebut tractament neoadjuvant i en els que es realitzen tècniques complexes com resecció vascular, que podrien augmentar el risc de morbiditat postoperatòria (38).

Al nostre àmbit, l'any 2010, el grup de cirurgia hepato-bilio-pancreàtica de l'Hospital Universitari de Bellvitge (39) publica els resultats postoperatoris en una sèrie de 204 pacients intervinguts entre l'any 1991-2007. En la seva sèrie, la incidència de morbiditat postoperatòria global va ser del 45%.

Un estudi multicèntric recent publicat a la revista *Annals of Surgery* analitza els resultats dels pacients intervinguts entre l'any 2012 i 2015 a 23 centres internacionals experts en cirurgia pancreàtica(40). Aquest estudi busca trobar els millors resultats possibles en un grup de pacients de baix risc. A partir d'aquests, es generen els valors de referència per a comparar entre diferents grups i pacients amb diferents característiques, utilitzant el concepte de *Benchmarking*.(40) En aquest treball es va determinar una cohort de pacients de diferents centres experts en cirurgia pancreàtica per tal de definir, segons els resultats en aquest grup, quina serà la millor pràctica en cirurgia pancreàtica (valor de referència). Es tracta de pacients amb baix risc preoperatori definits mitjançant uns criteris d'inclusió clars. Per cada indicador de resultat, es va definir un punt de tall de *benchmarking* que indicava el millor resultat possible. Inicialment es van analitzar els resultats en aquesta cohort per a després definir el valor de referència (*Benchmarking cutoff*) en diversos paràmetres: intraoperatoris, estada hospitalària o taxa de reingrés, morbimortalitat global o resultats oncològics.

Centrant-nos en la morbiditat postoperatòria, la mediana dels 23 centres va ser de 65.3% de pacients que van presentar com a mínim una complicació. La mediana de pacients que van presentar una complicació de grau I-II de Clavien-Dindo va ser de

53% dels pacients, un 19% dels pacients van presentar una complicació de grau Clavien-Dindo III o superior i un 2% dels pacients van presentar una complicació de grau IV de Clavien-Dindo. Les complicacions específiques de la DPC, i que es tracten amb més detall en el següent capítol, són el buidament gàstric lent, la fístula pancreàtica i l'hemorràgia post-pancreatectomia.

4.4.1. Buidament gàstric lent

Epidemiologia i definició

El buidament gàstric lent (BGL) segueix sent una complicació freqüent i amb implicacions en l'evolució clínica i costos econòmics relacionats entre d'altres amb l'augment de l'estada hospitalària o la taxa de reingrés (41–46)

El BGL va ser descrit inicialment per Warshaw a la seva publicació l'any 1985.(47) Prèviament a l'any 2007 no existia consens sobre la definició de BGL, cosa que provocava gran variabilitat en la definició del mateix i la impossibilitat de comparar resultats entre diferents sèries. L'any 2007 es publica el consens del grup internacional per a l'estudi de la cirurgia pancreàtica (*International Study Group for Pancreatic Surgery, ISGPS*) que defineix el BGL com la intolerància a la dieta el setè dia postoperatori o la necessitat de sonda nasogàstrica a partir del quart dia postoperatori (taula 2) (48). El grup de consens també estableix una classificació del BGL en tres graus segons la gravetat del mateix (taula 3).

Taula 2: Definició buidament gàstric lent (ISGPS)

Grau BGL	Necessitat de SNG	Intolerància a la dieta en el dia PO	Vòmits/distensió gàstrica	Ús de procinètics
A	4-7 dies o reinserció > 3r dia PO	7	+/-	+/-
B	8-14 dies o reinserció > 7è dia PO	14	+	+
C	>14 dies o reinserció > 14è dia PO	21	+	+

BGL= buidament gàstric lent; SNG=sonda nasogàstrica; PO=postoperatori.

Taula 2. Modificació de l'original. *International Study Group for Pancreatic Surgery, ISGPS*(48)

Taula 3: Classificació buidament gàstric lent (ISGPS)

BGL	Grau A	Grau B	Grau C
Condicció clínica / estat del pacient	Bona	Sovint bona/disconfort menor	Mala condició/malalt/disconfort important
Comorbiditats	No	Probablement si (fístula pancreàtica/abscess intrabdominal)	Probablement si (fístula pancreàtica/abscess intrabdominal)
Tractament específic	Probablement si (fàrmacs procinètics)	Si (fàrmacs procinètics/potencial reinserció de SNG)	Si (fàrmacs procinètics/reinserció de SNG)
Suport nutricional (enteral o parenteral)	Probablement si (retorn lent a la tolerància a sòlids)	Si (nutrició parenteral parcial)	Si (nutrició parenteral total o nutrició enteral via SNG, temps perllongat)
Proves diagnòstiques	No	Probablement si (endoscòpia, estudi TGI alt amb contrast, TC)	Si (endoscòpia, estudi TGI alt amb contrast, TC)
Tractament intervencionista	No	No	Probablement si (drenatge abscess, reintervenció)
Estada hospitalària perllongada	Probablement si	Si	Si
Retràs en el potencial tractament adjuvant	No	No	Si

BGL=buidament gàstric lent; SGN=sonda nasogàstrica; TGI=tracte gastrointestinal; TC=tomografia computeritzada.

Taula 3. Modificació de l'original. *International Study Group for Pancreatic Surgery, ISGPS(48)*

En el cas del BGL grau A no hi haurà repercussió en l'estat clínic del pacient, habitualment no s'associa a cap altra complicació postoperatòria, i no requerirà realització de proves diagnòstiques o tractament intervencionista. No obstant, si pot requerir fàrmacs procinètics i nutrició enteral o parenteral i l'inici tardà de la dieta pot comportar el retràs de l'alta amb un augment de l'estada hospitalària.

En el BGL grau B, en que la necessitat de sonda nasogàstrica es perllonga de 8 a 14 dies o en que la tolerància a la dieta s'enredereix fins al dia 14 postoperatori, el pacient segueix tenint bon estat general o amb cert desconfort menor però acostuma a associar-se a altres complicacions com fístula pancreàtica (FP) o abscess

intrabdominal, requerint fàrmacs procinètics, nutrició parenteral i estudis endoscòpics o proves d'imatge.

Per últim, el BGL grau C; en el que la necessitat de sondatge nasogàstric es perllonga a partir del 14è dia postoperatori amb intolerància a la dieta oral fins al 21è dia postoperatori hi haurà afectació de l'estat general del pacient, associant-se a altres complicacions, amb necessitat de fàrmacs i estudis complementaris. A més, el BGL grau C està definit per la necessitat de tractament intervencionista i fins i tot la reintervenció. No només s'associa a una estada hospitalària major sinó que el BGL grau C pot comportar un retràs en el tractament adjuvant del pacient i tenir per tant conseqüències negatives en els resultats oncològics a llarg termini.

La uniformitat de criteris ha permès comparar series amb els mateixos paràmetres. Després de l'aplicació d'aquest nou concepte, s'ha publicat una incidència entre el 13-42% de pacients després de la DPC.

Etiopatogènia del buidament gàstric lent

L'etiopatogènia d'aquesta complicació és multifactorial i encara en part desconeguda. S'han descrit causes de buidament gàstric lent en relació a la fisiologia gàstrica i duodenal, a detalls tècnics com el tipus de reconstrucció, a factors intrínsecs del pacient i també l'associació amb altres complicacions postoperatòries.

Fisiologia gastroduodenal i ús de fàrmacs

La desvascularització i denervació durant la cirurgia (48) s'ha descrit com a causa de buidament gàstric lent. L'atonía gàstrica després de resecció duodenal en resposta a la reducció dels nivells de motilina i el pilorospasme secundari a la vagotomia(49) podrien ser causa directa de buidament gàstric lent.

Per tal de disminuir la incidència de buidament gàstric lent s'han proposat varies estratègies terapèutiques a nivell farmacològic per a disminuir l'aparició d'aquesta complicació, com la utilització sistemàtica d'eritromicina, que podria augmentar la motilitat gàstrica mitjançant la seva unió als receptors de motilina(50). Varis estudis evidencien disminució de la taxa de buidament gàstric lent gràcies a l'administració preventiva de d'eritromicina (51,52). L'eritromicina no va demostrar utilitat en estudis preliminars, i no s'utilitza en la pràctica clínica actual.

L'ús profilàctic d'octeòtride va ser estudiat en un estudi aleatoritzat i prospectiu comparat amb un placebo sense obtenir benefici en la taxa de buidament gàstric lent (53).

El tractament del buidament gàstric lent és simptomàtic mitjançant la descompressió amb sonda nasogàstrica i la nutrició.

No hi ha consens en relació als beneficis de la nutrició enteral enfront la nutrició parenteral en la prevenció i maneig del buidament gàstric lent. Hi ha estudis que recolzen els efectes positius de la nutrició enteral en la prevenció i tractament del buidament gàstric lent (54,55) i altres no troben cap benefici (56,57). En relació al tipus de nutrició, s'ha publicat que la nutrició enteral contínua pot augmentar la incidència de buidament gàstric lent (56,57). Un estudi prospectiu aleatoritzat publica que la nutrició enteral cíclica enlloc de la nutrició enteral contínua és efectiva per a reduir la incidència de buidament gàstric lent(54). En l'actualitat, les pautes de nutrició postoperatòria es basen en la nutrició precoç via oral.

Detalls tècnics de la cirurgia

S'han descrit detalls tècnics que podrien influenciar i disminuir l'aparició de buidament gàstric lent.

Així, canvis en la magnitud de la resecció gastroduodenal com la realització d'una tècnica de Whipple estàndard o una pancreatectomia amb preservació pilòrica (58) estarien relacionades amb l'aparició de la complicació.

De la mateixa manera, modificacions en la fase de reconstrucció podrien també afectar a la incidència de buidament gàstric lent; com la reconstrucció gàstrica o duodenal antecòlica o retrocòlica (59), l'anastomosi mecànica o manual (60), el tipus de reconstrucció en Billroth I o Billroth II (61), la pancreatico-gastrostomia o pancreatico-jejunostomia(62):(63,64), la utilització de stent pancreàtic (65) o la realització d'una enteroenterostomia de Braun (66).

Diverses causes anatòmiques en relació a la reconstrucció s'han descrit com a causa de l'aparició de buidament gàstric lent. Així, s'ha relacionat una major incidència de buidament gàstric lent en la reconstrucció en Billroth I donada la proximitat de les sutures gàstrica, pancreàtica i biliar (61,67).

Un estudi aleatoritzat comparant reconstrucció antecòlica o retrocòlica després de duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica va demostrar que la

reconstrucció antecòlica disminuïa la incidència de BGL. Aquest estudi postulava que el pas retromesentèric de la nansa jejunal aferent podia causar congestió venosa i edema de budell, i retard en la recuperació de la peristalsi jejunal, causant BGL(68). A partir d'aquell moment, s'ha universalitzat aquesta modificació tècnica, demostrant-se per altres autors com a tècnica associada a menor BGL(69,70).

Factors intrínsecs dels pacients

S'han descrit característiques dels pacients que podrien relacionar-se amb l'aparició de BGL, com el sexe femení, la fallida cardíaca preoperatòria, la obesitat, la malaltia pulmonar o l'hàbit tabàquic (71,72). Altres factors intraoperatoris com la resecció portal, el temps operatori i la pèrdua sanguínia han estat valorats com a factors de risc malgrat que cap ha estat clarament demostrat(73,74).

Altres complicacions

Altres complicacions postoperatòries incloent FP, fístula biliar i abscess intrabdominal es consideren els factors més importants associats amb buidament gàstric lent(75-79). Les raons per les que altres complicacions postoperatòries podrien portar al desenvolupament de BGL no estan clares. S'ha suggerit que la gastroparesia i disritmies gàstriques, com a conseqüència de la inflamació local deguda a complicacions intrabdominals (75,76), podrien ser causa de buidament gàstric lent.

El fet que la inflamació dels teixits secundària a una complicació local pugui ser causa del desenvolupament de buidament gàstric lent, present en casos de FP, abscess intrabdominal i sèpsia postoperatòria (41-43,71,72,74,80), fa que alguns investigadors considerin que les estratègies per a disminuir el buidament gàstric lent estarien basades en la prevenció de la FP (46).

4.4.2. Fístula pancreàtica

Incidència i causes

La FP és una de les complicacions més freqüents després de la DPC (38). La incidència d'aquesta complicació es situa entre el 22 i el 26% (38). L'any 2017, el grup de Bassi publica una actualització de la definició i graus de FP del grup internacional per a l'estudi de la fístula pancreàtica (ISGPF) amb una incidència d'entre el 3-45% (81). En el nostre àmbit, vàrem evidenciar una incidència de FP del 10% (39). La pancreatectomia distal té una major incidència de FP (30%) (38). La major incidència d'aquesta complicació es dona en la pancreatectomia medial, amb una incidència del 20 al 60%, donat que es creen dos romanents pancreàtics amb dos punts potencials de FP.

Nombrosos articles evidencien que el risc de FP engloba factors endògens, preoperatoris i intraoperatoris; incloent l'edat, sexe, índex de massa corporal, diabetis mellitus, comorbiditats cardiovasculars, anatomopatologia de la malaltia, tractament neoadjuvant, ús d'anàlegs de somatostatina profilàctics, mida del ducte pancreàtic, textura del romanent pancreàtic, tècnica anastomòtica, ús de stent transanastomòtic, volum de pèrdua sanguínia intraoperatoria, temps quirúrgic i col·locació de drenatges de forma rutinària(37).

Definició i classificació de fístula pancreàtica

L'any 2005 el ISGPF va desenvolupar una definició i classificació de la FP (82). El grup estava format per 37 cirurgians pancreàtics de tots els continents i es va formar per tal d'arribar a una definició objectiva i universalment acceptada de la FP postoperatoria. Fins a aquell moment, existien 26 definicions de FP fent impossible una comparació de resultats entre cirurgians i centres.

La FP es definia fins a aquell moment com una comunicació anormal entre l'epiteli ductal del pàncrees i una altra superfície epitelial amb un fluid ric en enzims pancreàtics. Aquesta situació podia ser secundària tant a una fuita de l'anastomosi pancreatico-jejunal o bé originada per la superfície pancreàtica traumatitzada.

En l'article de consens publicat l'any 2005 es defineix la FP com qualsevol sortida de líquid a partir del tercer dia postoperatori amb un nivell d'amilasa superior a tres cops el nivell d'amilasa sèrica. A més, el grup va definir tres graus de FP (graus A, B o C) segons la gravetat de la complicació. L'any 2017, Bassi et al. publiquen

una revisió d'aquesta definició i classificació dels graus(81). Aquesta publicació està motivada pel fet que la incidència de la FP postoperatoria encara es situa entre el 3 i el 45% de les cirurgies pancreàtiques en centres d'alt volum (83–86), i que la FP segueix sent el principal determinant de la morbiditat i mortalitat en relació a la resecció pancreàtica i juga un paper principal en l'estada hospitalària i impacte econòmic(87–89).

Es va realitzar una revisió bibliogràfica per part del ISGPF per tal de fer una actualització dels graus de fístula pancreàtica (81), i es va observar en varis estudis que no hi havien diferències en l'evolució postoperatoria en els pacients amb fístula pancreàtica grau A i pacients sense fístula pancreàtica (90,91).

En l'actualització en la definició la FP segueix essent una comunicació anormal entre el sistema ductal pancreàtic i una altra superfície epitelial generant un fluid ric en enzims pancreàtics. Qualsevol volum mesurable d'aquest fluid en un drenatge a partir del tercer dia postoperatori amb un nivell d'amilasa tres vegades el límit d'amilasa en sèrum serà diagnòstic però a més, per a ser definit estrictament com a FP, aquesta troballa ha de ser clínicament rellevant. El grau B requereix un canvi en el maneig clínic previst. En aquest cas, els drenatges s'han de mantenir durant un període de temps perllongat (definit com a tres setmanes o 21 dies postoperatoris), o la necessitat de recol·locar els drenatges mitjançant tècniques percutànies o endoscòpiques per tal de drenar una col·lecció (92).

La necessitat de reintervenció, fallida d'òrgan (definida com a necessitat de intubació, hemodiàlisi o necessitat de inotrópics durant més de 24 hores) o la mort com a causa directa de la FP defineixen la FP grau C. Aquests tres escenaris es donen aproximadament en un terç dels pacients amb FP grau C i habitualment són intercurrents (93)

Factors de risc de fístula pancreàtica

Com s'ha comentat anteriorment, hi ha hagut varies investigacions sobre els factors de risc de FP. Aquests factors analitzats de forma aïllada poden no reflectir el risc individual de cada pacient, motiu pel qual varis autors han intentat desenvolupar escales de risc. L'escala més aplicada a la literatura per a valorar el risc individual de FP és la *Fístula Risk Score* (38). Aquesta escala és un sistema de predicció FP clínicament rellevant després de la DPC desenvolupada utilitzant un

anàlisi multivariant amb tots els factors coneguts, incloent 54 variables en total. Es van assignar valors quantitius a quatre factors de risc i mitjançant una escala senzilla de 0 a 10 permet establir quatre zones de risc (menyspreable, baix, moderat, alt). Gràcies al desenvolupament d'aquestes escales s'han establert guies per al maneig de drenatge basades en l'estratificació del risc (94,95)

Maneig de la fistula pancreàtica

Qualsevol desviació del curs postoperatori ha de fer sospitar una FP (88), que es confirmarà mitjançant l'aspecte i anàlisi del dèbit del drenatge. La realització d'una tomografia computeritzada o ecografia pot posar de manifest la presència de una col·lecció peripancreàtica i fins i tot la dehiscència de l'anastomosi pancreàtica (96).

El suport nutricional dels pacients amb FP mitjançant nutrició enteral ha demostrat ser més beneficiós que la nutrició parenteral total (97). Els anàlegs de somatostatina no es consideren tractament estàndard donat que no han demostrat beneficis respecte altres tractaments. El tractament amb antibiòtic empíric en cas de signes de infecció es basarà en les resistències i gèrmens més freqüents en l'àrea sanitària.

El drenatge percutani guiat per imatge de col·leccions peripancreàtiques secundàries a FP és la indicació més comú de radiologia intervencionista després de resecció pancreàtica(98), i es podrà realitzar sempre que el pacient estigui estable des del punt de vista hemodinàmic, amb coagulació correcta i amb una accés percutani segur. El tractament percutani s'ha demostrat efectiu en més del 85% dels pacients (99,100). També s'ha publicat l'ús cada cop més freqüent del drenatge endoscòpic guiat per ecografia com a mesura terapèutica (101,102).

En el cas de deteriorament clínic important malgrat tractament de suport intensiu, en col·leccions infectades no drenables de forma percutània o endoscòpica, en cas de sospita de peritonitis per perforació de víscera buida i en cas de necrosi del romanent es pot requerir reintervenció (103,104). Un altre cas de necessitat de reintervenció serà el control del sagnat en pacient amb pseudoaneurisma associat a FP que no sigui tractable mitjançant tècniques endovasculares, per fallida o contraindicació de la mateixa (105).

4.4.3 Hemorràgia post-pancreatectomia

Definició i classificació

L'hemorràgia post-pancreatectomia (HPP) és una complicació infreqüent però amb una taxa de mortalitat gens menyspreable. La incidència varia entre el 3-10% a la majoria de les sèries (106-112), amb una mortalitat entre el 11 i el 38% (105).

L'any 2007 el ISGPS publica una definició de la HPP basada en tres paràmetres (el moment, localització i gravetat del sagnat) (105).

Clínica

L'exteriorització hemàtica en la HPP pot ser a través de drenatges intrabdominals o sonda nasogàstrica o en forma d'hematèmesi o melena. Altres signes com la hipotensió, taquicàrdia o caiguda d'hemoglobina a l'analítica faran sospitar la complicació. En un 30-100% dels casos, es produirà un sagnat sentinella, un petit sagnat a través dels drenatges o sonda hores abans de l'hemorràgia massiva.

Etiopatogènia i tractament

Les causes de HPP precoç són problemes tècnics en relació a l'hemostàsia o bé secundàries a coagulopatia, i en cas de ser greus la reintervenció és el millor maneig, donat que la font de sagnat pot ser identificada i resolta, generalment amb bona evolució postoperatòria.

La HPP tardana és una complicació greu amb una mortalitat de fins el 41% en algunes sèries (57), amb un temps d'aparició inclús setmanes després de la cirurgia i sovint després de l'alta dels pacients (107-113). La patogènia és complexa, inclou trauma quirúrgic (incloent l'esqueletització dels vasos durant la limfadenectomia) i formació de pseudoaneurismes i pot associar-se a complicacions de la cirurgia com abscessos intrabdominals, erosió de vasos peripancreàtics en relació FP i ulceració de l'anastomosi (114,115). Pot estar precedida per un sagnat lleu i autolimitat en un terç dels casos(116) que serà indicació de tomografia computeritzada per a descartar lesions vasculars com pseudoaneurismes. També s'ha descrit la realització d'angiografia com a maneig inicial davant del sagnat sentinella (117).

A diferència de la HPP precoç, en un pacient amb hemorràgia tardana l'accés mitjançant cirurgia al vas sagnant pot ser difícil (118), especialment si hi ha una complicació associada, motiu pel qual els tractaments intervencionistes mitjançant angiografia i endoscòpia són la primera opció terapèutica en la HPP tardana en el pacient hemodinàmicament estable (107,108,113).

En cas de pacient hemodinàmicament inestable o amb complicació sèptica associada estarà indicada la cirurgia.

S'ha publicat una taxa de control del sagnat arterial mitjançant angiografia intervencionista en un 50-80% dels casos segons les sèries (108,117,119,120).

La fallida del tractament conservador (que pot aparèixer en un 36% dels pacients amb HPP tardana) implicarà una laparotomia urgent amb un risc elevat de mortalitat (121).

4.5. Justificació de la tesi

La doctoranda va cursar la llicenciatura de Medicina i Cirurgia a la Universitat de Barcelona, Facultat de Bellvitge. Al quart any de la carrera, va realitzar una rotació durant l'estiu amb l'equip de cirurgia pancreàtica de l'Hospital Universitari de Bellvitge. És en aquell moment quan sorgeix el seu interès per la cirurgia digestiva i especialment per la cirurgia pancreàtica.

El grup de cirurgia pancreàtica de l'Hospital Universitari de Bellvitge estava duent a terme en aquell moment un assaig clínic aleatoritzat per aportar respostes a una de les complicacions més freqüents de la DPC, el BGL, complicació amb implicacions clíniques i econòmiques importants.

Des d'aquell moment, la doctoranda es va vincular a l'equip i va participar activament en l'assaig clínic en curs, iniciant també un especial interès per la investigació clínica. De fet, els resultats d'aquest assaig clínic corresponen al primer estudi d'aquesta tesi doctoral.

Alhora de triar hospital per a la formació especialitzada, la doctoranda va triar l'Hospital Universitari de Bellvitge, on va iniciar la residència en Cirurgia General i de l'Àpares Digestiu.

Ja incorporada a l'hospital, i seguint el seu interès per la cirurgia pancreàtica va posar en marxa conjuntament amb l'equip del Dr. Fabregat el segon assaig clínic aleatoritzat d'aquesta tesi doctoral relacionat amb el BGL i com evitar la seva aparició. Ambdós estudis, relacionats amb modificacions de la tècnica quirúrgica per tal de disminuir la incidència de BGL, no només van proporcionar canvis per a millorar la pràctica clínica sinó que també van obrir noves hipòtesis sobre les causes del BGL i com evitar-lo, buscant altres factors intrínsecs dels pacients o relacionats amb l'evolució postoperatòria.

Per últim, arran de tota la informació recollida i la recerca bibliogràfica realitzada, la doctoranda ha publicat una revisió de les modificacions de la tècnica quirúrgica descrites i la seva relació amb l'aparició del BGL.

Continuant amb aquesta línia de recerca en la cirurgia pancreàtica relacionada amb el BGL, vam voler aprofundir més basant-nos en la literatura científica disponible a les bases de dades. Altres treballs de recerca han estat portats a terme els quals aportaran respostes sobre les causes biològiques preoperatòries i

complicacions de la cirurgia que s'associen a l'aparició de BGL. És important comentar que en el moment de tancar la memòria hi ha dos articles en revisió en revistes de revisió per parells. Fruit del treball d'aquests anys sorgeix la present tesi doctoral, com a compendi d'articles relacionats dins de la línia de recerca cirurgia pancreàtica i BGL.

4.6. Article de revisió

WHICH IS THE BEST OPTION?: AN UPDATED REVIEW OF THE MOST WIDELY USED TECHNICAL VARIATIONS IN ENTERO-ENTERIC ANASTOMOSIS TO MINIMISE DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCREATODUODENECTOMY.

S. Martín, J. Busquets, J. Fabregat. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.10.010> Reference: CIRENG 2803

Journal Pre-proof

WHICH IS THE BEST OPTION?: AN UPDATED REVIEW OF THE MOST WIDELY USED TECHNICAL VARIATIONS IN ENTERO-ENTERIC ANASTOMOSIS TO MINIMISE DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCREATODUODENECTOMY

S. Martín, J. Busquets, J. Fabregat

PII: S2173-5077(22)00385-4
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.10.010>
Reference: CIRENG 2803
To appear in: *Cirugía Española (English Edition)*
Received Date: 22 February 2022
Accepted Date: 8 August 2022



Please cite this article as: Martín S, Busquets J, Fabregat J, WHICH IS THE BEST OPTION?: AN UPDATED REVIEW OF THE MOST WIDELY USED TECHNICAL VARIATIONS IN ENTERO-ENTERIC ANASTOMOSIS TO MINIMISE DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCREATODUODENECTOMY, *Cirugía Española (English Edition)* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.10.010>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

WHICH IS THE BEST OPTION?: AN UPDATED REVIEW OF THE MOST WIDELY USED TECHNICAL VARIATIONS IN ENTERO-ENTERIC ANASTOMOSIS TO MINIMISE DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCREATODUODENECTOMY

¿CUAL ES LA MEJOR OPCIÓN?: UNA REVISIÓN ACTUALIZADA DE LAS VARIACIONES TÉCNICAS MÁS UTILIZADAS EN LA ANASTOMOSIS ENTÉRICA PARA MINIMIZAR EL VACIAMIENTO GÁSTRICO LENTO TRAS LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÁLICA.

S. Martín¹, J. Busquets², J. Fabregat²

¹Cirurgia General i Digestiva, Hospital Viladecans; ²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Bellvitge University Hospital, Research Group of Hepato-biliary and Pancreatic Diseases, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL, University of Barcelona L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.

Corresponding author:

Juli Busquets, ORCID 0000-0001-6685-3135

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, Research Group of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL, Barcelona University, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain

E-mail: jbusquets@bellvitgehospital.cat

Telephone: + 34 93 2602641

Partial pancreatoduodenectomy (PD) is the treatment of choice in pancreatic head tumours. Description of this technique includes antrectomy, although other variations have been proposed to save the pylorus, without clear advantages. The most widely used reconstruction in PD is Child reconstruction, in which the pancreatic-jejunal, hepatic-jejunal, and gastroenteric anastomoses are performed in a single loop with a Billroth II reconstruction. However, numerous modifications in the reconstruction of the tract to improve postoperative outcomes

have been described. So, surgeons may be confused as to which is the best option for our patients. We reviewed published studies of different technical options for gastric anastomosis, and their impact on delayed gastric emptying (DGE) (Table 1).

Classical Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

Whipple¹ described the technique of resecting the pancreatic head by removing the gastric cavity. Later, Traverso² published his variation to spare removal of the den and the pylorus. Some randomized controlled trials (RCTs) have shown that pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD) provides benefits compared to Whipple pancreatoduodenectomy, with better nutritional and endocrine recovery, and better postoperative quality of life. However, other studies showed increased DGE in patients undergoing pylorus preserving pancreatoduodenectomy. In recent decades, several RCTs and meta-analyses have found similar results for the two techniques. As may be seen, it remains unclear which of the two is better with respect to DGE. Furthermore, several RCTs have been published comparing pyloric ring preservation versus its resection, with contradictory conclusions. The latest meta-analyses, including 24 RCTs and 2526 patients, suggest that pyloric resection followed by Braun's omega was the best reconstruction in terms of DGE³.

Termo-terminal gastroenteric anastomoses (Billroth I)

In 1995, Ueno⁴ proposed reconstruction of the tract in a single loop starting with the termo-terminal gastric suture, in Billroth I, followed by pancreatic suture and, finally, biliary suture. In their article, they evaluated patients after PPPD and reconstruction with Billroth I with end-to-side duodenojejunostomy, and did not observe any cases of DGE. Subsequently, a study published by Goei⁵ in 2001 compared the incidence of DGE with Billroth I or Billroth II reconstruction after PPPD in 174 patients. In this retrospective study, a higher incidence of DGE after Billroth I reconstruction was found (76 % after Billroth I vs 32% after Billroth II ($p < 0.05$). To date, there is scarce evidence that Billroth I is a good option for entero-enteric anastomosis.

Braun omega enteroenterostomy

In 2015, Watanabe⁶ compared the incidence of DGE after adding a Braun enteroenterostomy (BEE) to the gastroenteric suture after PPPD. In his retrospective study including 185 patients, the group undergoing BEE had a lower incidence of DGE (4% of patients with BEE and 21% of those without BEE, $p < 0.01$). In fact, BEE was the only independent factor associated with DGE

in the multivariate analysis (OR 5.04, $p < 0.01$). To date, four RCT studies have been published in this regard. The two older ones argue for the use of Braun omega, with less alkaline reflux or less DGE^{7,8}. However, the two most recent studies show that Braun's omega showed a similar DGE^{9,10} (Table 1).

Ascension of the jejunal loop and relation of the gastric suture to the colon

As a technical detail, Park's group in Korea demonstrated in 2003 that the passage of the jejunal loop via the retro-mesenteric route was slower than the mesenteric passage of the jejunal loop¹¹. The authors suggested that the oedema of the jejunal loop at its retro-mesenteric passage could lead to worse gastric swelling. Recently, several groups have shown that antecolic gastroenteroanastomosis is useful in reducing DGE compared to retrocolic reconstruction, and it has become the technique used worldwide, either with gastric sparing or with antrectomy. The fact that antecolic reconstruction favours vertical positioning of the stomach may explain the improvement in stomach wall displacement. In the RCT published by Tani¹², 40 patients were randomized to either retrocolic or antecolic reconstruction of the duodenojejunosomy after PPPD. DGE occurred in 5% of patients with the antecolic route for duodenojejunosomy versus 50% with the retrocolic route ($P = 0.0014$), showing that antecolic reconstruction decreases postoperative morbidity and length of hospital stay by decreasing DGE.

Roux-en-Y gastroenteroanastomosis in partial pancreatoduodenectomy

Several authors have proposed performing a Roux-en-Y gastroenteroanastomosis with partial pancreatoduodenectomy to improve postoperative outcomes. In 2013 Shimoda¹³ published a randomised study comparing Roux-en-Y reconstruction with Billroth II reconstruction in 101 patients. The group demonstrated a higher rate of DGE and longer hospital stay in the Roux-en-Y group (5.7 vs 20.4%, $p = 0.028$ and 31.6 +/- 15 days vs 41.4 +/- 20.5 days, $p = 0.037$). Recently, our group also published a randomized study with 80 patients that failed to demonstrate differences between Billroth II and Roux-en-Y gastroenteroanastomosis¹⁴.

Minimally invasive pancreatoduodenectomy (MIPD)

Several studies indicate a lower DGE in MIPD compared to open pancreatoduodenectomy (OPD) with, however, some controversy. The Pisa group published a review of 96 robotic PDs in 2016, showing a DGE rate of 52.6%¹⁵. Later, Wang¹⁶ published a propensity-score study with 87 cases of robotic pancreaticoduodenectomy (RPD) and 87 cases of OPD, and less DGE was

noted in the RPD (3.4 vs 13.8, $p=0.015$). In a recent study¹⁷ including 304 RPD and 172 OPD, DGE was 3.5% in the RPD group and 13.6% in the OPD ($p< 0.001$). Finally, Oosten¹⁸ found RPD to be associated with a lower incidence of DGE (9.4%) compared to OPD (23.5%; $P = 0.006$).

The meta-analyses are also contradictory. So, De Rooij¹⁹ compared MIPD and OPD, showing that DGE occurred less frequently in MIPD (OR 0.6, 95%CI 0.5–0.8). Contradictorily, Peng²⁰ in 2017 analysed 5 studies without finding differences in terms of DGE (RR=0.52; 95%CI 0.26–1.04; $P=0.06$). Similarly, Podda²¹ compared robotic PD with laparotomic PD based on 18 studies involving 13,639 patients and found similar rates of DGE (16.8% vs 16.1%; OR 1.00, 95% CI 0.74–1.34; $P = 0.74$)(Table 1).

In conclusion, there remain many technical options for gastric reconstruction in pancreatoduodenectomy. Child's reconstruction is the most widespread technique, although patients continue to suffer from delayed gastric emptying. MIPD could provide better results with respect to the DGE.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the IDIBELL Foundation and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for the institutional support provided.



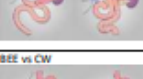

References



1. WHIPPLE AO, PARSONS WB, MULLINS CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg.* 1935. doi:10.1097/00000658-193510000-00023
2. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978.
3. Varghese C, Bhat S, Wang THH, O'Grady G, Pandanaboyana S. Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJS open.*

- 2021;5(3). doi:10.1093/bjsopen/zrab035
4. Ueno T, Tanaka A, Hamanaka Y, Tsurumi M, Suzuki T. A proposal mechanism of early delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 1995.
 5. Goei TH, Van Berge Henegouwen MI, Slooff MJH, Van Gulik TM, Gouma DJ, Eddes EH. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Influence of a Billroth I versus a Billroth II type of reconstruction on gastric emptying. *Dig Surg*. 2001. doi:10.1159/000050177
 6. Watanabe Y, Ohtsuka T, Kimura H, et al. Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: A retrospective review. *Am J Surg*. 2015. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.05.007
 7. Wang L, Su AP, Zhang Y, Yang M, Yue PJ, Tian B Le. Reduction of alkaline reflux gastritis and marginal ulcer by modified Braun enteroenterostomy in gastroenterologic reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2014;189(1):41-47. doi:10.1016/j.jss.2014.01.025
 8. Kakaei F, Beheshtirouy S, Nejatollahi SMR, et al. Effects of adding Braun jejunojejunostomy to standard Whipple procedure on reduction of afferent loop syndrome - a randomized clinical trial. *Can J Surg*. 2015;58(6):383-388. doi:10.1503/cjs.005215
 9. Hwang HK, Lee SH, Han DH, Choi SH, Kang CM, Lee WJ. Impact of Braun anastomosis on reducing delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(6):364-372. doi:10.1002/jhbp.349
 10. Fujieda H, Yokoyama Y, Hirata A, et al. Does Braun Anastomosis Have an Impact on the Incidence of Delayed Gastric Emptying and the Extent of Intra-gastric Bile Reflux Following Pancreatoduodenectomy?-A Randomized Controlled Study. *Dig Surg*. 2017;34(6):462-468. doi:10.1159/000455334
 11. Park YC, Kim SW, Jang JY, Ahn YJ, Park YH. Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2003. doi:10.1016/S1072-7515(03)00127-3
 12. Tani M, Terasawa H, Kawai M, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective, randomized,

- controlled trial. *Ann Surg.* 2006. doi:10.1097/01.sla.0000201479.84934.ca
13. Shimoda M, Kubota K, Katoh M, Kita J. Effect of Billroth II or Roux-en-Y reconstruction for the gastrojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled study. *Ann Surg.* 2013. doi:10.1097/SLA.0b013e31826c3f90
 14. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Pelaez N, Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *Br J Surg.* 2019. doi:10.1002/bjs.11023
 15. Napoli N, Kauffman EF, Costa F, et al. Delayed Gastric Emptying In Robot-Assisted Pancreaticoduodenectomy. *HBP.* 2016;18(51):e401-e402.
 16. Wang SE, Shyr BU, Chen SC, Shyr YM. Comparison between robotic and open pancreaticoduodenectomy with modified Blumgart pancreaticojejunostomy: A propensity score-matched study. *Surg (United States).* 2018;164(6):1162-1167. doi:10.1016/j.surg.2018.06.031
 17. Shyr BU, Shyr BS, Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Robotic and open pancreaticoduodenectomy: results from Taipei Veterans General Hospital in Taiwan. *Updates Surg.* 2021;73(3):939-946. doi:10.1007/s13304-020-00899-z
 18. Oosten AF Van, Ding D, Habib JR, et al. Perioperative Outcomes of Robotic Pancreaticoduodenectomy : a Propensity-Matched Analysis to Open and Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy. 2021:1795-1804.
 19. Rooij T De, Lu AMZ, Steen AMW, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Cohort and Registry Studies. 2016;XX(X):1-11. doi:10.1097/SLA.0000000000001660
 20. Peng L, Lin S, Li Y, Xiao W. Systematic review and meta-analysis of robotic versus open pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc.* 2016;(17). doi:10.1007/s00464-016-5371-2
 21. Podda M, Gerardi C, Di S, et al. Robotic - assisted versus open pancreaticoduodenectomy for patients with benign and malignant periampullary disease : a systematic review and meta - analysis of short - term outcomes. *Surg Endosc.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00464-020-07460-4

Table 1

Author	Year	Country	Study Interval	Study Design	N of patients	Surgical approach	Results	Conclusion
Fujieda ²³	2017	Japan	2011-2016	RCT	68	BEE vs SSPPD + Chid reconstruction 	CR-DGE: No-BEE 29.4% vs BEE 20.6%, p=0.401	BEE: minor impact in reducing the incidence of DGE (did not reach a statistically significant difference)
Hwang ⁸	2016	South Korea	2013-2014	RCT	60	BEE vs PPPD + Chid reconstruction 	CR-DGE: No-BEE 23.3% vs BEE 3.3%; p=0.052 Multivariable logistic regression: no BEE increase DGE (OR= 16.489, 95% CI: 1.287-211.195, p = 0.031)	No-BEE: independent risk factor for CR-DGE.
Kakaei ⁹	2015	Iran	2013	RCT	30	BEE vs CW 	DGE: BEE 13.3% vs CW 20%, p=0.90	BEE: lower rates of afferent loop syndrome and DGE
Wang ⁷	2014	China	2008-2012	RCT	62	BEE vs CW 	DGE: TGI 20.0% vs MBEE 38.1%, p=0.455	No differences related to DGE with MBEE
Tani ²²	2006	Japan	2002-2004	RCT	45	Antecolic vs Retrocolic DI	DGE : Antecolic 5% vs retrocolic 50%, p=0.0014	Antecolic route is associated to less DGE rates
Busquets ²⁴	2019	Spain	2013-2015	RCT	80	B-II vs R-Y	DGE: B-II 45% vs R-Y 45%, p=1.000	No differences related to DGE with the Roux-en-Y reconstruction

								
Shimoda ²¹	2013	Japan	2008-2011	RCT	101	B-II vs R-Y 	DGE: B-II 5.7% vs R-Y 20.4%, p=0.028	B-II is better than Roux-en-Y in terms of DGE incidence
Podda ²⁰	2020	Italy	2010-2018	Meta-analysis	13639	RPD vs OPD	DGE: RPD 16.8% vs OPD 16.1%, p=0.98	No differences related to DGE with the RPD
De Rooij ²⁵	2016	Netherlands	2000-2014	Meta-analysis	1833	MIPD vs OPD	MIPD was associated with less DGE (OR 0.6, 95 % CI 0.5-0.8).	MIPD is associated with less delayed gastric emptying
Napoli ²⁶	2016	Italy	2008-2015	Prospective	95	LRAPD	DGE: 52.6%, Grade A 12%, Grade B 52%, Grade C 34.6%.	DGE occurred frequently after LRAPD

RCT: randomized clinical trial, BEE: Bilean entero-enterostomy, SSPPD: subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD: pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, DI: duodeno-jejunostomy, B-II: Billroth II, RPD: robotic pancreaticoduodenectomy, OPD: open pancreaticoduodenectomy, MIPD: minimally invasive pancreaticoduodenectomy, PD: pancreaticoduodenectomy, DGE: delayed gastric emptying, CW: Classic Whipple, PB: pylorus-resection, PP: pylorus-preservation, CR-DGE: clinically relevant DGE, OR: Odds ratio, CI: confidence interval, TGI: traditional gastro-jejunostomy, MBEE: Modified bariatric entero-enterostomy, B-Y: Roux-en-Y, LRAPD: Laparoscopic robotic assisted pancreaticoduodenectomy.

4.7. Article Original

ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO LENTO TRAS LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

S. Martín, Ll. Secanella, M.Sorribas, N. Peláez, S.Salord, R.Lopez-Urdiales, J. Fabregat, J. Busquets. Cir Esp, en prensa.

Resum:

Objectiu: El buidament gàstric lent (BGL) és una de les complicacions més freqüents després de la duodenopancreatectomia cefàlica. L'objectiu de l'estudi actual és analitzar els factors de risc de la seva aparició.

Mètodes: Anàlisi de factors de risc de BGL sobre una base de dades prospectiva de 390 pacients intervinguts entre 2013 i 2021. Es va realitzar un estudi retrospectiu comparatiu entre pacients amb BGL i sense i posteriorment un estudi de factors de risc de BGL mitjançant models de regressió logística univariant i multivariant.

Resultats: La incidència de BGL al global de la sèrie va ser del 28%. Un 63% dels pacients van presentar alguna complicació i la mortalitat postoperatòria va ser del 3,1%. Es va evidenciar que l'edat mitjana (73 anys vs 68 anys, $p<0.001$) i la creatinina preoperatòries (75 vs 68.5, $p<0.001$) eren superiors al grup VGL. L'estudi de factors de risc va evidenciar que l'edat superior a 60 anys ($p=0.002$) i la fístula pancreàtica ($p<0.001$) eren factors de risc de VGL.

Conclusions: En conclusió, la presència de fístula pancreàtica es confirma com a factor de risc de buidament gàstric lent després de la duodenopancreatectomia. A més a més, es demostra que l'edat superior a 60 anys és un factor de risc de buidament gàstric lent.

CIRESP-D-22-00139R1: decisión de los editores / editorial decision

em.ciresp.0.7f15f2.b27eeb67@editorialmanager.com en nom de:

Cirugia Española <em@editorialmanager.com>

dc. 2/11/2022 10:01

Per a: Busquets Barenys, Juli <jbusquets@bellvitgehospital.cat>;

Apreciada Dr. Busquets:

Nos es grato comunicarle que el Comité Editorial de Cirugía Española ha aceptado el artículo "ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO LENTO TRAS LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

STUDY OF RISK FACTORS FOR DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCRETODUODENECTOMY" (Ref. CIRESP-D-22-00139R1) que tuvo la gentileza de remitirnos para su publicación en la misma.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor, de este artículo y de la versión traducida, en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Agradecidos por su colaboración, aprovechamos para saludarle muy cordialmente,

Comité editorial
Cirugía Española

ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO LENTO TRAS LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

S. Martín¹, Ll. Secanella², M.Sorribas², N. Peláez², S.Salord^{3,4}, R.Lopez-Urdiales⁵,

J. Fabregat^{2,3,‡}, J. Busquets^{2,3,‡}

¹ General and Digestive Surgery Service, Viladecans Hospital, Spain.

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Bellvitge University Hospital, Research Group of Hepato-biliary and Pancreatic Diseases, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL, University of Barcelona L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.

³Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), c. Casanova, 143, 08036 Barcelona, Spain.

⁴ Department of Digestive Diseases Unit. Bellvitge University Hospital, Research Group of Hepato-biliary and Pancreatic Diseases, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL, University of Barcelona L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.

⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Bellvitge University Hospital. Barcelona 08907, Spain.

‡ Joint senior authors

STUDY OF RISK FACTORS FOR DELAYED GASTRIC EMPTYING AFTER PARTIAL PANCREATODUODENECTOMY

Correspondence to: Dr J. Busquets, Unitat de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica i Trasplantament Hepàtic, Hospital Universitari de Bellvitge, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 Barcelona, Spain (e-mail: jbusquets@bellvitgehospital.cat)

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer a Fundación IDIBELL y al Programa CERCA/Generalitat de Catalunya por el soporte institucional.

RESUMEN:

Objetivo: El vaciamiento gástrico lento (VGL) es una de las complicaciones más frecuentes tras la duodenopancreatectomía cefálica. El objetivo del actual estudio es analizar los factores de riesgo de su aparición.

Métodos: Análisis de factores de riesgo de VGL sobre una base de datos prospectiva de 390 pacientes intervenidos entre 2013 y 2021. Se realizó un estudio retrospectivo comparativo entre pacientes con y sin VGL y posteriormente un estudio de factores de riesgo de VGL mediante modelos de regresión logística univariante y multivariante.

Resultados: La incidencia de VGL en el global de la serie fue del 28%. Un 63% de los pacientes presentaron alguna complicación y la mortalidad postoperatoria fue del 3,1%. Se evidenció que la edad mediana (73 años vs 68 años, $p < 0.001$) y la creatinina preoperatorias (75 vs 68.5, $p < 0.001$) eran superiores en el grupo VGL. El estudio de factores de riesgo evidenció que la edad superior a 60 años ($p = 0.002$) y la fístula pancreática ($p < 0.001$) eran factores de riesgo de VGL.

Conclusiones: En conclusión, la presencia de fístula pancreática se confirma como factores de riesgo de vaciamiento gástrico lento tras la duodenopancreatectomía. Además, se demuestra que la edad superior a 60 años es un factor de riesgo de vaciamiento gástrico lento.

ABSTRACT:

Introduction: Delayed gastric emptying is one of the most frequent complications after pancreatoduodenectomy.

Methods: We performed an analysis of risk factors for delayed gastric emptying on a prospective database of 390 patients operated on between 2013 and 2021. A comparative retrospective study was carried out between patients with and without delayed gastric emptying and subsequently a study of risk factors for delayed gastric emptying using univariate and multivariate logistic regression models.

Results: The incidence of delayed gastric emptying in the overall series was 28%. The morbidity of the group was 63% and postoperative mortality was 3.1%. Focusing in delayed gastric emptying, it was shown that the median age (73 years vs 68 years, $p < 0.001$) and preoperative creatinine (75 vs 65.5, $p < 0.001$) were higher in the group with this complication. The study of risk factors showed that age over 60 years ($p = 0.002$) and pancreatic fistula ($p < 0.001$) were risk factors for delayed gastric emptying.

In conclusion, the presence of pancreatic fistula is confirmed as risk factor for slow gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. In addition, age over 60 years is shown to be a risk factor for slow gastric emptying.

INTRODUCCIÓN

El vaciamiento gástrico lento (VGL) sigue siendo uno de las complicaciones más frecuentes tras la duodenopancreatectomía cefálica (DPC), con una incidencia entre un 13'5% y más del 40% (1-4).

Diversos detalles técnicos en la fase de resección de pancreatoduodenectomía, como la realización de una DPC tipo Whipple versus DPC con preservación del píloro (5,6), la extensión de linfadenectomía (7) o la división de la vena gástrica izquierda (8), han sido investigados como factores de riesgo de VGL. Asimismo, varias modificaciones en la técnica quirúrgica en la fase de reconstrucción se han propuesto para reducir el VGL tras la DPC. Estos incluyen la realización de la anastomosis gastroentérica de forma antecólica (9) la reconstrucción Billroth I para la anastomosis gastroentérica (10) o enteroenterostomía de Braun (11).

Se han propuesto algunas características del paciente como factores asociados a VGL. Sin embargo, hay escasa evidencia científica sobre el análisis de factores de riesgo de dicha complicación (1,3,4,12). Recientemente, la publicación de dos series con más de 10000 pacientes ha puesto de manifiesto que la edad avanzada podría ser un factor de riesgo de VGL, hecho todavía por corroborar (12,13).

Ante la preocupación en la literatura mundial al respecto, nuestro grupo ha investigado acerca de dicho problema postoperatorio desde hace años (5,14). Fruto de ello hemos estandarizado nuestra técnica quirúrgica con la realización de antrectomía y practicando una gastroenteroanastomosis antecólica. Ahora bien, a pesar del esfuerzo de los cirujanos pancreáticos, el VGL sigue siendo un problema relevante, sin entender en ocasiones cuál es su etiología.

En el estudio actual queremos ahondar en las causas que generan el VGL tras la DPC, y poder poner solución si la hubiera. Nuestra hipótesis es que, tal y como es sabido, la presencia de fístula pancreática puede relacionarse con VGL. Sin embargo, no sabemos qué variables preoperatorias son relevantes en este aspecto, y cómo puede trascender el estado nutricional en la aparición de dicha complicación. Así pues, el objetivo de este estudio es analizar en profundidad los factores de riesgo de VGL tras la DPC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 2013 y 2021 registramos de forma prospectiva los pacientes a los que se realizó una DPC en nuestro centro. Todas las cirugías se realizaron por un equipo experimentado en cirugía pancreática. Se incluyeron todos los pacientes intervenidos, cualquiera que fuese la indicación,

incluyendo también aquellos casos con cáncer de páncreas que durante el acto quirúrgico implicara la ampliación del margen. Los datos se introdujeron en una base de datos prospectiva incluyendo datos preoperatorios clínicos y de laboratorio, datos intraoperatorios, anatomopatológicos, y de morbilidad postoperatoria.

Las complicaciones postoperatorias registradas fueron definidas de acuerdo con los criterios y definiciones del ISGPS(15). Se definió el VGL y los grados de VGL de acuerdo con los criterios del ISGPS(16).

Se definió conducto pancreático estrecho aquel con un diámetro menor o igual a 3 mm. La fístula pancreática se definió por la salida de líquido de drenaje rico en amilasa a partir del tercer día postoperatorio, y clasificados según el Grupo de Estudio Internacional de Fístula Pancreática (15). La fístula pancreática tipo B y C se han agrupado en nuestro estudio como fístula pancreática clínicamente relevante. La morbilidad postoperatoria abarcó la aparición de cualquier complicación durante la estancia hospitalaria. En el postoperatorio y durante el ingreso se definieron las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo (17). La mortalidad perioperatoria se definió como la muerte durante el mismo ingreso hospitalario o los 90 días posteriores a la cirugía si el paciente fue dado de alta antes. Los reingresos se registraron los primeros 90 días después de la cirugía.

En el protocolo de nuestro centro el estudio y la valoración preoperatoria de los pacientes se realiza por parte del equipo de cirugía digestiva. En la analítica preoperatoria se incluyeron, entre otros, la bilirrubina en sangre y la albúmina. El drenaje biliar preoperatorio no se realizó de forma sistemática, sino que únicamente se indicó en aquellos pacientes con dudas sobre el manejo final o con una demora prevista de la cirugía de más de dos semanas.

La DPC se realizó siguiendo la técnica previamente descrita(18,19). La intervención quirúrgica se inició con una laparoscopia exploradora, convirtiendo a laparotomía en caso de ausencia de enfermedad a distancia. Se realizó una laparotomía subcostal derecha, con exploración minuciosa y sistemática de la cavidad abdominal. En caso de evidenciar signos de extensión de la enfermedad se realizó biopsia preoperatoria, contraindicando la resección en caso de positividad de la misma y practicando una derivación bilio-digestiva. Todos los pacientes fueron resecados con intención curativa. La técnica realizada fue la DPC, con una linfadenectomía incluyendo el tejido linfático peri-pancreático y peri-duodenal. La cirugía se inició con colecistectomía, linfadenectomía del hilio hepático y sección de la vía biliar; para continuar con la movilización del duodeno y colon derecho. Tras la sección de estómago y yeyuno proximal, y descruzar el intestino, se disecó el páncreas uncinado hasta finalizar la linfadenectomía de la

porción derecha de la arteria mesentérica superior, y finalizar la DPC. Se remitió la pieza de resección a estudio por congelación para analizar el margen del cuello pancreático. En caso de colangiocarcinoma distal, se remitió una sección de margen del conducto hepático proximal para estudio en fresco. La afectación del mismo obligó a ampliar la resección de la vía biliar, con un nuevo análisis y resección de conducto hepático hasta la bifurcación de la vía biliar. El estudio anatomopatológico fue realizado por una misma patóloga con un interés especial en la patología, en todos los casos. La inclusión de la pieza siguió un protocolo de los márgenes de resección, con análisis del margen retroperitoneal y del margen de sección del cuello pancreático, así como el análisis de los territorios ganglionares. En nuestra experiencia no se hallaron diferencias entre preservación pilórica y antrectomía en cuanto al VGL (5), por lo que a partir del año 2011, todos los pacientes fueron sometidos a DPC con antrectomía. La reconstrucción se practicó con un asa intestinal única a la cual se anastomosó el páncreas, vía biliar y duodeno consecutivamente. La anastomosis pancreático- yeyunal realizada fue ducto-mucosa termino-lateral como a primera elección, y termino-terminal introducida en caso de presentar ducto fino. Finalmente, se colocaron dos drenajes aspirativos cercanos a las anastomosis pancreático-yeyunal y biliodigestiva.

Asimismo, incluimos los pacientes que formaron parte del estudio randomizado PAUDA trial(20), tanto grupo estudio (reconstrucción en Y de Roux) y grupo control (reconstrucción en Billroth II). En el citado estudio, que incluye 80 pacientes, se descartó que la realización de una gastroenteroanastomosis en Y de Roux disminuyera la incidencia de vaciamiento gástrico lento y al realizar un estudio de factores de riesgo de dicha complicación se asociaron a mayor incidencia de la misma la hiperbilirrubinemia y la hipoalbuminemia. En el presente estudio se realiza un estudio de factores de riesgo de VGL en un grupo mayor de pacientes y sin tener en cuenta el tipo de reconstrucción intestinal realizada, ya que la misma había sido valorada en un ensayo clínico aleatorizado anterior.

En cuanto al manejo postoperatorio, los pacientes fueron remitidos a la Unidad de Reanimación Postquirúrgica sin sondaje nasogástrico. Iniciaron dieta hídrica a las 12 horas de la intervención(20). Se pautó de forma sistemática antiemético (ondansetron 4mg cada 8h) añadiendo metoclopramida (10mg cada 8h) en caso de presentar náuseas. La analgesia durante las primeras 48 horas se basó en metamizol (2g cada 8h) y paracetamol (1g cada 8h) Se realizó análisis de amilasas de los drenajes quirúrgicos de forma sistemática entre el 3º y 4º día postoperatorio. La analgesia de rescate se basó en morfina endovenosa controlada por el paciente (PCA) a dosis de 0,5mg por bolus, con un máximo de 24mg/4h. Tras las primeras 48h

se realizó la retirada de PCA incluyendo metamizol (2g cada 8h) y paracetamol (1g cada 8h) endovenosos.

En caso de no presentar incidencias destacables en el postoperatorio, el paciente fue dado de alta a la planta de hospitalización, donde se progresó dieta siguiendo el protocolo ERAS de nuestro centro. En caso de VGL el manejo se basó en la dieta absoluta, colocación de sonda nasogástrica y administración de antieméticos. No se realizó de forma rutinaria ninguna prueba diagnóstica, pero se realizó estudio endoscópico y radiológico en aquellos pacientes con VGL grado B o C. También se realizó tratamiento de las complicaciones asociadas en caso de existir.

Estudio estadístico

Se ha realizado un estudio retrospectivo basado en una recogida de datos prospectiva. Para cada variable realizamos un estudio descriptivo inicial con medidas de asociación según aparición de VGL: para las variables categóricas usamos números absolutos y porcentajes, así como la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher; para las variables cuantitativas calculamos medianas y rangos intercuartílicos, así como la t-Student o U Mann-Whitney. Para el análisis de factores de riesgo de VGL se diseñó un modelo de regresión logística multivariable tomando las variables con p-valor < 0.2 en el modelo univariable, así como las que se consideraron clínicamente relevantes. El análisis estadístico se realizó con Stata 13.0 (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

Finalmente, se realizó un estudio de factores de riesgo de vaciamiento gástrico lento mediante modelos de regresión de logística univariante. Para el análisis multivariante se seleccionaron las variables significativas en el estudio univariante, variables demográficas (edad y sexo), así como las variables preoperatorias y postoperatorias que clínicamente se consideraron relacionadas con el VGL. $P < 0.050$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS® versión 18 (IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

RESULTADOS

Durante el período de estudio se intervinieron 390 pacientes, con una edad media de 72 años (± 10.9), un 62% eran hombres. En cuanto a la evolución postoperatoria, 245 pacientes (63%) presentaron algún tipo de complicación, y en el global del grupo se observó una mortalidad postoperatoria del 3.1% (Tabla 1, figura 1). Las causas de fallecimiento fueron la insuficiencia respiratoria en cuatro pacientes, la asociación de fístula pancreática y hemorragia en cuatro pacientes más y la trombosis del injerto venoso en un paciente con consecuente isquemia intestinal que requirió hemicolecotomía derecha. Los tres pacientes restantes fueron éxitus por

aplasia medular de origen desconocido en un caso, isquemia arterial de extremidad inferior y accidente cerebrovascular hemorrágico en otro paciente y por último un infarto agudo de miocardio en el tercero.

La presencia de fístula pancreática fue del 40.5%, y las complicaciones hemorrágicas del 7.4%. En cuanto a las complicaciones infecciosas se identificaron en 97 pacientes (25%), siendo las más relevantes la a infección de herida que apareció en un 17% de los enfermos. La infección de catéter se produjo en un 2.8% de pacientes y el absceso intrabdominal en un 9.5% de los pacientes. Se ha completado el estudio realizando un análisis bivariante para relacionar las complicaciones infecciosas en los pacientes con o sin drenaje biliar preoperatorio. Se ha observado una tendencia mayor a las complicaciones infecciosas en general y en cada una de ellas en los pacientes no portadores de drenaje (tabla 2).

Registramos un 28% de VGL, evidenciando que la edad media y la creatinina preoperatorias eran superiores en el grupo con VGL respecto al resto. En cuanto a las complicaciones postoperatorias, en el grupo VGL se evidenciaba un mayor porcentaje de fístula pancreática y de complicaciones infecciosas en general e infección de herida. En el grupo de pacientes que presentaron VGL como complicación el número de pacientes portadores de drenaje biliar era menor que los pacientes no portadores del mismo (tabla 2).

Al analizar el grado de VGL, 31% fueron tipo A, 53% tipo B, y 16% tipo C. Evidenciamos que los pacientes con VGL grado C se asociaron con otras complicaciones severas, como fístula pancreática o complicaciones infecciosas, infección de herida y absceso intrabdominal (tabla 3).

Se realizó un modelo multivariante de factores de riesgo incluyendo variables preoperatorias y postoperatorias (Tabla 4). El estudio de factores de riesgo de VGL evidenció que la edad superior a 60 años y la fístula pancreática eran factores de riesgo de VGL.

DISCUSIÓN

La presencia de complicaciones intraabdominales se ha relacionado con VGL(1,21). Nuestro grupo demostró en un estudio randomizado previamente publicado que dos variables preoperatorias, la hiperbilirrubinemia y la hipoalbuminemia, se hallaban implicadas en el VGL (14). Un estudio adicional no publicado sobre este ensayo clínico randomizado demostró además la edad avanzada como factor de riesgo de VGL. Así, deberemos valorar detenidamente a los pacientes antes de realizarles una cirugía pancreática.

Noorani y cols. en 2016 publicaron un análisis de factores de riesgo de VGL tras cirugía pancreática correlacionando la edad avanzada (edad superior a 72 años) con VGL (22). Posteriormente, en una revisión sobre más de 10000 pacientes, Ellis (12) demostró que la edad superior a 75 años fue un factor de riesgo de VGL en ausencia de fístula pancreática o infección intraabdominal ($p=0.003$). En nuestra experiencia, los mayores de 60 años presentaron mayor incidencia de VGL. Coincidiendo con nuestros resultados, un trabajo reciente concluye que la edad se relaciona con el riesgo de VGL tras DPC(13). En este estudio se analizan los factores de riesgo de dicha complicación con una cohorte retrospectiva con 10249 de una base de datos nacional (The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), y la edad superior a 65 años demostró ser factor de riesgo en el análisis multivariante. Algunos autores han evidenciado una actividad fúndica deteriorada en pacientes con edad avanzada al ingerir alimentos líquidos (23), cuestión que puede correlacionarse con nuestro hallazgo clínico. Así pues, en nuestra opinión, la cirugía pancreática en el paciente añoso puede indicarse de forma personalizada, teniendo en cuenta que la edad avanzada es un factor que puede comportar mayor morbilidad asociada. Por último, estudios retrospectivos descartaron la edad avanzada como factor relevante en la aparición de VGL(1,24,25). Como vemos, no hay unanimidad respecto al papel de la edad en el VGL, motivo por el cual es un dato que deberá ser refrendado en estudios posteriores.

Es conocida la relación entre la presencia de fístula pancreática y VGL (1,4,26,27), ya que la motilidad gástrica se ve afectada por la sepsis y la inflamación peripancreática cercanas. Se apunta al efecto perjudicial del jugo pancreático en la motilidad gástrica(27). En este sentido, la reconstrucción antecólica de la gastroenteroanastomosis ha demostrado un beneficio en cuanto al VGL, al separar físicamente las suturas gástrica y pancreática(28). La presencia de un absceso intraabdominal tras la DPC se ha relacionado con el VGL (1,21,26). Incluso se ha demostrado que la presencia de complicaciones infecciosas son un factor de riesgo de VGL(21,26). Sin embargo, otras complicaciones infecciosas como la infección de herida, han sido menos estudiadas en relación al VGL. Parmar y cols. (26), en su artículo, demuestra que además de la sepsis o el shock séptico, la dehiscencia de herida quirúrgica se correlaciona con el VGL. En nuestra serie también hemos hallado que diversas complicaciones infecciosas como la infección de herida, de catéter, o el absceso intraabdominal que podrían empeorar el tránsito digestivo ya que han sido más frecuentes en el grupo con vaciamiento gástrico lento, pese a no demostrar significación estadística en el análisis multivariante.

En relación a las complicaciones infecciosas, diversos gérmenes han sido correlacionados con complicaciones postquirúrgicas tras la DPC. Así, el aislamiento de alguno de ellos se ha apuntado como la causa, y no la consecuencia de la complicación, una hipótesis difícil de entender, pero que está tomando forma. En este sentido, algunos autores han demostrado que la determinación de *Enterococcus faecium* en el drenaje quirúrgico se asocia a fístula pancreática de forma significativa, dichos autores elaboran la hipótesis que dicho germen podría facilitar la degradación de colágeno cercana a la sutura pancreática, y favorecer la fístula pancreática(29). En un estudio reciente, Coppola y cols. (30), analizaron la microbiología de la vía biliar en el acto operatorio. Demostraron que el aislamiento de *Escherichia coli* se asoció con mayor VGL como una complicación única. Dichos autores señalan que *Escherichia coli* puede producir y/o consumir neurotransmisores, incluido el ácido gamma-aminobutírico, principal neurotransmisor inhibidor de la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico. Coppola y cols. defienden que la presencia de *Escherichia coli* podría implicar mal funcionamiento gástrico (30). En cuanto a la infección de herida y sus implicaciones, Fong y cols. (31) aconsejan realizar cultivos intraoperatorios de la bilis obtenida de forma sistemática. En su estudio, demuestran relación entre los gérmenes obtenidos de los cultivos de bilis intraoperatorios y los gérmenes que provocaron infección de herida. No tenemos una explicación clara para justificar la correlación entre la infección de herida y el vaciamiento gástrico retardado, pero hipotéticamente se apunta que la presencia de determinados gérmenes en la herida quirúrgica, podría agravar o causar el vaciamiento gástrico lento. Un estudio detallado de la flora microbiológica contaminante en cada una de las complicaciones infecciosas y su repercusión sobre el vaciamiento gástrico sería una de las vías de interés en estudios posteriores.

LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es la falta de análisis de la flora microbiana presente en las infecciones registradas, y la falta de registro de la gravedad de la infección de herida. Otra limitación es el análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva, que siempre disminuye el valor científico al estudio.

En conclusión, la fístula pancreática se confirma como factor de riesgo de VGL tras la DPC. Además, se demuestra que la edad superior a 60 años es un factor de riesgo de VGL.

BIBLIOGRAFIA

1. Eisenberg JD, Rosato EL, Lavu H, Yeo CJ, Winter JM. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: an Analysis of Risk Factors and Cost. *J Gastrointest Surg.* 2015;
2. Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM, Pitt HA, Kilbane EM, Hall BL, et al. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Hpb.* 2013;15(10):763–72.
3. Kunstman JW, Fonseca AL, Ciarleglio MM, Cong X, Hochberg A, Salem RR. Comprehensive Analysis of Variables Affecting Delayed Gastric Emptying Following Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(7):1354–61.
4. Mohammed S, Il GVB, McElhany A, Silberfein EJ, Fisher WE. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(3):73.
5. Busquets J, Martín S, Secanella L, Sorribas M, Cornellà N, Altet J, et al. Delayed gastric emptying after classical Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized clinical trial (QUANUPAD). *Langenbeck's Arch Surg [Internet].* 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02583-9>
6. Varghese C, Bhat S, Wang THH, O'Grady G, Pandanaboyana S. Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJS open.* 2021;5(3).
7. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman JA, Sauter PK, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: Comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg.* 1999;229(5):613–24.
8. Kurosaki I, Hatakeyama K. Clinical and surgical factors influencing delayed gastric emptying after pyloric-preserving pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2005;
9. Joliat GR, Labгаа I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P. Effect of Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Digestive Surgery.* 2016.
10. Goei TH, Van Berge Henegouwen MI, Slooff MJH, Van Gulik TM, Gouma DJ, Eddes EH. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: Influence of a Billroth I versus a Billroth II type of reconstruction on gastric emptying. *Dig Surg.* 2001;
11. Watanabe Y, Ohtsuka T, Kimura H, Matsunaga T, Tamura K, Ideno N, et al. Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: A retrospective review. *Am J Surg.* 2015;
12. Ellis RJ, Gupta AR, Hewitt DB, Merkow RP, Cohen ME, Ko CY, et al. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy delayed gastric emptying in the absence of pancreatic fistula or intra-abdominal infection. *J Surg Oncol.* 2019;119(7):925–31.

13. Snyder RA, Ewing JA, Parikh AA. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A study of the national surgical quality improvement program: Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy. In: *Pancreatology*. 2020.
14. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Pelaez N, Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *Br J Surg*. 2019;46–54.
15. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;
16. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;
17. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A, Experience F, Vauthey JN, Dindo D, et al. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* [Internet]. 2004;240(2):205–13. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200408000-00003>
18. Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma by cephalic duodenopancreatectomy (Part 1). Post-surgical complications in 204 cases in a reference hospital. *Cirugía Española* (English Ed. 2010);
19. Fabregat J, Busquets J, Peláez N, Jorba R, García-Borobia F, Masuet C, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases. *Cir Esp*. 2010;
20. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Pelaez N, Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *Br J Surg* [Internet]. 2019;46–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.11023?af=R>
21. Liu Q-Y, Li L, Xia H-T, Zhang W-Z, Cai S-W, Lu S-C, et al. Risk factors of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy. 2014;
22. Noorani A, Rangelova E, Del Chiaro M, Lundell LR, Ansorge C. Delayed Gastric Emptying after Pancreatic Surgery: Analysis of Factors Determinant for the Short-term Outcome. *Front Surg*. 2016;
23. Orr WC, Chen CL. Aging and neural control of the GI tract IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2002;
24. Robinson JR, Marincola P, Shelton J, Merchant NB, Idrees K, Parikh AA. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy. In: *HPB*. 2015.
25. El Nakeeb A, Askr W, Mahdy Y, Elgawalby A, El sorogy M, Abu Zeied M, et al. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. Risk Factors, Predictors of Severity and Outcome. A Single Center Experience of 588 Cases. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(6):1093–100.

26. Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM, Pitt HA, Kilbane EM, Hall BL, et al. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2013;
27. Chen Y, Ou G, Lian G, Luo H, Huang K, Huang Y. Effect of preoperative biliary drainage on complications following pancreatoduodenectomy: A meta-Analysis. *Med (United States)*. 2015;94(29):1–9.
28. Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P. Effect of Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Dig Surg*. 2016;33(1):15–25.
29. Belmouhand M, Krohn PS, Svendsen LB, Henriksen A, Hansen CP, Achiam MP. The occurrence of *Enterococcus faecium* and *faecalis* Is significantly associated With anastomotic leakage After pancreaticoduodenectomy. *Scand J Surg*. 2018;107(2):107–13.
30. Coppola A, La Vaccara V, Farolfi T, Fiore M, Cascone C, Ramella S, et al. Different biliary microbial flora influence type of complications after pancreaticoduodenectomy: A single center retrospective analysis. *J Clin Med*. 2021;10(10):1–12.
31. Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahara K, Malleo G, De Pastena M, et al. Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016;151(5):432–9.

Tabla 1. Datos demográficos y variables preoperatorias y postoperatorias

Variables	Serie global	No VGL (n = 281)	VGL (n = 109)	P valor
Edad (años)*	69 (61 – 75)	68 (60 – 74)	73 (66 – 78)	<0.001
Sexo (masculino)	240 (61.5%)	163 (58.0%)	77 (70.6%)	0.037
Albúmina preoperatoria (g/L)*	40 (36 – 44)	40 (36 – 44)	39 (35 – 43)	0.438
Bilirrubina preoperatoria (μmol/L)*	26 (10 – 146)	26 (10 – 142.5)	30.5 (10 – 151)	0.961
Creatinina preoperatoria (μmol/L) *	70 (58 – 82)	68.5 (56 – 80)	75 (61 – 91)	0.002
Transfusión perioperatoria (<48h)	103 (26.4%)	75 (26.7%)	28 (25.7)	0.840
Resección vascular	36 (9.2%)	31 (11.0%)	5 (4.6%)	0.048
Diámetro de Wirsung <3mm	157 (40.3%)	108 (38.4%)	49 (45.0%)	0.501
Páncreas de consistencia blanda	131 (34.2%)	87 (36)	44 (46)	0.075
Fístula pancreática	158 (40.5%)	92 (32.7%)	66 (60.6%)	<0.001
Tipo A ¹	72 (45.6%)	58 (63.0%)	14 (21.2%)	<0.001
Tipo B/C ¹	86 (54.4%)	34 (37.0%)	52 (78.8%)	
Hemorragia postoperatoria	29 (7.4%)	15 (5.3%)	14 (12.8%)	0.011
Tipo A ²	3 (10.3%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)	0.598
Tipo B/C ²	26 (89.7%)	14 (93.3%)	12 (85.7%)	
Complicaciones infecciosas	97 (24.9%)	50 (17.8%)	47(43.1%)	<0.001
Infección de herida	65 (16.7%)	34 (12.1%)	31 (28.4%)	<0.001
Infección respiratoria	9 (2.3%)	6 (2.1%)	3 (2.8%)	0.714
Infección urinaria	10 (2.6%)	5 (1.8%)	5 (4.6%)	0.115
Infección de catéter	11 (2.8%)	4 (1.4%)	7(6.4%)	0.013
Absceso intrabdominal	37 (9.5%)	22 (7.8%)	15 (13.8%)	0.073
Complicaciones Clavien > IIIA	33 (8.5%)	18 (6.4%)	15 (13.8%)	0.019
Reintervención	18 (4.6%)	14 (5.0%)	4 (3.7%)	0.789
Mortalidad	12 (3.1%)	8 (2.9%)	4 (3.7%)	0.762

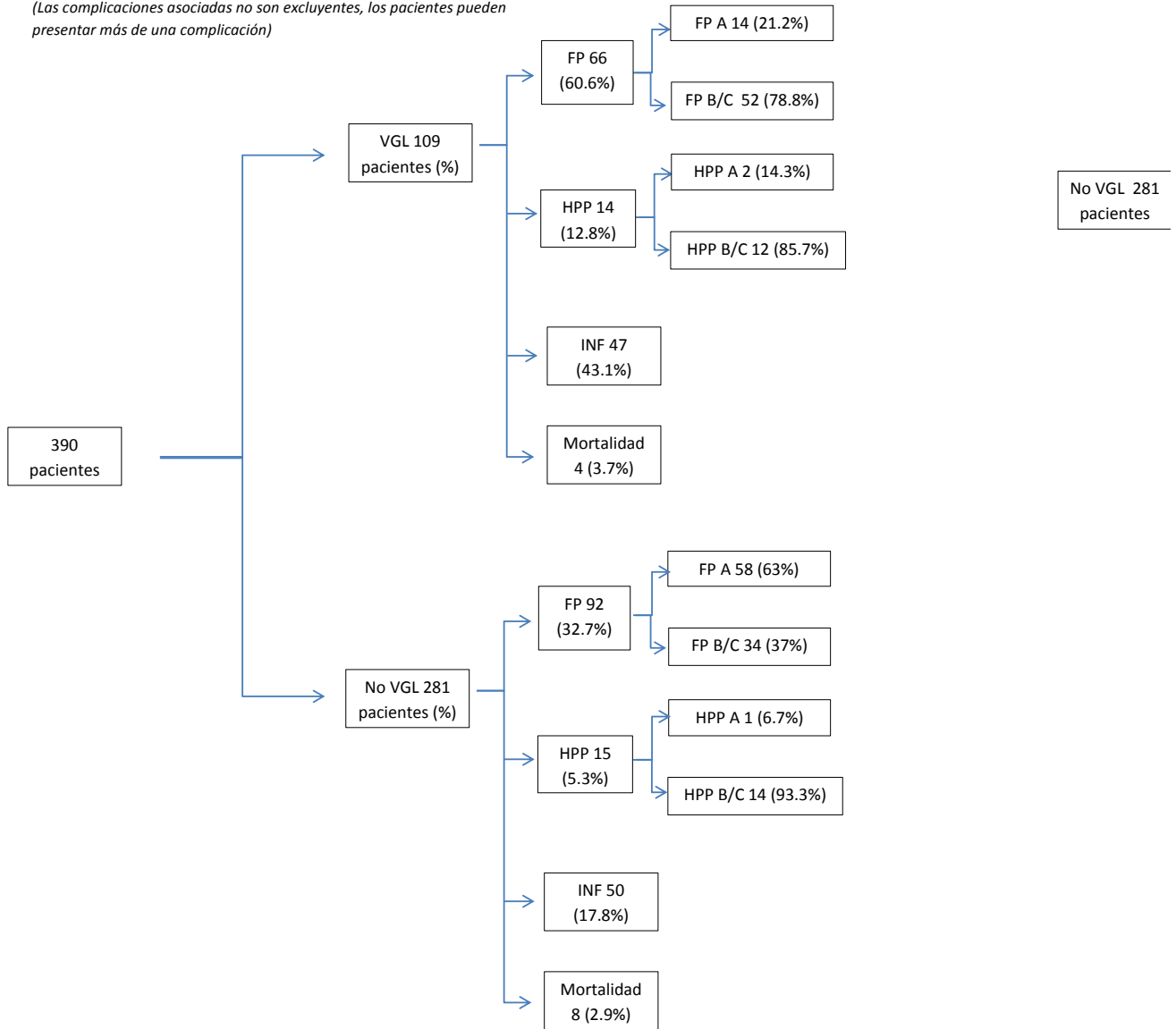
Tabla 2. Complicaciones infecciosas, vaciamiento gástrico lento y drenaje biliar

	Drenaje biliar NO (n=261)	Drenaje biliar SI (n=129)	<i>P</i> valor
Vaciamiento gástrico lento (n=109)	76 (70%)	33 (30%)	0.464
Complicaciones infecciosas (n=97)	74 (76%)	23 (24%)	0.024
Infección herida quirúrgica (n=65)	48 (74%)	17 (26%)	0.194
Infección respiratoria (n=9)	8 (89%)	1 (11%)	0.156
Infección urinaria (n=10)	9 (90%)	1 (1%)	0.116
Infección catéter (n=11)	8 (73%)	3 (27%)	0.678
Absceso intrabdominal (n=37)	28 (76%)	9 (24%)	0.234

Tabla 3. Características basales y grados de VGL

Variables	VGL A (N=34)	VGL B (N=58)	VGL C (N=17)	P valor
Edad mayor de 60 años (%)	90	82	100	0.146
Sexo (masculino) (%)	35	24	35	0.443
Fístula pancreática (%)	32	70	76	<0.005
Hemorragia postoperatoria (%)	6	14	23	0.197
Complicaciones infecciosas (%)	21	52	59	0.005
Infección de herida (%)	9	36	41	0.009
Infección de catéter (%)	6	5	12	0.614
Absceso intrabdominal (%)	3	14	35	0.007

Figura 1: Evolución clínica de los pacientes con y sin VGL.
 (Las complicaciones asociadas no son excluyentes, los pacientes pueden presentar más de una complicación)



VGL: vaciamiento gástrico lento, FP: fístula pancreática, FP A: fístula pancreática tipo A, FP B/C: fístula pancreática tipo B/C, HPP: hemorragia post pancreatectomía, HPP A: hemorragia postpancreatectomía tipo A, HPP B/C: hemorragia postpancreatectomía tipo B/C, INF: complicaciones infecciosas.

5. Hipòtesis

La hipòtesi principal és que canvis en la tècnica quirúrgica de la DPC podrien disminuir la incidència de BGL.

Arran d'això, es realitzen les següents hipòtesis:

- ✓ La tècnica de Whipple clàssica amb antrectomia té menor incidència de buidament gàstric lent que la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.
- ✓ La reconstrucció del trànsit intestinal amb gastroenteroanastomosi en dues nanses en Y de Roux té una menor incidència de buidament gàstric lent que la reconstrucció clàssica amb una nansa en Billroth II.

Després de la realització d'ambdòs estudis, sorgeixen noves dubtes científiques en relació a l'aparició de BGL i les seves causes, especialment quins són els factors preoperatoris, intraoperatoris i postoperatoris que poden predisposar a l'aparició de la complicació. Treballem doncs amb les següents hipòtesis:

- ✓ La hipoalbuminèmia s'associa a buidament gàstric lent
- ✓ La hiperbilirrubinèmia s'associa a buidament gàstric lent

6. Objectius

1. L' objectiu principal de la tesi doctoral ha estat estimar la incidència del buidament gàstric lent i els factors predictius associats al mateix després de la duodenopancreatectomia cefàlica (Estudis 1 i 2).

Els objectius específics han estat:

2. Estimar la incidència de buidament gàstric lent i la seva relació amb les modificacions de la tècnica quirúrgica a la fase de resecció (Estudi 1).
3. Comparar la morbiditat, estada hospitalària, mesures antropomètriques i estatus nutricional entre la duodenopancreatectomia cefàlica amb antrectomia i la duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica (Estudi 1).
4. Estimar la incidència de buidament gàstric lent i la seva relació amb les modificacions de la tècnica quirúrgica duodenopancreatectomia cefàlica a la fase de reconstrucció (Estudi 2).
5. Comparar la morbiditat i resultats postquirúrgics de la reconstrucció del trànsit intestinal amb una nansa ("en Billroth II") i la reconstrucció amb dues nanses ("en Y de Roux") després de la duodenopancreatectomia cefàlica (Estudi 2).
6. Estudi de factors predictius de buidament gàstric lent en els pacients de la sèrie (Estudi 2).

7. Material i mètodes i resultats

Estudi 1: Delayed gastric emptying after classical Whipple or pylorus- preserving pancreatoduodenectomy: a randomized clinical trial (QUANUPAD)

Langenbeck's Archives of Surgery (2022) 407:2247–2258.

J. Busquets, S. Martín*, Ll. Secanella, M. Sorribas, N. Cornellà, J. Altet, N. Peláez, M. Bajen, T. Carnaval, S. Videla, J. Fabregat

* J.Busquets i S.Martin han contribuït d'igual forma en aquest treball.

Resum:

Antecedents: La duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica (PPPD) ha estat durant anys el *gold standard* per a la resecció de lesions del cap pancreàtic. Alguns estudis han evidenciat que implica una major incidència de buidament gàstric lent (BGL) que el Whipple clàssic (duodenopancreatectomia amb antrectomia). La nostra hipòtesi era que el Whipple clàssic té una menor incidència de buidament gàstric lent. El nostre objectiu va ser comparar la incidència de buidament gàstric lent entre ambdues tècniques de duodenopancreatectomia.

Mètodes: Aquest assaig clínic aleatoritzat, pragmàtic, obert i unicèntric va incloure pacients que es van sotmetre a Whipple clàssic (grup d'estudi) o a PPPD (grup control). El buidament gàstric es va avaluar clínicament i mitjançant gammagrafia. El BGL va ser definit segons els criteris del Grup d'Estudi Internacional de Cirurgia Pancreàtica (ISGPS). Els objectius secundaris van ser la morbiditat postoperatòria, durada de l'estada hospitalària, mesures antropomètriques i estat nutricional.

Resultats: Un total de 84 pacients van ser aleatoritzats (42 per grup). La incidència de BGL va ser del 50% (20/40, interval de confiança del 95% (IC 95%): 35-65%) al grup d'estudi i 62% (24/39, IC 95%: 46-75%) al grup control (p = 0,260). No es van observar diferències entre ambdós grups pel que fa a la morbiditat postoperatòria o la durada de l'estada hospitalària. Les mesures

antropomètriques als 6 mesos de la cirurgia van ser: mesures del plec tricipital de 12 mm i 16 mm ($p = 0,021$). A les 5 setmanes després de la cirurgia, mesures del plec tricipital eren de 13 mm i 16 mm ($p = 0,020$) i les circumferències del braç eren de 26 cm i 28 cm ($p = 0,030$).

No es van observar diferències significatives en l'estat nutricional.

Conclusió: La incidència i la gravetat de BGL no difereixen entre el Whipple clàssic i la PPPD. Algunes mesures antropomètriques semblen indicar una millor recuperació després de PPPD.



Delayed gastric emptying after classical Whipple or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized clinical trial (QUANUPAD)

J. Busquets^{1,2} · S. Martín³ · Ll. Secanella¹ · M. Sorribas¹ · N. Cornellà¹ · J. Altet⁴ · N. Peláez¹ · M. Bajeñ⁵ · T. Carnaval⁶ · S. Videla^{6,7} · J. Fabregat^{1,2}

Received: 13 July 2021 / Accepted: 4 June 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Purpose Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD) has been the gold standard for pancreatic head lesion resection for several years. Some studies have noted that it involves more delayed gastric emptying (DGE) than classical Whipple (i.e., pancreatoduodenectomy with antrectomy). Our working hypothesis was that the classical Whipple has a lower incidence of DGE. We aimed to compare the incidence of DGE among pancreatoduodenectomy techniques.

Methods This pragmatic, randomized, open-label, single-center clinical trial involved patients who underwent classical Whipple (study group) or PPPD (control group). Gastric emptying was clinically evaluated using scintigraphy. DGE was defined according to the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) criteria. The secondary endpoints were postoperative morbidity, length of hospital stay, anthropometric measurements, and nutritional status.

Results A total of 84 patients were randomized (42 per group). DGE incidence was 50% (20/40, 95% confidence interval (95% CI): 35–65%) in the study group and 62% (24/39, 95% CI: 46–75%) in the control group ($p=0.260$). No differences were observed between both groups regarding postoperative morbidity or length of hospital stay. Anthropometric measurements at 6 months post-surgery: triceps fold measurements were 12 mm and 16 mm ($p=0.021$). At 5 weeks post-surgery, triceps fold measurements were 13 mm and 16 mm ($p=0.020$) and upper arm circumferences were 26 cm and 28 cm ($p=0.030$). No significant differences were observed in nutritional status.

Conclusion DGE incidence and severity did not differ between classical Whipple and PPPD. Some anthropometric measurements may indicate a better recovery with PPPD.

Trial registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03984734.

Keywords Delayed gastric emptying · Pyloric preservation · Classical Whipple · Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

Introduction

Pancreatoduodenectomy is the gold standard technique for treating the tumors of the periampullary area [1, 2]. Although the initial description (classical Whipple) included antrectomy, pyloric preservation has been successful by digestive surgeons in recent years. Advocates argue that it achieves lower blood loss and better quality of

life (QoL) [3, 4]. However, subsequent studies showed that pyloric preservation might be associated with an increase in delayed gastric emptying (DGE) [5–9]. Conversely, meta-analyses [10–12] showed no differences between the incidence of DGE in pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD) and classical Whipple. This issue is controversial and a matter of concern [13].

According to the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) guidelines on nutritional support and therapy in pancreatic surgery, patients who undergo pancreatoduodenectomy should be carefully monitored to assess the presence of endocrine and/or exocrine pancreatic insufficiency and nutritional status [14]. However, to our knowledge, no data are available on anthropometric changes after pancreatoduodenectomy.

S. Videla and J. Fabregat are joint senior authors

J. Busquets and S. Martín contributed equally to this work.

✉ J. Busquets
jbusquets@bellvitgehospital.cat

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 04 July 2022

Springer

Our working hypothesis was that the classical Whipple has a lower DGE incidence. Therefore, we aimed to compare the incidence of DGE between pancreatoduodenectomies (classical Whipple or pylorus preservation) after surgery in this randomized clinical trial (RCT). Similarly, we aimed to provide comparative data on postoperative morbidity, nutritional status, and anthropometric measurements after pancreatoduodenectomy.

Materials and methods

Study design

This was a randomized (1:1), open-label, single-center, controlled, parallel-group, pragmatic clinical trial of patients who underwent pancreatoduodenectomy.

The study protocol was approved by the Ethics Committee (185/03) of the Bellvitge University Hospital, University of Barcelona, and it was registered at ClinicalTrials.gov (QUANUPAD Trial; NCT03984734). Written informed consent was obtained from all the patients. The study was conducted in accordance with the updated Declaration of Helsinki, guidelines for Good Clinical Practice, and applicable Spanish regulatory requirements. Confidentiality was guaranteed in accordance with current Spanish legislation (LOPD 15/1999—currently repealed, LOPD 3/2018). This manuscript was written in accordance with the CONSORT guidelines [15].

Study population

This study included adult patients (≥ 18 years of age) of both sexes who underwent surgical partial pancreatoduodenectomy (pancreatic head resection) at the Bellvitge University Hospital and provided written informed consent. Exclusion criteria were as follows: (i) patients who underwent total pancreatectomy; (ii) patients who underwent incomplete pancreatoduodenectomy; (iii) patients who received associated resections of other organs, except for the portal or superior mesenteric veins; (iv) patients with previous gastrectomy or other gastric surgery; (v) patients receiving neo-adjuvant treatment; (vi) patients with liver cirrhosis; and (vii) patients with duodenal ischemia or tumor infiltration that required an antrectomy.

The following anonymized data were entered into an ad hoc-created case report form (CRF): date of birth, date of diagnosis, date of surgery, anthropometric measurements (weight, upper arm circumference, tricipital skinfold), scintigraphy study of gastric emptying, nutritional status (analytical variables: liver enzymes, albumin, prealbumin,

C-reactive protein (CRP)), readmissions, morbidity, and QoL.

Randomization and masking

An external statistical consultant created a randomization list (1:1) before the start of the study. Patients were allocated to one of two study groups: (1) study group: patients who underwent classical Whipple, or (2) control group: patients who underwent PPPD.

The external statistician's team, the only one with access to the randomization list, prepared envelopes (one per patient) containing the randomization code. They were opaque, sealed, and numbered sequentially. Randomization was performed by opening the envelope with a blinded assistant of the surgical team.

Randomization was performed before starting resection, as described in another study [16]. The randomization timing (before starting the resection) was selected to avoid including patients with exclusion criteria only detectable at the time of the surgery, such as (i) an incomplete pancreatoduodenectomy due to intraoperative findings (i.e., liver metastasis) and (ii) other intraoperative findings that require a change of course in the previously programmed surgical plan (e.g., total pancreatectomy due to an affected margin).

This was an open-label study in which both the patient and the surgeon knew which type of reconstruction was conducted. A blinded third-party evaluation of the primary endpoint was not performed.

Study procedure

The study duration was from the surgery day (day 0, randomization) to 6 months after surgery. The patient was monitored daily from the surgery day until the day of hospital discharge. Outpatient control visits were scheduled for the first week after discharge and the 5th week and 6th month after surgery (day 0).

Surgical technique All interventions were performed by a team of surgeons with experience in hepatobiliary and pancreatic surgeries. All surgeons specialized in hepatobiliary surgery and liver transplantation.

All patients underwent resection with curative intent, including partial pancreatoduodenectomy with standard lymphadenectomy [17, 18]. We started the surgery with exploratory laparoscopy to rule out previously undetected disease extensions. A right subcostal laparotomy was performed, followed by cholecystectomy with lymphadenectomy of the hepatic hilum. Duodenal or gastric transections were obtained using a stapler. Resection surgery was

performed according to international cancer standards. In the study group, patients underwent classical Whipple, and distal gastrectomy varying from 20 to 40% was performed. In the control group, patients underwent PPPD; in these cases, the right gastric artery was preserved unless the artery restricted gastric mobility. The duodenum was dissected and divided at least 2 cm distally to the pylorus. Reconstruction was performed on a single loop, starting with pancreatic anastomosis. Pancreatic, biliary, and gastric anastomoses were performed in a retrocolic position. Duct-to-mucosa pancreatojejunostomy was the first choice for all patients. In the case of a narrow pancreatic duct, an internal transanastomotic pancreatic duct stent was introduced after pancreatojejunostomy at the surgeon's discretion. Hepaticojejunostomy was performed approximately 15 cm from pancreatojejunostomy.

Gastric or duodenal anastomosis was performed depending on the randomization group. Retrocolic duodenoenteric or gastroenteric anastomoses were performed using silk sutures. In cases of duodenal ischemia at the time of suturing or massive periampullary tumors with possible duodenal affection, the duodenum was divided, and a gastroenteric anastomosis was performed. These patients were excluded from the final data analysis. These anastomoses were performed approximately 60 cm from the biliary anastomosis site. Braun enteroenterostomies were not performed. In both groups, two drains were placed close to the pancreatojejunal anastomosis ($n=2$) and one posteriorly to the hepaticojejunal anastomosis (Bellovac, Wellspect, HealthCare, Möndal, Sweden). After surgery, a nasogastric suction tube was placed in all patients.

Postoperative care The analgesic treatment protocol and diet progression scheme during the postoperative period were identical between the two groups. During the first 24 h, the patients were monitored in an intensive care unit under the care of the anesthesia department. All patients were administered opioid- and non-steroidal anti-inflammatory drug-based analgesics, antiemetics every 8 h, and nasogastric aspiration. After 24 h, patients were transferred to the surgical ward, and analgesics were administered at the surgeon's discretion. The nasogastric tube was maintained until the suction debit was less than 800 mL/day, and correct clamping tolerance was observed (i.e., with no clinical or radiological suspicion of gastric stasis). In cases of clinical doubt, a gastrointestinal transit study with oral contrast was performed, and the nasogastric tube was removed when there was evidence of contrast passage across the anastomosis. Patients were provided total parenteral nutrition if no oral tolerance was achieved by the 7th day. Metoclopramide and ondansetron were administered every 6 h on an alternating regimen to all patients until the nasogastric tube was removed. In cases of fever or suspected

sepsis, an abdominal CT scan was performed to rule out an intra-abdominal abscess. After removal of the nasogastric tube for at least 7 days, treatment with antiemetics was maintained until progressive withdrawal at the surgeon's discretion. Amylase levels in the drainage fluid were measured on the first and third days after surgery. The drains were removed when amylase levels were less than threefold those in the blood. None of the patients received erythromycin or somatostatin [19, 20].

Follow-up Before surgery (day 0), baseline characteristics, anthropometric measurements, nutritional status (laboratory variables—see the “Outcomes” section for more detail), scintigraphy study of gastric emptying, and QoL questionnaires were gathered. Study visits were scheduled during the perioperative period. Clinical follow-up of all patients was performed by the same team of surgeons. All patients visited the hospital twice during the first 90 days: the first week after discharge and the 5th week after surgery. The follow-up was performed during outpatient visits by the surgeon in charge. In the 5th-week control visit after surgery, anthropometric measurements and nutritional status (laboratory variables) were recorded, and a scintigraphy gastric emptying study was performed. Data on readmission and morbidity at 90 days after surgery were obtained from the medical files. During the control visit at 6 months, nutritional status (laboratory variables) and anthropometric measurements were reobtained, and patients were required to answer a new QoL questionnaire.

Outcomes

The primary efficacy endpoints were the incidence and severity of DGE. Gastric emptying was clinically evaluated using scintigraphy. DGE and its severity (DGE grade) were defined according to the ISGPS criteria [3, 21].

Scintigraphy of gastric emptying was performed according to the hospital's protocol. In all patients, gastric emptying at orthostasis was measured before surgery and at 5 weeks post-surgery. The patients were radiolabeled with 1 mCi (37 Mbq) of ^{99m}Tc-colloid mixed with eggs, two slices of bread, and 200 mL of water (ingestion time < 10 min). Following ingestion, gastric area images were obtained at 15-min intervals for 90 min using a single-head gamma camera equipped with a 140-keV high-resolution collimator. The gastric area and background regions of interest were outlined in the first image and projected on the following images, and the percentage of retained gastric activity (GR) at 90 min versus the baseline image was calculated [22]. Pathological gastric emptying (DGE) was defined as gastric retention according to scintigraphic criteria (isotope that remains in the stomach) in patients with a radiotracer percentage greater than 61% at 90 min [22].

The secondary endpoints were safety (postoperative morbidity), length of hospital stay, anthropometric measurements, nutritional status, and QoL.

Postoperative morbidity was defined according to the Clavien–Dindo classification [23]. Postoperative morbidity encompassed the appearance of any kind of morbidity during the hospital stay, and the final decision regarding its presence was made by consensus among the surgical team members after the daily visit. Perioperative mortality was defined as death during the same hospital admission and within 90 days after surgery if the patient was discharged early.

Information on whether the patient had a narrow pancreatic duct and/or a pancreatic fistula was also gathered. A narrow pancreatic duct was defined as a diameter ≤ 3 mm. A pancreatic fistula was defined as the presence of an outflow of amylase-rich drainage fluid after the 3rd postoperative day and was classified according to the International Study Group for Pancreatic Fistula criteria [24].

Readmissions during the first 90 days after the surgery were recorded. Patients with postoperative death were excluded from the DGE analysis.

The anthropometric measurements used were weight, arm circumference, and triceps skinfolds. These were recorded in the preoperative period and at 5 and 6 months after surgery [25]. The upper arm circumference, assessed at the midpoint of the proximal arm (cm), was measured using a measuring tape. The tricipital skinfold (mm) was measured using a plicometer and a dermatograph pencil. In accordance with the Bistrian and Blackburn criteria [26], the average upper arm circumference values accepted were 24.3 cm in men and 17.7 cm in women. Regarding the tricipital skinfold, the values accepted were 12.5 mm in men and 22.3 mm in women.

Nutritional status was assessed using the following laboratory tests: liver enzymes, albumin, prealbumin, creatinine, urea, and CRP, at the preoperative visit and at the 5 weeks and 6 months post-surgery visits. All laboratory tests were performed according to the quality standards of the reference laboratory.

QoL was evaluated using the QLQ-PAN26 questionnaire [27], which explores different areas and assigns a value to each answer. A numerical result was obtained, and the higher the value, the worse the QoL. QoL was evaluated at the preoperative visit and at the 6-month postoperative visit.

Statistical analysis

The sample size was calculated based on the incidence of DGE after pancreatoduodenectomy. The expected incidence of DGE after PPPD (control group) was 43% [5], and that after classical Whipple (study group) was 10% [5]. To detect differences in the contrast of the null hypothesis ($H_0: p_1 = p_2$) using a two-sided χ^2 test for two independent

samples, with an α error of 0.05, a statistical power of 0.90, and a dropout rate of 10%, 40 patients were required in each group (1:1).

The data were encrypted and stored in a database created using Microsoft Access® (Microsoft, Redmond, WA, USA). The statistical analysis was only based on the “full analysis” set. Continuous variables are reported as mean (standard deviation (SD)). Variables that followed a normal distribution were analyzed using Student's *t*-test for the comparison of means and the χ^2 test (Fisher's exact test for expected values < 3) for the comparison of proportions. The χ^2 test or Fisher's exact test was used to analyze categorical variables. The Mann–Whitney *U* and Wilcoxon *W* tests were used for variables that did not follow a normal distribution. *p*-value < 0.050 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS® software version 18 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Baseline characteristics

A total of 108 patients were assessed for eligibility between August 2003 and August 2008. Of these, 24 were excluded for various reasons. Therefore, 84 patients were randomized (42 patients per group). Five patients died during the in-hospital postoperative period. These patients were not included in the analysis of DGE incidence; therefore, 79 patients were analyzed (40 in the study group and 39 in the control group). The flowchart of the study is shown in Fig. 1, and the baseline patient characteristics are shown in Table 1. The biliary tract was drained only in 15/84 patients (18%), with no differences between the two groups.

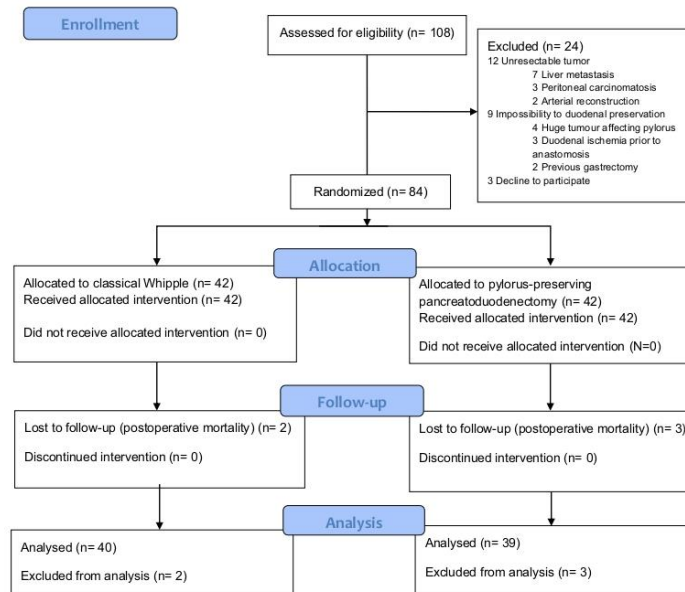
Primary efficacy endpoint

The incidence of DGE was 50% (20/40, 95% confidence interval (CI): 35–65%) in the study group and 62% (24/39, 95% CI: 46–75%) in the control group ($p = 0.260$).

DGE was associated with a longer hospital stay in both groups. The scintigraphy studies performed before surgery and at the 5th week after the intervention showed a mean (SD) percentage of radiotracer retention at 90 min of 35% (2.7) and 41% (2.9), respectively.

No significant differences were observed between the groups regarding the percentage of radiotracer retention at the preoperative study (39.9% and 31.2%, respectively) or the 5th-week post-surgery study (42.6% vs. 39.6%). Finally, we did not observe significant differences when comparing pre- and postoperative scintigraphy studies according to different DGE degrees.

Fig. 1 CONSORT 2010 flow diagram



Secondary efficacy endpoints

No differences were observed in the length of hospital stay between both groups (Table 2).

Regarding the anthropometric measurements, the weight before the disease was lower in the study group. Progressive weight loss was observed in both groups from the beginning of the disease until the 6th postoperative month. The upper arm circumference at 5 weeks post-surgery was greater in the control group than in the study group (26 cm vs. 28 cm, $p=0.030$). The triceps fold measurement was greater in the control group at the 5th week (13 mm vs. 16 mm, $p=0.020$) and 6th month (12 mm vs. 16 mm, $p=0.021$) post-surgery than in the study group.

No significant differences were observed in the analytical values related to nutritional status.

The QoL questionnaire QLQ-PAN26 did not show differences between both groups either preoperatively or 6 months after surgery. During the 6-month follow-up period, 41 patients received chemotherapy, with no differences between both groups ($p=0.162$). Additionally, 38 patients received radiotherapy, with no significant differences between both groups ($p=0.251$) (Table 2).

Safety endpoint

The postoperative mortality rates were 4.8% (2/42) and 7.1% (3/42) in the study and control groups. Two patients died due to hemoperitoneum, two due to intra-abdominal sepsis and residual pancreatitis, and one due to acute myocardial infarction. No significant difference in mortality was observed between both groups.

Of 84 patients, 45 (53.6%) developed morbidity. However, no difference in overall morbidity was observed between both groups.

A greater incidence of pancreatic fistula was recorded in patients with invaginated anastomosis than in those with duct-to-mucosa anastomosis (17% vs. 12%). In addition, postoperative bleeding (percentage) was higher in the study group than in the control group; however, the difference was insignificant.

The percentage of reoperations was higher in the control group than in the study group; however, the difference was insignificant. Eight (10.1%) of 79 patients were reoperated on: three in the study group and five in the control group.

Table 1 Preoperative demographic and clinical characteristics and laboratory analyses of the patients included in the study

Variables	Classical Whipple (study group) (N=42)	PPPD (control group) (N=42)
Age (years), mean (SD)	63.9 (12.0)	66.3 (11.1)
Sex (male), n (percent)	24 (57.1)	25 (59.5)
Weight before the disease (kg), mean (SD)	73.8 (14.1)	79.9 (12.0)
Preoperative weight loss (kg), mean (SD)	7.9 (5.8)	7.4 (4.6)
Preoperative arm circumference (cm), mean (SD)	27.7 (3.6)	28.9 (3.6)
Tricipital skinfold (mm), mean (SD)	13.9 (7.3)	14.9 (6.5)
Diagnosis, n (%)		
Pancreatic ductal adenocarcinoma	24 (57.1%)	20 (47.6%)
Ampullary adenocarcinoma	6 (14.3%)	12 (28.6%)
Distal bile duct carcinoma	4 (9.5%)	4 (9.5%)
Neuroendocrine tumor	2 (4.8%)	2 (4.8%)
Chronic pancreatitis	3 (7.1%)	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	0	2 (4.8%)
Mucinous cyst neoplasm	1 (2.4%)	0
Stromal tumor	1 (2.4%)	0
Other	1 (2.4%)	2 (4.8%)
Preoperative bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), mean (SD)	211.1 (185.9)	168.6 (176.0)
Preoperative glucose (mmol/L), mean (SD)	6.7 (2.9)	8.2 (10.9)
Preoperative triglyceride (mmol/L), mean (SD)	2.8 (1.2)	7.2 (31.7)
Preoperative hematocrit (%), mean (SD)	34.6 (4.7)	35.3 (7.1)
ASA physical status, n (%)		
II	21 (50.0%)	13 (31.0%)
III	21 (50.0%)	29 (69.0%)
APACHE II scoring system, mean (SD)	7.05 (3.4)	7.17 (2.8)

PPPD, pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

Discussion

Although the incidence of DGE was lower in patients who underwent classical Whipple (50%) than in those who underwent PPPD (62%), this difference was not significant.

Nevertheless, the incidence observed is remarkable, which we could justify for several reasons. First, during the study period, we adopted a more conservative approach to postoperative care. Thus, the nasogastric tube was maintained until 24–48 h after surgery and was removed only if the gastric aspirate was low. Second, since 2010, we have been performing antecolic gastrojejunal anastomoses [28], which has led to an improvement in DGE in these patients. Therefore, we are currently more active in initiating oral feeding, and we have also incorporated the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program as part of our usual clinical practice to shorten postoperative hospital stay [29].

As mentioned above, no differences in DGE were observed when the two techniques were compared. However, several reflections must be made. In our study, we were unable to safely complete pancreatoduodenectomy with pylorus preservation in nine patients, and a classical Whipple had to

be performed. Some patients had massive tumors, jeopardizing the oncological acceptability of resection. In other cases, the risk of duodenal ischemia forced us to perform gastrectomy. Similarly, Lin et al. [5] performed gastrectomy on five patients, and Tran et al. [30] on two. Tran et al. also found a higher percentage of affected tumor margins in the PPPD group than in the classical Whipple group (19 (26%) vs. 12 (17%), $p=0.023$). Regarding these differences, there was a higher percentage of peripancreatic circumferential margins, defined as the dorsal resection margin (peripancreatic fat and fascia of Treitz) or beyond the anterior pancreatic parenchyma anteriorly (peripancreatic fat, mesenteric base of the transverse colon, or posterior peritoneum of the lesser sac) in the PPPD group when compared to the classical Whipple group, and one patient presented an affected duodenal margin. In addition, the PPPD group had a higher number of resections with affected margins [30]. Thus, in our opinion, the classical Whipple technique should be adopted as the first choice since it has the same morbidity rate and can be performed in all patients without the fear of duodenal ischemia. In addition, the risk of a positive margin in pylorus preservation should be considered.

Table 2 Evolution and postoperative morbidity

Variable	Classical Whipple (study group) (n=40)	Pylorus-preserving partial pancreaticoduodenectomy (control group) (n=39)	p value
Delayed gastric emptying, ISGPS criteria; n (%)	20/40 (50%)	24/39 (61.5%)	0.302
Grade of delayed gastric emptying; ISGPS criteria, n (%)			
Grade A	9 (22%)	9 (23.1%)	
Grade B	4 (10%)	10 (25.6%)	
Grade C	7 (17.5%)	5 (12.8%)	0.307
Nasogastric tube required (days; mean (range))	11.56 (1–22)	10.86 (4–15)	0.811
Unable to tolerate liquid oral intake by postoperative (day; mean (range))	13.32 (2–24)	12.64 (6–19)	0.815
Percentage of radiotracers at 90 min (mean ± sd); 5 th -week isotopic test	42.6 ± 4.6	39.6 ± 4.1	0.684
Radiotracer percentage greater than 60% in the study at 90 min; 5th-week isotopic test	8/38 (21.1%)	4/36 (11.1%)	0.246
Duct-to-mucosa pancreatojejunostomy, n (%)	32 (76%)	28 (66.7%)	0.370
Perioperative transfusion (<48 h) (yes), n (%)	20 (47.6%)	13 (31%)	0.282
Duration of operation (min), mean (range)	378.81 (311.5–446.12)	380.48 (298.96–462)	0.919
Morbidity, n (%)	25/42 (59.5%)	27/42 (64.3%)	0.653
Medical complications	10 (24%)	12 (26.6%)	0.860
Pancreatic fistula, n (%)	3 (7.1%)	8 (19%)	0.109
Postoperative hemorrhage, n (%)	6 (14.3%)	2 (4.8%)	0.137
Intraabdominal abscess, n (%)	7 (16.7%)	8 (19%)	0.776
Biliary fistula, n (%)	2 (4.8%)	0	0.152
Gastrointestinal fistula, n (%)	2 (4.8%)	2 (4.8%)	1
Reoperation, n (%)	3/42 (7.1%)	5/42 (11.9%)	0.457
Hospital stay (days; mean ± sd)	21.98 ± 17.78	22.36 ± 12.98	0.514
Mortality, n (%)	2/42 (4.8%)	3/42 (7.1%)	0.645
Quality-of-life assessment (QLQ-PAN26)	59.67 (2.0)	58.45 (2.2)	0.379

RCTs published to date do not help decide which of these two techniques is better at reducing DGE incidence. In the late 1990s, Paquet et al. [7] and Wenger et al. [31] showed that PPPD was superior to the classical Whipple procedure in terms of better nutritional and endocrine recovery, and postoperative QoL. However, in 1999, Lin et al. [5] reported a higher incidence of DGE in patients who underwent PPPD. Subsequently, in the 2000s, Tran et al. [30] and Seiler et al. [32] published similar results between the two techniques in terms of postoperative morbidity and DGE. In 2008, Srinarmwong et al. [8] reported that PPPD was associated with a higher incidence of DGE. Finally, in 2015, Taher et al. [33] reported similar morbidity rates between the two techniques. Meta-analyses comparing the classical Whipple procedure and PPPD [34–38] also failed to demonstrate a clear difference in DGE incidence between the two techniques.

In recent years, several groups have advocated pyloric ring resection as a measure to improve DGE. Several RCTs [39–42] and meta-analyses [36–38, 43, 44] that compared pyloric ring preservation with resection have been published. The last two meta-analyses comparing pyloric ring resection and preservation in pancreatoduodenectomy indicated that

pyloric resection is superior to pyloric preservation in terms of DGE [37, 38]. However, evidence in this regard is unclear.

The debate over a technique that provides the least DGE is still ongoing; the proof of this is the publication of two recent articles based on German and American data. In this sense, a German study on DGE risk factors was based on a record of more than 5000 patients [45] without being able to demonstrate differences between the two techniques. Notably, PPPD was the method of choice in most patients (70.4%). A recent publication of a large American study of more than 15,000 patients [46] revealed the need for continued investigation of the factors responsible for greater DGE. The authors created the PrEDICT-DGE score to identify patients at high risk for DGE and help guide perioperative management. Some procedures, such as concurrent adhesion, feeding jejunostomy, vein graft vascular reconstruction, or pancreatic invagination anastomosis, were identified as independent factors associated with DGE. Based on their findings, the author suggested that classical Whipple with duct-to-mucosa pancreatojejunostomy technique should be considered the primary surgical approach in high-risk DGE patients.

Nutritional status

The patient's nutritional status and risk assessment of postoperative malnutrition should be part of the usual clinical practice before any pancreatic surgery, as recommended by the ISGPS [14]. The available data do not show any definitive nutritional advantages for a specific type of gastrointestinal reconstruction technique after pancreatoduodenectomy [42, 47, 48]. Therefore, a preoperative evaluation of patients undergoing pancreatic surgery should be performed, incorporating, among others, the percentage of body weight loss over time and body mass index (BMI) [40]. However, to date, no other group has investigated anthropometric changes after pancreatic surgery in relation to the type of gastroenteric reconstruction. We designed an RCT to evaluate postoperative DGE and analyze the nutritional status of patients after pancreatic surgery, with reference to pyloric preservation.

Maintaining appropriate nutritional support in patients with acute and chronic illnesses is a fundamental part of standard medical and surgical care. Malnourished patients have poorer clinical outcomes and higher morbidity and infection rates, and demand more healthcare resources than well-nourished patients [49]. Gastroparesis is one of the most under-diagnosed problems in patients with cancer and is often overlooked as a potential etiology of chronic nausea and vomiting. The exact prevalence of DGE is unknown; however, it is generally recognized that gastroparesis is common among patients with upper gastrointestinal tract tumors [50, 51] and after surgical treatment. A diagnosis of DGE is important in cancer and postoperative patients because the consequences of malignancy-associated gastroparesis can be serious, particularly in the context of other common problems that affect nutrition and fluid-electrolyte balance. Weight loss, anthropometric measurements, and various analytical variables have been associated with postoperative morbidity [14, 52–55]. The 5th-week postoperative evaluation showed superior anthropometric measurements in the PPPD group than in the study group in both the upper arm circumference and triceps fold (Fig. 2). However, at 6 months, these differences persisted only for the triceps fold measurement. We did not find a valid explanation for these differences; anthropometric changes likely respond to small modifications in the body constitution, which could result from the surgical technique. However, future studies should assess the anthropometric changes during the postoperative period of pancreatoduodenectomies. There were no differences in weight loss, BMI, or any of the laboratory variables analyzed between the study groups.

Isotope study of gastric emptying

Currently, gastric emptying scintigraphy following a standardized solid meal or liquid-phase gastric emptying (with

^{99m}Tc-radiolabeled pertechnetate mixed in orange juice) is the gold standard for diagnosing gastroparesis [25]. It can also be used to monitor the effectiveness of prokinetic therapy, although repeated exposure to radiation may be a limitation [56, 57]. Isotope studies after pancreatoduodenectomy have been used for years to assess DGE after pyloric preservation [57–61]; however, they have never been used in an RCT comparing both pancreatoduodenectomy techniques.

Although some authors [58] observed no differences in scintigraphy between both types of pancreatoduodenectomies, others [59] observed that more severe cases of DGE were associated with a higher percentage of residual radioactivity in the stomach after 120 min. Additionally, a more recent study [60] showed that scintigraphy performed on the 10th day after pancreatoduodenectomy had a better correlation with clinically relevant DGE than scintigraphy performed on the 21st day. In this study, we performed scintigraphy preoperatively and at 5 weeks postoperatively to observe long-term changes in gastric emptying. We did not observe differences in the retention of radiotracers between the study groups, nor did we find greater retention of radiotracers in patients with DGE. However, we observed a higher percentage of radiotracers in patients with severe DGE, although it was not significant.

Limitations

The first limitation of this study is the amount of time elapsed since we obtained our data, given that the analysis and presentation of the results were completed in 2010. Surgical practice and postoperative care have changed over the past 10 years. However, the surgical details of resection and reconstruction are essentially the same, and the postoperative morbidity remains similar. Furthermore, the study design followed the scientific method transparently and rigorously. Since new DGE concepts have been defined, and in light of recent publications that presented this problem regarding the magnitude of gastric resection, we thought it was necessary to report our results, which, despite being old, are reliable. As in other relevant studies, the timelessness of the problem is obvious, and, as previous meta-analyses advise, more RCTs should be performed to elucidate this. Second, the surgeons were responsible for the patients' postoperative care. Masking was not possible because the investigators knew each patient's randomization group. Given the results of this study, it does not seem necessary to preserve the pylorus during pancreatoduodenectomy since it did not provide any additional benefit. A long-term evaluation of the effect of PPPD was not performed and may be an endpoint to be pursued in future studies. Furthermore, a higher percentage of these patients died during the follow-up, making the long-term effect difficult to analyze. Another drawback is that the QoL PAN-26 results cannot be presented in detail because only the total score was collected in the database.

Conclusion

The incidence and severity of DGE did not differ between patients who underwent classical Whipple and those who underwent PPPD. Some anthropometric measurements may indicate better recovery with PPPD; however, both surgical pancreatoduodenectomy techniques were similar in terms of morbidity and mortality, nutritional status, and QoL. Therefore, in our opinion, the classical Whipple procedure should be the technique of choice because it can be performed in all patients without the fear of duodenal ischemia.

Data and/or code availability

The data sets used and/or analyzed during the study will be available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgements We would like to thank Dr. C. Masuet (Preventive Medicine and Public Health Service of the Hospital Universitari de Bellvitge) for providing advice on statistical analysis. We would also like to thank the IDIBELL Foundation and the CERCA Program/Generalitat de Catalunya for the institutional support provided.

Authors' Contributions Study conception and design: JA, JB, JF. Acquisition of data: NC, SM, NP, JB, MB. Analysis and interpretation of data: LS, JB, SM, SV. Drafting of the manuscript: TC. Critical revision of the manuscript: JB, SM, SV, TC.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. This research did not receive any specific grants from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. This study was funded by the investigator's personal funds. The costs of the surgical procedures and complementary tests were paid by the Catalan Institute of Health, and no additional costs were incurred. The investigators did not receive any economic compensation to conduct the study. Therefore, the study design, data collection, analysis, interpretation, and the original draft's writing, review, and editing were performed by members of the study team. The corresponding author had full access to all the study data and was responsible for submitting the paper for publication.

Declarations

Ethics approval The study protocol was approved by the Ethics Committee (185/03) of the Bellvitge University Hospital, University of Barcelona, and it was registered at ClinicalTrials.gov (QUANUPAD Trial; NCT03984734). The study complied with the criteria set by the Declaration of Helsinki (revised on WMA 64th General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013), Good Clinical Practice (GCP) standards, and applicable regulations.

Consent to participate and/or consent for publication Written informed consent was obtained from all the patients included.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing,

adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Christians KK, Tsai S, Tolat PP, Evans DB (2013) Critical steps for pancreaticoduodenectomy in the setting of pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 107(1):33–38
- Katz MHG, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA et al (2009) Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 16(July 2008):836–47
- Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR et al (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142(5):761–768
- Traverso LW, Freeny PC (1989) Pancreaticoduodenectomy. The importance of preserving hepatic blood flow to prevent biliary fistula. *Am Surg*. 55(7):421–6
- Lin PW, Lin YJ (1999) Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 86(5):603–607
- Bloechle C, Broering DC, Latuske C, Latuske M, Schreie T, Izbicki JR, et al. (1999) Prospektiv-randomisierter Vergleich zur Evaluation der Lebens-qualitätsnach partieller Pankreatoduodenektomie nach Whipple und pylorus-erhaltender Pankreatoduodenektomie nach Longmire-Traverso bei periampullärem Karzinom Prospektive randomized study to eval. *Langenbecks Arch Surg.*:(Forumband):661–5
- Paquet K-J (1998) Vergleich der partiellen Duodenopancreat- mit der pylorus-erhaltenden Zephalo- denopancreat-ektomie ± eine prospektiv kontrollierte, randomi- sierte Langzeitstudie. *chir gastroenterol*. 14:54–8
- Srinarmwong C, Luechakititak P, Prasitvilai W (2008) Standard Whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study. *J Med Assoc Thai* 91(5):693–698
- Taher M, Khan Z, Chowdhury M, Nur-E-Elahi M, Chowdhury A, Faruque M et al (2015) Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy vs standard Whipple's procedure in case of carcinoma head of the pancreas and periampullary carcinoma. *Mymensingh Med J*. 24(2):319–25
- Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G et al (2014) Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 11:11(11):CD006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub5>
- Yang C, Wu HS, Chen XL, Wang CY, Gou SM, Xiao J et al (2014) Pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy for periampullary and pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 6:9(3):e90316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090316>

12. Hüttner F, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CMCCMC, Antes G, Büchler MW et al (2016) Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (ppWhipple) versus pancreaticoduodenectomy (classical Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2:CD006053
13. Probst P, Hüttner FJ, Meydan Ö, Abu Hilal M, Adham M, Barreto SG et al (2021) Evidence map of pancreatic surgery—a living systematic review with meta-analyses by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)* 170(5):1517–1524
14. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A et al (2018) Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)* 164(5):1035–1048
15. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P (2008) Extending the CONSORT statement to randomized trials of non-pharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 148(4):295–309
16. Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A et al (2014) Randomized clinical trial of isolated Roux-en-Y versus conventional reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 101(9):1084–1091
17. Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C, et al. [Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma by cephalic duodenopancreatectomy (Part 1). Post-surgical complications in 204 cases in a reference hospital]. *Cirugía española* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 Jun 17];88(5):299–307. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X10002496>
18. Fabregat J, Busquets J, Peláez N, Jorba R, García-Borobia F, Masuet C, et al. [Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases]. *Cirugía española* [Internet]. 2010 Dec [cited 2015 Jun 17];88(6):374–82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X10003532>
19. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoie KD, Pitt HA et al (1993) Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 218(3):229–237
20. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, Akkermans LM, Jansen JB, Gouma DJ. (1997) The effect of octreotide on gastric emptying at a dosage used to prevent complications after pancreatic surgery: a randomized, placebo controlled study in volunteers. *Gut* 41(6):758–762. <https://doi.org/10.1136/gut.41.6.758>
21. Park JS, Hwang HK, Kim JK, Il Cho S, Yoon DS, Lee WJ et al (2009) Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Classification. *Surgery* [Internet] 146(5):882–7. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.05.012>
22. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH et al (2008) Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 103(3):753–763
23. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ac>
24. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J et al (2005) International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138(1):8–13. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>
25. Feinberg J, Nielsen EE, Gliud C, Lindschou J, Kondrup J, Jakobsen JC. (2015) Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3)
26. Blackburn GL, Brisitan BR, Maini BS, Schlam HT, Smith MF (1977) Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enter Nutr*. 1(1):11–21
27. Heerkens HD, van Berkel L, Tseng DSJ, Monnikhof EM, van Santvoort HC, Hagendoorn J et al (2018) Long-term health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy in patients with and without severe postoperative complications. *Hpb* [Internet]. 20(2):188–95. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.09.003>
28. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Peláez N, Ramos E (2019) Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *Br J Surg* [Internet]. 46–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/https://doi.org/10.1002/bjs.11023?af=R>
29. Barton JG (2016) Enhanced recovery pathways in pancreatic surgery. *Surg Clin North Am* [Internet]. 96(6):1301–12. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.07.003>
30. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW et al (2004) Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240(5):738–745. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143248.71964.29>
31. Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Müller JM (1999) Gastrointestinale Lebensqualität nach Duodenopancreatektomie beim Pankreascarcinom. Vorläufige Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie: PD vs PPPD [Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy]. *Chirurg* 70(12):1454–1459. German. <https://doi.org/10.1007/pl00002580>
32. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W et al (2005) Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection - long term results. *Br J Surg* 92(5):547–556
33. Taher M, Khan Z, Chowdhury M, Nur-E-Elahi M, Chowdhury A, Faruque M et al (2015) Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy vs. standard Whipple's procedure in case of carcinoma head of the pancreas and periampullary carcinoma. *Mymensingh Med J*. 24(2):319–25
34. Karanikolas PJ, Davies E, Kunz R, Briel M, Koka HP, Payne DM et al (2007) The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard Whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 14:1825–1834
35. Diener MK, Knaebel H-P, Heukaufer C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM (2007) A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 245:187–200
36. Lin L, Wu L, Li B, Zhou Y, Xu D (2014) A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *Hpb* [Internet]. 17(4):337–43. <https://doi.org/10.1111/hpb.12358>
37. Hanna M, Gadde R, Allen C, Meizoso J, Sleeman D, Livingstone AS et al (2016) Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 202(2):380–388
38. Varghese C, Bhat S, Wang TH, O'Grady G, Pandanaboyana S (2021) Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJS Open* 7:5(3):zrab035. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab035>

39. Klaiber U, Probst P, Hüttner FJ, Bruckner T, Strobel O, Diener MK et al (2020) Randomized trial of pylorus-preserving vs. pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy: long-term morbidity and quality of life. *J Gastrointest Surg.* 24(2):341–52
40. Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiber U et al (2018) Pylorus resection does not reduce delayed gastric emptying after partial pancreaticoduodenectomy a blinded randomized controlled trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg* 267(6):1021–1027
41. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K et al (2011) Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 253(3):495–501
42. Matsumoto I, Shinzaki M, Asari S, Goto T, Shirakawa S, Ajiki T et al (2014) A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol* 109(7):690–696
43. Li W, Liu X, Yang C, Fu L, Liang P, Zhu J et al (2019) No increase in delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of RCTs. <https://www.semanticscholar.org/paper/No-increase-in-delayed-gastric-emptying-after-a-of-Li-Liu/1328e58be26bf6c45ce36cddb9aebb2a533f1b9>
44. Klaiber U, Probst P, Strobel O, Michalski CW, Dörr-Harim C, Diener MK et al (2018) Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 105(4):339–349
45. Fahlbusch T, Luu AM, Höhn P, Klinger C, Werner J, Keck T et al (2022) Impact of pylorus preservation on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy—analysis of 5,000 patients based on the German StuDoQIPancreas-Registry. *Gland Surg* 11(1):67–76
46. Werba G, Sparks AD, Lin PP, Johnson LB, Vaziri K (2021) The PrEDICT-DGE score as a simple preoperative screening tool identifies patients at increased risk for delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB* 24(1):30–39
47. Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Yamaue H (2014) Pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy offers long-term outcomes similar to those of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective study. *World J Surg* 38(6):1476–1483
48. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K et al (2011) Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 253(3):495–501
49. Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR, Gramlich L et al (2016) Decline in nutritional status is associated with prolonged length of stay in hospitalized patients admitted for 7 days or more: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 35(1):144–152
50. Schraml FV, Krueger WH (2005) Presentation of gastric carcinoma on a radionuclide gastric-emptying study. *Clin Nucl Med* 30(8):574–576
51. Leung VKS, Kan PS, Lai MS (2003) Cholangiocarcinoma presenting as pseudoachalasia and gastroparesis. *Hong Kong Med J* 9(4):296–298
52. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL (2000) Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 231(3):293–300
53. Ohtsuka T, Tanaka M, Miyazaki K (2006) Gastrointestinal function and quality of life after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13(3):218–224
54. Klaiber U, Probst P, Knebel P, Contini P, Diener MK, Büchler MW et al (2015) Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 102(4):331–340. <https://doi.org/10.1002/bjs.9703>
55. Probst P, Haller S, Dörr-Harim C, Bruckner T, Ulrich A, Hackert T et al (2015) Nutritional risk in major abdominal surgery: protocol of a prospective observational trial to evaluate the prognostic value of different nutritional scores in pancreatic surgery. *JMIR Res Protoc* 16:4(4):e132. <https://doi.org/10.2196/resprot.4567>
56. Fich A, Neri M, Camilleri M, Kelly KA, Phillips S (1990) Stasis syndromes following gastric surgery: clinical and motility features of 60 symptomatic patients. *J clin gastroenterol.* 5:505–12
57. Kobayashi I, Miyachi M, Kanai M, Nagino M, Kondo S, Kamiya J (1988) Different gastric emptying of solid and liquid meals after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 85:927–930
58. Williamson RC, Bliouras N, Cooper MJ, Davies ER (1993) Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 114(1):82–86
59. Van Samkar G, Eshuis WJ, Lemmers M, Gouma DJ, Bannink RJ, Hollmann MW et al (2013) Value of scintigraphy for assessing delayed gastric emptying after pancreatic surgery. *World J Surg* 37(12):2911–2917
60. Samaddar A, Kaman L, Dahiya D, Bhattacharyya A, Sinha SK (2017) Objective assessment of delayed gastric emptying using gastric scintigraphy in post pancreaticoduodenectomy patients. *ANZ J Surg* 87(9):E80–E84
61. Hishinuma S, Ogata Y, Matsui J, Ozawa I (1999) Evaluation of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with the Imanaga reconstruction by hepatobiliary and gastrointestinal dual scintigraphy. *Br J Surg* 86(10):1306–1311

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

J. Busquets^{1,2} · S. Martín³ · Ll. Secanella¹ · M. Sorribas¹ · N. Cornellà¹ · J. Altet⁴ · N. Peláez¹ · M. Bajeñ⁵ · T. Carnaval⁶ · S. Videla^{6,7} · J. Fabregat^{1,2}

¹ Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Bellvitge University Hospital, Research Group of Hepato-Biliary and Pancreatic Diseases, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL, University of Barcelona, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

² Departament de Ciències clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), c. Casanova, 143, 08036 Barcelona, Spain

³ General and Digestive Surgery Service, Viladecans Hospital, Viladecans, Spain

⁴ General and Digestive Surgery Service, Mar Hospital, Barcelona, Spain

⁵ Department of Nuclear Medicine, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁶ Clinical Research Support Unit (HUB-IDIBELL), Clinical Pharmacology Department, Bellvitge University Hospital, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁷ Pharmacology Unit, Department of Pathology and Experimental Therapeutics, School of Medicine and Health Sciences, IDIBELL, University of Barcelona, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Estudi 2: Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial) BJS 2019; 106: 46–54.

J. Busquets, S. Martín, J. Fabregat, L. Secanella, N. Pelaez, E. Ramos.

Resum:

Antecedents: El buidament gàstric lent (BGL) és la causa més important de perllongament de l'estada hospitalària després de duodenopancreatectomia cefàlica (DPC). Estudis previs suggereixen que l'anastomosi gastroentèrica en Y de Roux podria tenir una menor incidència de BGL que la reconstrucció en Billroth II. L'objectiu principal d'aquest assaig clínic aleatoritzat va ser comparar el Billroth II (nansa única) amb la Y de Roux (doble nansa) després de la DPC per a determinar si la reconstrucció en Y de Roux s'associa a una menor incidència de BGL. Els objectius secundaris van ser les complicacions postoperatòries.


Mètodes: es va realitzar un assaig clínic, aleatoritzat, unicèntric, sense emmascarament ni avaluació emmascarada de la variable principal. Els pacients sotmesos a DPC entre 2013 i 2015 van ser aleatoritzats a un dels dos tipus d'anastomosi gastroentèrica per a la reconstrucció.

Resultats: es van aleatoritzar un total de 80 pacients, 40 en cada grup. La incidència de BGL va ser la mateixa en pacients en que es va realitzar una anastomosi gastroentèrica en Billroth II o en Y de Roux (en ambdós grups, 18 de 40 pacients; $P = 1.000$). El grau de BGL també va ser similar als grup Billroth II i al grup Y de Roux (grau A, 10 de 40 a ambdós grups; grau B, 5 de 40 vs 6 de 40; grau C, 3 de 40 vs 2 de 40; $P = 0.962$). La taxa de mortalitat va ser de 3 per cent, sense evidenciar diferència significativa entre els dos grups. No hi va haver diferències en la taxa de morbiditat postoperatòria, taxa de relaparotomia o durada de l'estada hospitalària.

Conclusió: la incidència i gravetat del BGL no difereixen entre l'anastomosi gastroentèrica en nansa única o en doble nansa després de la DPC.

Randomized clinical trial

Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial)

J. Busquets¹ , S. Martín², J. Fabregat¹, L. Secanella¹, N. Pelaez¹ and E. Ramos¹

¹Unitat de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica i Trasplantament Hepàtic, Hospital Universitari de Bellvitge, and ²Cirurgia General i Digestiva, Hospital Viladecans, Barcelona, Spain

Correspondence to: Dr J. Busquets, Unitat de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica i Trasplantament Hepàtic, Hospital Universitari de Bellvitge, Carrer de la Feixa Llarga s/n, 08907 Barcelona, Spain (e-mail: jbusquets@bellvitgehospital.cat)

Background: Delayed gastric emptying (DGE) is the most important cause of an extended hospital stay after pancreatoduodenectomy. Reports suggest that a Roux-en-Y gastroenteric anastomosis may have lower incidence of DGE than a Billroth II reconstruction. The primary aim of this RCT was to compare Billroth II (single loop) and Roux-en-Y (double loop) after pancreatoduodenectomy to determine whether Roux-en-Y reconstruction is associated with a lower incidence of DGE. Secondary endpoints were postoperative complications.

Methods: This was a randomized unblinded single-centre trial without masked evaluation of the main outcome. Patients undergoing pancreatoduodenectomy between 2013 and 2015 were randomized to undergo one of two types of gastroenteric anastomosis for reconstruction.

Results: A total of 80 patients were randomized, 40 in each group. The incidence of DGE was the same in patients undergoing Billroth II or Roux-en-Y gastroenteric anastomosis (both 18 of 40 patients; $P = 1.000$). The grade of DGE was also similar in the Billroth II and Roux-en-Y groups (grade A, both 10 of 40; grade B, 5 of 40 versus 6 of 40; grade C, 3 of 40 versus 2 of 40; $P = 0.962$). The mortality rate was 3 per cent, with no significant difference between the two groups. There were no differences in the overall rate of postoperative morbidity, relaparotomy rate or duration of hospital stay.

Conclusion: The incidence and severity of DGE does not differ between single- or double-loop gastroenteric anastomosis performed after pancreatoduodenectomy. Registration number: NCT00915863 (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Paper accepted 25 September 2018

Published online 3 December 2018 in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.11023

Introduction

Delayed gastric emptying (DGE) continues to be one of the most frequent complications after pancreatoduodenectomy, with rates varying from 13.5 per cent to more than 40 per cent^{1–4}. Technical approaches in the resection phase of pancreatoduodenectomy, such as the performance of standard Whipple versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy⁵, extension of lymphadenectomy⁶ or division of the left gastric vein⁷, have been investigated as putative risk factors for DGE. Likewise, several modifications to the surgical procedure in the reconstruction phase have been proposed to reduce DGE after pancreatoduodenectomy. These include an antecolic route of gastroenteric anastomosis^{8,9}, Billroth I

reconstruction for the gastroenteric anastomosis¹⁰, Braun enteroenterostomy¹¹ and the use of staples¹². Furthermore, Roux-en-Y (double-loop) reconstruction has been proposed to isolate the pancreatojejunostomy^{13,14} and the gastroenteric anastomosis^{15–17}. In theory, this could help to decrease the severity of pancreatic leakage as well as DGE. However, only one RCT¹⁸ has compared Billroth II with Roux-en-Y reconstruction of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy. This study showed that the DGE rate was higher with the use of Roux-en-Y reconstruction¹⁸. A meta-analysis¹⁹ of the use of Roux-en-Y reconstruction, based on only three studies of either pancreatojejunostomy^{13,14} or a gastroenteric anastomosis¹⁸ after pancreatoduodenectomy, was confusing.

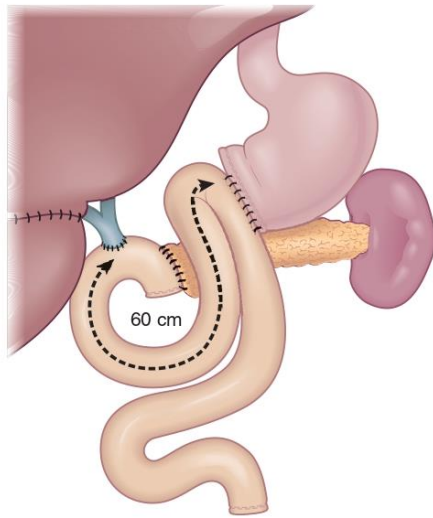


Fig. 1 Schematic diagram of Billroth II reconstruction after pancreatoduodenectomy. The three anastomoses were made in the same loop, beginning with pancreaticojejunostomy, followed by hepaticojejunostomy and ending with gastroenteric anastomosis. The distance between the hepaticojejunostomy and gastroenteric anastomosis was 60 cm

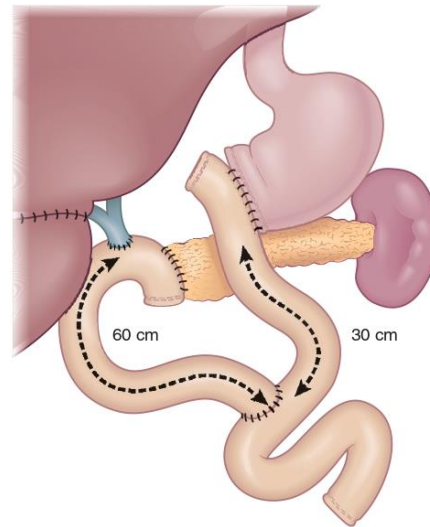


Fig. 2 Schematic diagram of Roux-en-Y reconstruction after pancreatoduodenectomy. The pancreaticojejunostomy and the hepaticojejunostomy were made in the same loop. A second loop was made to perform the gastroenteric anastomosis. The distance between the hepaticojejunostomy and enteroenteric anastomosis was 60 cm, and that between the gastroenteric anastomosis and enteroenteric anastomosis was 30 cm

Some have suggested that reconstruction with a double-loop Roux-en-Y could favour digestive transit by separating the pancreatic and gastric sutures. Thus, the delay in starting an oral diet in patients with a pancreatic fistula and Roux-en-Y reconstruction could, in theory, be prevented.

The authors decided to compare Billroth II with Roux-en-Y reconstruction after pancreatoduodenectomy (Figs 1 and 2). The primary aim of this RCT was to determine whether Roux-en-Y reconstruction is associated with a lower incidence and severity of DGE. Secondary endpoints were postoperative complications, postoperative mortality and duration of hospital stay.

Methods

The study protocol was approved by the Ethical Scientific Research Committee (PR135/12BIS), is registered in the ClinicalTrials.gov international registry (PAUDA Trial;

NCT02246205), complies with the principles of the Declaration of Helsinki, and is reported according to the CONSORT guidelines²⁰.

Study design and inclusion criteria

This was a single-centre, unblinded RCT. The main hypothesis of the study was that Roux-en-Y reconstruction of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy reduces the incidence of DGE.

The study included patients who underwent surgical resection of the head of the pancreas at the Hospital Universitari de Bellvitge from March 2013 to March 2015. Adults of either sex aged over 18 years were included. The exclusion criteria were: associated resections of other organs, except for the portal or superior mesenteric vein; total pancreatectomy; previous gastrectomy; neoadjuvant treatment; and liver cirrhosis.

Randomization

Patients were selected by the surgical team and provided informed consent to participate in the study. Patients were assigned randomly to one of two groups according to the gastroenteric anastomosis approach used. The control group included patients undergoing pancreatoduodenectomy with single-loop reconstruction or Billroth II, whereas the study group included patients undergoing pancreatoduodenectomy and double-loop reconstruction or Roux-en-Y.

A computer-generated randomization list was developed by a statistical consultant (Bellvitge Biomedical Research Institute) using simple randomization and a 1 : 1 randomization ratio. The surgical approach was assigned by the opening of a sealed, opaque sequentially numbered envelope by a blinded assistant. This was done after pancreatic head resection and just before starting reconstruction, as described in another study¹⁴. The timing of randomization was selected to diminish other bias. The number of patients with an uncompleted pancreatoduodenectomy because of intraoperative findings such as liver metastasis was reduced. Other intraoperative findings may require a change in the previous surgical plan and the need for total pancreatectomy owing to an affected margin. In this way, concealment of the sequence was maintained.

Blinding

This was an unblinded study in which the patient and the surgeon knew which type of reconstruction the patient received. A blinded third-party evaluation of the primary endpoint was not done.

Surgical technique

The resection technique has been described previously^{21,22}. All patients underwent resection with curative intent, comprising pancreatoduodenectomy with standard lymphadenectomy and antrectomy.

In all patients, a duct-to-mucosa pancreatojejunostomy was the first choice. Patients in the control group underwent Billroth II reconstruction. Pancreatic, biliary and gastric anastomoses were performed in the same intestinal loop (*Fig. 1*). The gastroenteric anastomosis was created 60 cm from the biliary suture, with the loop passing through an antecolic path. Patients in the Roux-en-Y group underwent reconstruction using two bowel loops: a jejunal loop for the pancreatic and biliary anastomoses, and an independent loop for the gastroenteric anastomosis. A manual gastroenteric anastomosis was constructed, with the loop passing through an antecolic path, leaving

30 cm from the gastroenteric anastomosis to the foot of the loop, and a distance of 60 cm from the hepaticojejunal anastomosis to the foot of the loop (*Fig. 2*). In both groups, two drains were placed close to the pancreatojejunal suture and one posterior to the hepaticojejunal suture (Bellovac, Wellspect, Health Care, Möndal, Sweden).

Surgical team

All interventions were undertaken by a team of surgeons with experience in hepatobiliary and pancreatic surgery who perform about 80 pancreatic resections annually. The six authors are surgeons, and all contributed to the trial. Five are staff surgeons with special dedication to hepatobiliary surgery and liver transplantation, and three have more than 15 years of experience. At least one of the latter three was always present at the interventions.

Postoperative management

Antiemetic treatment during the hospital stay included intravenous ondansetron (4 mg per 8 h) and intravenous metoclopramide (10 mg per 8 h) in patients who developed nausea. The decision to administer one or two antiemetic drugs was made by the anaesthetist during the first 24 h after surgery and the surgical team thereafter, depending on the symptoms in each patient. The nasogastric tube was clamped 24 h after surgery, and withdrawn at 48 h in the absence of nausea or vomiting. The introduction and progression of oral diet were individualized for each patient. Analgesia during the first 48 h included intravenous metamizole (2 g per 8 h) and intravenous paracetamol (1 g per 8 h). Rescue analgesia comprised subcutaneous or intravenous morphine by means of patient-controlled analgesia (PCA), at a dose of 0.5 mg per bolus with a 5-min lock-out to a maximum dose of 24 mg in 4 h. If nausea was difficult to control, doses of dexamethasone were administered promptly. After 48 h, the standard analgesic schedule following PCA withdrawal included metamizole (2 g per 8 h) and paracetamol (1 g per 8 h), both intravenously. Patients who required rescue analgesia received 10 mg subcutaneous morphine. The antiemetic and analgesic schedules were identical in both groups.

Follow-up

Clinical follow-up of all patients was carried out by the same team of surgeons. No diagnostic test was scheduled routinely during the postoperative period, but a radiological or endoscopic study was performed in the event of grade B or C DGE. Amylase in the drain fluid was determined

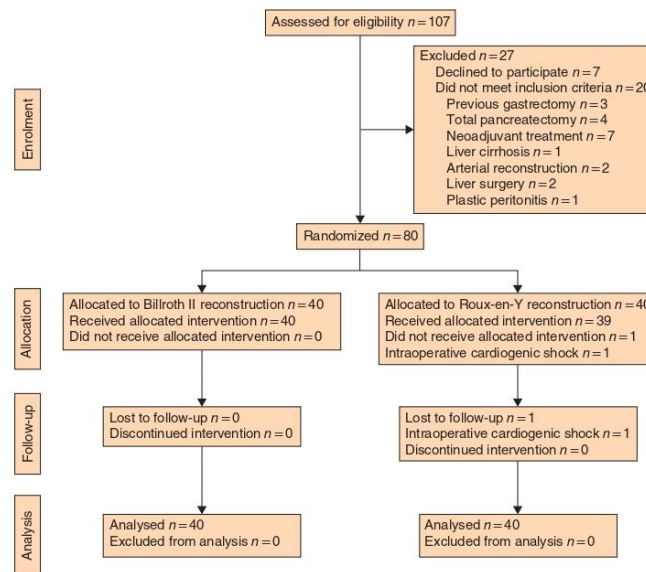


Fig. 3 CONSORT flow chart for the trial

on the first and third days after operation. The drains were removed when amylase levels were less than threefold those in blood. None of the patients received erythromycin or somatostatin^{23,24}.

Follow-up comprised scheduled outpatient visits to the operating surgeon in the perioperative period. All patients visited twice during the first 90 days: in the first week after discharge and in the second or third month. Readmissions and morbidity at 90 days after surgery were recorded.

Study endpoints and definitions

The primary endpoint was the incidence and severity of DGE. Secondary endpoints were postoperative morbidity and mortality, and length of hospital stay. The emergence of DGE and other postoperative complications was identified by consensus by the surgical team after the daily visit.

DGE was defined by intolerance of oral diet from the seventh day after operation and the persistent need for a nasogastric tube on day 4 or later, according to the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) criteria^{1,2}. The grade of DGE was defined as A, B or C¹,

depending on the day of oral diet initiation or withdrawal of the nasogastric tube.

A narrow pancreatic duct was defined as that with a diameter of less than or equal to 3 mm. A pancreatic fistula was defined by outflow of amylase-rich drainage fluid from the third postoperative day, and classified according to the International Study Group for Pancreatic Fistula²⁵.

Postoperative morbidity encompassed the appearance of any complication during the hospital stay. Postoperative complications and postoperative mortality were defined according to the Clavien–Dindo classification²⁶.

Perioperative mortality was defined as death during the same hospital admission or within 90 days after surgery if the patient was discharged earlier. Readmissions during the first 90 days after surgery were registered.

Statistical analysis

A randomized pilot study comparing two reconstruction techniques was proposed, taking into account the uncertainty of estimating the incidence of DGE with the use of Roux-en-Y reconstruction within the setting of a randomized study with a population similar to the present one. The sample size calculation was based on the incidence

Table 1 Preoperative demographic and characteristics of the patients

	All patients (n = 80)	Billroth II (n = 40)	Roux-en-Y (n = 40)
Age (years)*	66.6(11.3)	65.6(10.9)	68.1(11.7)
Sex ratio (M:F)	48:32	24:16	24:16
BMI (kg/m ²)*	26.3(5.6)	26.1(6.6)	26.6(4.6)
Co-morbidity			
Diabetes mellitus	16 (20)	7 (18)	9 (23)
Arterial hypertension	37 (46)	14 (35)	23 (58)
Dyslipidaemia	26 (33)	11 (28)	15 (38)
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (15)	7 (18)	5 (13)
Acute myocardial infarction	9 (11)	5 (13)	4 (10)
Chronic kidney disease	3 (4)	1 (3)	2 (5)
Cause of obstructive jaundice			
Pancreatic ductal adenocarcinoma	51 (64)	27 (68)	24 (60)
Distal bile duct carcinoma	8 (10)	3 (8)	5 (13)
Ampullary adenocarcinoma	15 (19)	9 (23)	6 (15)
Duodenal adenocarcinoma	1 (1)	0 (0)	1 (3)
Intraductal papillary mucinous neoplasm	3 (4)	0 (0)	3 (8)
Pancreatic neuroendocrine tumour	2 (3)	1 (3)	1 (3)
Biochemical values			
Preoperative albumin (g/l)*	36.4(5.3)	36.8(4.1)	36.0(6.4)
Preoperative bilirubin (µmol/l)*	116(131)	113(117)	119(146)
Preoperative creatinine (µmol/l)*	73(21)	71(18)	75(23)
Preoperative haemoglobin (g/l)*	12.4(3.7)	12.1(1.4)	12.7(5.2)
Preoperative CA19.9 (kunits/l)*	522(1158)	339(689)	701(1467)
Perioperative values			
Perioperative transfusion (within 48 h)	26 (33)	10 (25)	16 (40)
Venous resection	9 (11)	3 (8)	6 (15)
Wirsung diameter < 3 mm	32 (40)	15 (38)	17 (43)
Duct-to-mucosa pancreatojejunostomy	78 (98)	40 (100)	38 (95)
Intraoperative hypotension arterial pressure < 60 mmHg	4 (5)	3 (8)	1 (3)
Duration of operation (min)*	419(87)	405(88)	431(85)

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; *values are mean(s.d.). Percentages may not add up owing to rounding. CA, carbohydrate antigen.

of DGE after pancreatoduodenectomy. Based on previous studies³, the incidence of DGE after single-loop reconstruction was taken as 0.39. An analysis of unpublished data carried out before the present study showed the incidence of DGE in the authors' setting to be 0.40. Based on other series^{4,27} and according to feasibility criteria, an incidence of DGE of 0.1 was sought in the Roux-en-Y group. To detect a reduction in the incidence of DGE of 0.29 in the Roux-en-Y group, based on a two-sided test with an α error of 0.05 and a statistical power of 0.80, and allowing for a dropout of 20 per cent, it was calculated that 40 patients would be required in each group.

Data were encrypted and stored in a database created with Microsoft Access® (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Continuous variables are reported as mean(s.d.). Data were analysed according to intention to treat. The χ^2 test or Fisher's exact test was used for analysis of categorical variables and the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. $P < 0.050$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS® software version 18 (IBM, Armonk, New York, USA).

Results

The flow chart for the trial is shown in *Fig. 3*. Follow-up was closed in April 2015, 2 months after the discharge of the last patient included in the study. One patient in the Roux-en-Y group developed cardiogenic shock and intraoperative haemodynamic instability after randomization, requiring completion of the intervention with Billroth II reconstruction. This patient was analysed in the Roux-en-Y group, according to the intention-to-treat principle. Clinical data for patients included in the study are summarized in *Table 1*. With regard to surgery, perioperative transfusion was performed in one-third of the patients, and the duration of operation was approximately 7 h.

Delayed gastric emptying and postoperative outcomes

The overall incidence and grades of DGE were similar in the two groups (*Table 2*). Postoperative analgesia included metamizole and paracetamol with rescue PCA

Table 2 Primary and secondary endpoints with details of postoperative morbidity

	All patients (n = 80)	Billroth II (n = 40)	Roux-en-Y (n = 40)	P [¶]
Delayed gastric emptying [†]	36 (45)	18 (45)	18 (45)	1.000
Grade				0.962
A	20 (25)	10 (25)	10 (25)	
B	11 (14)	5 (13)	6 (15)	
C	5 (6)	3 (8)	2 (5)	
Antiemetic regimen				0.793
Ondansetron and metoclopramide	61 (76)	30 (75)	31 (78)	
Ondansetron or metoclopramide	19 (24)	10 (25)	9 (23)	
Morbidity	56 (70)	26 (65)	30 (75)	0.329
Clavien–Dindo grade ≥ IIIa	18 (23)	9 (23)	9 (23)	1.000
Pancreatic fistula [‡]	36 (45)	18 (45)	18 (45)	1.000
Grade				0.792
A	25 (31)	12 (30)	13 (33)	
B	10 (13)	5 (13)	5 (13)	
C	1 (1)	1 (3)	0 (0)	
Postoperative haemorrhage [§]	8 (10)	5 (13)	3 (8)	0.456#
Grade				0.358#
B	6 (8)	3 (8)	3 (8)	
C	2 (3)	2 (5)	0 (0)	
Other complications				
Intra-abdominal abscess	17 (21)	8 (20)	9 (23)	0.785
Biliary fistula	5 (6)	4 (10)	1 (3)	0.166#
Gastrointestinal fistula	1 (1)	1 (3)	0 (0)	0.314
Reoperation	5 (6)	3 (8)	2 (5)	0.644#
Death	2 (3)	0 (0)	2 (5)	0.152#
Duration of hospital stay (days) [*]	16(12)	17(14)	15(10)	0.821**

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; *values are mean(s.d.). Percentages may not add up owing to rounding. [†]As defined by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS); [‡]as defined by the International Study Group of Pancreatic Fistula; [§]as defined by the ISGPS. [¶] χ^2 test, except. #Fisher's exact test and **Mann–Whitney *U* test.

in 55 per cent of the patients. Dexketoprofen was added to this schedule in 40 per cent of patients, whereas 5 per cent did not receive PCA during the first few postoperative days. There were no differences in analgesic schedules between the study groups. A total of 56 patients (70 per cent) developed complications, and 23 per cent had complications of Clavien grade IIIa or higher. There was no difference in overall morbidity between groups. Five patients (6 per cent) were reoperated, three in the Billroth II group and two in the Roux-en-Y group. The postoperative mortality rate was 3 per cent (2 deaths in the Roux-en-Y group). One death was due to sudden massive intestinal ischaemia during the first week after reoperation, with no evidence of anastomotic dehiscence or intra-abdominal infection; this patient remained with a nasogastric tube throughout the postoperative period, and was considered to have DGE. The other patient died from respiratory superinfection 3 months after surgery without any severe intra-abdominal complications. Four patients (2 in each group) were readmitted before day 90 after surgery. Reasons for readmission were intra-abdominal abscess in three patients and colitis in one.

Factors related to delayed gastric emptying

Hypoalbuminaemia (albumin level less than 35 g/l) and hyperbilirubinaemia (bilirubin level over 200 μ mol/l) were more frequent in patients who developed DGE: 18 of 36 *versus* 11 of 44 ($P=0.036$) and 14 of 36 *versus* eight of 44 ($P=0.039$) respectively. *Table S1* (supporting information) shows the differences between patients with and without DGE.

Discussion

In this randomized trial, the type of gastrojejunostomy reconstruction after pancreatoduodenectomy did not influence the frequency of DGE or any other postoperative complications.

One of the most frequent complications after pancreatoduodenectomy is DGE³. The aetiopathogenesis of this complication has been studied extensively^{27,28}, but no single cause has been identified. Numerous technical modifications have been proposed to reduce DGE, based on the magnitude of gastroduodenal resection, such as

pancreatoduodenectomy with pyloric preservation²⁹, pancreatoduodenectomy with pyloric ring resection^{17,30}, and pancreatoduodenectomy with subtotal gastric preservation³¹. Despite the proposed technical modifications, none has demonstrated clear superiority in reducing DGE after pancreatoduodenectomy. The most commonly used technique is a single-loop reconstruction, or procedure in which the pancreatojejunosomy anastomosis, hepaticojejunal anastomosis and, finally, the gastroenteric anastomosis with a Billroth II reconstruction are performed sequentially^{32–34}. Numerous studies have described modifications in the reconstruction to reduce the incidence of DGE. Some favour a terminal–terminal gastroenteric anastomosis to Billroth I^{10,11,35}. Others incorporate an enteroenteric anastomosis to the omega of Braun¹¹. However, these studies were performed with few patients or had poor methodology. Others propose the preparation of an isolated Roux-en-Y loop for the pancreatojejunosomy³⁶. Some even suggest reconstructing the intestine in a single loop but starting with the gastric anastomosis, followed by the pancreatic anastomosis and ending with the biliary anastomosis³⁵. Thus, the reconstruction approach following pancreatoduodenectomy remains controversial among pancreatic surgeons.

Recently, it has been proposed that preparation of the gastroenteric anastomosis with Roux-en-Y following pancreatoduodenectomy should be done separately from the pancreatojejunosomy^{12,18,37}. According to some authors^{12,15,17,18}, a Roux-en-Y gastroenteric anastomosis contributes to a lower incidence of DGE. In a review of previous reports, Murakami and colleagues¹⁵ compared Billroth I with Roux-en-Y reconstruction after pancreatoduodenectomy, and multivariable analysis demonstrated a lower rate of DGE after Roux-en-Y reconstruction. However, they used pancreatogastrostomy as the pancreatic anastomosis, making it difficult to compare their results with those of the present study. On multivariable analysis, Sakamoto and co-workers^{12,16} demonstrated less DGE in the Roux-en-Y group with use of mechanical sutures. However, these authors described three different ways of doing the gastroenteric anastomosis, with the addition of Braun enteroenterostomy in the reconstruction. Barakat *et al.*¹⁷ also reported a lower incidence of DGE for Roux-en-Y compared with Billroth II reconstruction (10 *versus* 57 per cent respectively). However, the two groups may not have been well matched because the Roux-en-Y group received erythromycin more frequently during the postoperative course and the gastric resection was not the same in both groups; antrectomy was performed in

the Billroth II group and pyloric ring resection in the Roux-en-Y group.

Only one previous randomized study¹⁸ compared Roux-en-Y with Billroth II reconstruction after pancreatoduodenectomy, with preservation of most of the stomach. The patients were randomized to undergo Billroth II (52 patients) or Roux-en-Y (49) reconstruction. The nasogastric tube was retained for 5–7 days after surgery, and all patients underwent an upper gastrointestinal imaging series from postoperative days 5 to 7. According to the definition proposed by the ISGPS in 2007, grade A DGE is defined by the need for a nasogastric tube for 4 days or more, or nasogastric tube reinsertion on day 3 after surgery, or the inability to tolerate a solid diet by postoperative day 7. Because routine institutional policy at the time of the study was to leave the nasogastric tube in place for at least 5 days after surgery, it is probable that no patients were diagnosed with grade A DGE, and the incidence of DGE in both groups is therefore likely to have been underestimated. Shimoda and colleagues¹⁸ showed a higher rate of DGE in the group undergoing Roux-en-Y compared with Billroth II reconstruction (20.4 *versus* 5.7 per cent respectively), and the Roux-en-Y group also had a longer hospital stay (41.1 *versus* 31.6 days). Another difference between the present study and that of Shimoda *et al.*¹⁸ is the use of antrectomy here, whereas the Japanese investigators performed a subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy, including division of the stomach 2 cm proximal to the pyloric ring. To date, no randomized trial has compared pancreatoduodenectomy with antrectomy for the two reconstruction techniques used in the present study. As in the Shimoda study¹⁸, there was no improvement with Roux-en-Y reconstruction after pancreatoduodenectomy in the present trial. The rate of DGE was not lower and nor were there fewer postoperative complications. In addition, the postoperative stay was similar in the two groups.

The most relevant limitation of this study was that the surgeons were also responsible for postoperative management of the patients. Masking was not possible because the researchers knew the group into which each patient had been randomized. In view of the results of this study, it does not seem necessary to modify the usual reconstruction performed after pancreatoduodenectomy because the Roux-en-Y procedure does not provide any added benefit. Evaluation of the effect of biliary reflux on long-term quality of life in patients with single-loop reconstruction after pancreatoduodenectomy was not done, and may be a further endpoint pursued in future studies.

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbiicki JR *et al.* Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; **142**: 761–768.
- 2 Park JS, Hwang HK, Kim JK, Cho SI, Yoon DS, Lee WJ *et al.* Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) classification. *Surgery* 2009; **146**: 882–887.
- 3 Malleo G, Vollmer CM Jr. Postpancreatectomy complications and management. *Surg Clin North Am* 2016; **96**: 1313–1336.
- 4 Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Partelli S, Rossini R *et al.* Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *HPB (Oxford)* 2010; **12**: 610–618.
- 5 Diener MK, Knaebel HP, Heukafer C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving *versus* classical pancreatoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; **245**: 187–200.
- 6 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH *et al.* Pancreatoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999; **229**: 613–622.
- 7 Kurosaki I, Hatakeyama K. Preservation of the left gastric vein in delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2005; **9**: 846–852.
- 8 Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P. Effect of antecolic *versus* retrocolic gastroenteric reconstruction after pancreatoduodenectomy on delayed gastric emptying: a meta-analysis of six randomized controlled trials. *Dig Surg* 2016; **33**: 15–25.
- 9 Cao SS, Lin QY, He MX, Zhang GQ. Effect of antecolic *versus* retrocolic reconstruction for gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a meta-analysis. *Surg Pract* 2014; **18**: 72–81.
- 10 Goei TH, van Berge Henegouwen MI, Slooff MJ, van Gulik TM, Gouma DJ, Eddes EH. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: influence of a Billroth I *versus* a Billroth II type of reconstruction on gastric emptying. *Dig Surg* 2001; **18**: 376–380.
- 11 Watanabe Y, Ohtsuka T, Kimura H, Matsunaga T, Tamura K, Ideno N *et al.* Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a retrospective review. *Am J Surg* 2015; **209**: 369–377.
- 12 Sakamoto Y, Kajiwara T, Esaki M, Shimada K, Nara S, Kosuge T. Roux-en-Y reconstruction using staplers during pancreatoduodenectomy: results of a prospective preliminary study. *Surg Today* 2009; **39**: 32–37.
- 13 Ke S, Ding XM, Gao J, Zhao AM, Deng GY, Ma RL *et al.* A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage *versus* conventional loop reconstruction after pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2013; **153**: 743–752.
- 14 Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A *et al.* Randomized clinical trial of isolated Roux-en-Y *versus* conventional reconstruction after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2014; **101**: 1084–1091.
- 15 Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakagawa N *et al.* An antecolic Roux-en-Y type reconstruction decreased delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2008; **12**: 1081–1086.
- 16 Sakamoto Y, Yamamoto Y, Hata S, Nara S, Esaki M, Sano T *et al.* Analysis of risk factors for delayed gastric emptying (DGE) after 387 pancreatoduodenectomies with usage of 70 stapled reconstructions. *J Gastrointest Surg* 2011; **15**: 1789–1797.
- 17 Barakat O, Cagigas MN, Bozorgui S, Ozaki CF, Wood RP. Proximal Roux-en-Y gastrojejunal anastomosis with pyloric ring resection improves gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2016; **20**: 914–923.
- 18 Shimoda M, Kubota K, Katoh M, Kita J. Effect of Billroth II or Roux-en-Y reconstruction for the gastrojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a randomized controlled study. *Ann Surg* 2013; **257**: 938–942.
- 19 Yang J, Wang C, Huang Q. Effect of Billroth II or Roux-en-Y reconstruction for the gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2015; **19**: 955–963.
- 20 Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 295–309.
- 21 Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C *et al.* [Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma by cephalic duodenopancreatectomy (Part 1). Post-surgical complications in 204 cases in a reference hospital]. *Cir Esp* 2010; **88**: 299–307.
- 22 Fabregat J, Busquets J, Peláez N, Jorba R, García-Borobia F, Masuet C *et al.* [Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases]. *Cir Esp* 2010; **88**: 374–382.

- 23 Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemo KD, Pitt HA *et al.* Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993; **218**: 229–237.
- 24 van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, Akkermans LM, Jansen JB, Gouma DJ. The effect of octreotide on gastric emptying at a dosage used to prevent complications after pancreatic surgery: a randomised, placebo controlled study in volunteers. *Gut* 1997; **41**: 758–762.
- 25 Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J *et al.*; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; **138**: 8–13.
- 26 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–213.
- 27 Kunstman JW, Fonseca AL, Ciarleglio MM, Cong X, Hochberg A, Salem RR. Comprehensive analysis of variables affecting delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2012; **16**: 1354–1361.
- 28 Tan WJ, Kow AW, Liau KH. Moving towards the New International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definitions in pancreaticoduodenectomy: a comparison between the old and new. *HPB (Oxford)* 2011; **13**: 566–572.
- 29 Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP *et al.* A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; **34**: 1237–1245.
- 30 Hackert T, Bruckner T, Dörr-Harim C, Diener MK, Knebel P, Hartwig W *et al.* Pylorus resection or pylorus preservation in partial pancreatico-duodenectomy (PROPP study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; **14**: 44.
- 31 Huang W, Xiong JJ, Wan MH, Szatmary P, Bharucha S, Gomatos I *et al.* Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 6361–6373.
- 32 Christians KK, Tsai S, Tolat PP, Evans DB. Critical steps for pancreaticoduodenectomy in the setting of pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2013; **107**: 33–38.
- 33 Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J *et al.* 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006; **10**: 1199–1211.
- 34 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemo KD, Pitt HA, Talamini MA *et al.* Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; **226**: 248–260.
- 35 Ueno T, Takashima M, Iida M, Yoshida S, Suzuki N, Oka M. Improvement of early delayed gastric emptying in patients with Billroth I type of reconstruction after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; **16**: 300–304.
- 36 Machado MC, Machado MA. Systematic use of isolated pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: five years of experience with zero mortality. *Eur J Surg Oncol* 2016; **42**: 1584–1590.
- 37 Ma YG, Li XS, Chen H, Wu MC. Pancreaticoduodenectomy with Roux-Y anastomosis in reconstructing the digestive tract: report of 26 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; **1**: 611–613.

Supporting information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

8. Discussió

Els dos assajos clínics inclosos en aquesta tesi doctoral (primer i segon treball) aporten evidència científica sobre la incidència d'una complicació, el BGL, després de la DPC. Les modificacions tècniques estudiades han estat la tècnica de Whipple clàssica amb antrectomia i la PPPD en la fase de resecció i la reconstrucció gastroentèrica en Y de Roux o en Billroth II després de DPC. Basat en els nostres resultats no s'han vist diferències en la incidència de BGL entre els dos tipus de resecció gàstrica (Whipple clàssic vs PPPD) ni tampoc entre els dos tipus de reconstrucció del trànsit (Y de Roux vs Billroth II).

El buidament gàstric lent és una complicació freqüent amb una incidència que pot ser superior al 40%(71,72,74,122), i que pot implicar un augment de l'estada hospitalària o la taxa de reingrés(41-46), així com a repercussions importants en l'evolució del pacient amb càncer de pàncrees donat que pot enrederir l'inici del tractament adjuvant.

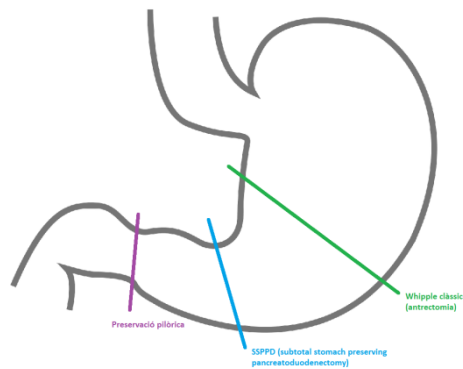
Les modificacions de la tècnica quirúrgica s'han relacionat amb la incidència de BGL(123,124). Les modificacions de la fase de resecció inclouen la preservació pilòrica i la SSPPD.

El primer article de la present tesi doctoral es centra en la modificació de la fase de resecció per tal de disminuir la incidència de BGL, comparant la tècnica clàssica de Whipple amb antrectomia amb la PPPD. La SSPPD no ha estat valorada en els nostres estudis.

La tècnica inicial de la DPC incloïa l'antrectomia. Anys més tard, alguns autors van demostrar que la preservació del pílor era una alternativa vàlida en aquests malalts(125). Més recentment, han estat descrites tècniques molt similars, que fan referència a la resecció de l'anell pilòric(33,34): la duodeno-pancreatectomia amb preservació gàstrica o subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy, SSPPD(35,36) (Figura 1).

Figura 1: Magnitud de la resecció gastroduodenal

Inspirat en (36)



Com ja s'ha comentat, la PPPD va ser descrita per Watson l'any 1942(21) i donada a conèixer per Traverso(22), i té com a avantatges una menor incidència de dumping(123) i ulceració jejunal gràcies a mantenir la funció d'esfínter del pílor.

Teòricament, podria millorar la funció digestiva a llarg termini gràcies al fet que el mecanisme gàstric està intacte, permetent una millor nutrició a llarg termini.

Aquesta tècnica ha demostrat igual morbiditat, mortalitat i supervivència a llarg termini que la DPC clàssica amb antrectomia.

No obstant, la PPPD es va relacionar amb una major incidència de buidament gàstric lent. Es va postular com a possible augment de la incidència de buidament gàstric lent en la PPPD el fet que la duodeno-jejunostomia és més estreta que la gastro-jejunostomia mentre que el romanent gàstric és major en el pacient amb preservació pilòrica, fent que hi hagi un problema de pas de l'aliment(60).

Altres grups defensaven que la PPPD no és inferior al procediment de Whipple clàssic o a la pancreatectomia amb preservació gàstrica (SSPPD), i que el procediment quirúrgic no és un factor essencial per a l'aparició de buidament gàstric lent(60,126).

Coincidint amb els resultats del nostre estudi aleatoritzat (estudi 1 de la memòria), altres estudis prospectius aleatoritzats i metanàlisi no demostren diferències entre la DPC amb antrectomia en front la preservació pilòrica(127-130).

La duodenopancreatectomia amb resecció de l'anell pilòric (descrita a la introducció) té l'objectiu de mantenir la capacitat de l'estómac i disminuir la incidència de buidament gàstric lent (131,132).

Cap de les modificacions descrites ha aconseguit demostrar ser superior a les altres en la reducció del buidament gàstric lent.

Una altra de les modificacions tècniques en relació al BGL son canvis en la reconstrucció del trànsit intestinal. Valorada en el segon treball de la present tesi doctoral, en que es compara la reconstrucció del trànsit amb gastroenteroanastomosi amb dues nanses en Y de Roux amb la gastroenteroanastomosi amb una nansa en Billroth II.

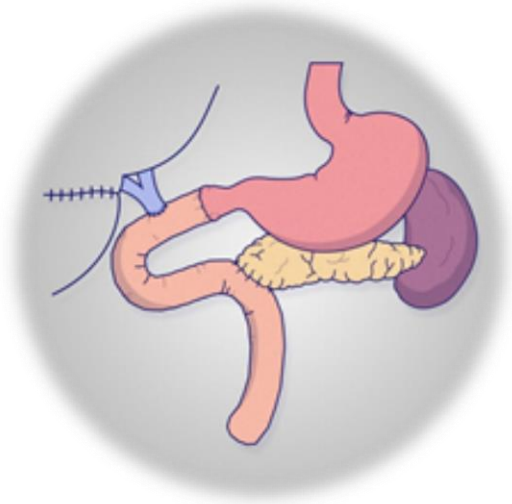
De fet, la reconstrucció més utilitzada a la DPC és la coneguda com a reconstrucció de Child(133), procediment en que es realitza l'anastomosi pancreàtico-jejunal, hepàtico-jejunal i gastroentèrica en una sola nansa amb una reconstrucció en Billroth II(134,135).

Les modificacions descrites a la literatura per tal de disminuir la incidència de buidament gàstric lent són l'anastomosi gastroentèrica termino-terminal en Billroth I (61,136,137), l'anastomosi enteroentèrica en omega de Braun(66),(136) i la gastroenteroanastomosi en Y de Roux (60,123,138). Malgrat que no totes han estat valorades en els nostres estudis, a continuació discutim les diverses opcions i modificacions tècniques en la fase de reconstrucció de la DPC descrites a la literatura.

Ueno(137) al 1995 proposa la reconstrucció del trànsit en una sola nansa començant per la sutura gàstrica termino-terminal, en Billroth I (Figura 2), seguida de la sutura pancreàtica i per últim la sutura biliar. En el seu article s'avaluen 20 pacients després de PPPD i reconstrucció amb Billroth I amb la duodenojejunostomia termino lateral i la fixació de l'epipló major a la paret abdominal i no van observar cap cas de buidament gàstric lent.

Posteriorment, un estudi publicat per Goei(61) l'any 2001, compara la incidència de buidament gàstric lent amb la reconstrucció en Billroth I o en Billroth II després d'una PPPD. En aquest estudi retrospectiu es van estudiar 174 pacients i es va trobar una major incidència de buidament gàstric lent després de la reconstrucció en Billroth I.

Figura 2: Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica i reconstrucció Billroth I (figura original)



Anys després, al 2015, Watanabe(66) compara al seu estudi retrospectiu la incidència de BGL després d'afegir a la sutura gastroentèrica una enteroenterostomia de Braun. El grup realitzava una PPPD. En aquest estudi, el grup amb l'enteroenterostomia de Braun va presentar una incidència menor de BGL amb una p significativa sense afectar en la resta de complicacions diferents del BGL.

La nostra experiència no inclou la reconstrucció en Billroth I, per tant no tenim dades per comparar els resultats dels nostres estudis aleatoritzats amb els estudis comentats.

Com a detall tècnic, el grup de Park a Corea, va demostrar al 2003 que el pas de la nansa jejunals per via retromesentèrica (per darrera dels vasos mesentèrics) comportava més BGL que el pas de la nansa jejunals antemesentèrica(76). Els autors suggereixen que l'edema de la nansa jejunals al seu pas retromesentèric podria comportar un pitjor buidament gàstric.

Tots els nostres pacients (estudis 1 i 2 de la tesi doctoral) van ser reconstruïts conduint la nansa jejunals per via antemesentèrica.

Recentment, diversos grups han demostrat que la gastroenteroanastomosi antecòlica és útil per disminuir el BGL en comparació amb la reconstrucció retrocòlica(68-70), i s'ha convertit en la tècnica utilitzada arreu, ja sigui amb

preservació gàstrica(68,123,139) o bé amb antrectomia(140),(138,141). El fet que la reconstrucció antecòlica afavoreixi una posició vertical de l'estómac(69,142) podria explicar la milloria en el buidament de l'estómac. En el segon estudi d'aquesta tesi, el pas de nansa es va realitzar antècolic basant-se en l'evidència descrita.

A la literatura, la reconstrucció després de la cirurgia gàstrica ha motivat discussió entre els cirurgians dedicats a aquest tema. La reconstrucció en Billroth II comporta un major reflux biliar, que implicaria una major gastritis alcalina. Per aquest motiu, la reconstrucció en Y de Roux s'ha extès(143) entre els cirurgians dedicats a la patologia gastroesofàgica.

Un meta-anàlisi de l'any 2011 compara els resultats de la reconstrucció en Billroth I, Billroth II i Y de Roux(144), evidenciant que la reconstrucció en Y de Roux és similar en resultats postoperatoris amb una milloria de la qualitat de vida i menor aparició de reflux esofàgic i esofagitis. Un altre metanàlisi publicat l'any 2013 mostra que la Y de Roux suposa menys reflux biliar i gastritis alcalina malgrat que requereix més temps operatori que el Billroth I(145).

L'ús de la reconstrucció en Y de Roux s'ha utilitzat en la cirurgia pancreàtica per la pancreaticojejunostomia i per la gastroenteroanastomosi.

El grup de Machado publica l'any 2016 la seva experiència després de cinc anys en relació a la modificació tècnica que consisteix en la realització de una sola nansa en Y de Roux per la pancreaticojejunostomia(146). Proposen separar la secreció biliar de la pancreàtica amb la hipòtesi que això podria contribuir a disminuir la gravetat de la FP. Aquest estudi es va realitzar sobre una base de dades prospectiva incloent 214 pacients per tal de comprovar la seguretat de la tècnica. Es van analitzar les complicacions durant la hospitalització i la mortalitat a 90 dies, sense evidenciar cap defunció perioperatòria ni als 90 dies postquirúrgics.

Diversos autors van proposar realitzar una gastroenteroanastomosi en Y de Roux a la DPC per millorar els resultats postoperatoris.

Així, Murakami(123) l'any 2008 ja publica un estudi retrospectiu comparant una gastroenteroanastomosi en Billroth I en front a la gastroenteroanastomosi en Y de Roux en un total de 132 pacients. Es va realitzar una reconstrucció retrocòlica de tipus Billroth I en 54 pacients i una reconstrucció antecòlica de tipus Y de Roux en 78 pacients. A l'anàlisi multivariant la reconstrucció en Y de Roux va ser l'únic factor independent en la disminució del BGL i conclouen que disminueix la incidència de BGL després de la PPPD. Atribueixen la posició vertical de l'estómac en l'estudi radiològic dels pacients amb reconstrucció amb Y de Roux a una menor incidència de buidament gàstric lent.

No obstant, ells utilitzaven pancreaticogastrostomia com a anastomosi pancreàtica, essent difícil comparar els seus resultats amb els resultats del segon estudi aleatoritzat presentat en aquesta tesi (Figura 3).

Figura 3: Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica i pancreaticogastrostomia i amb gastroenteroanastomosi en Billroth I. (figura original)

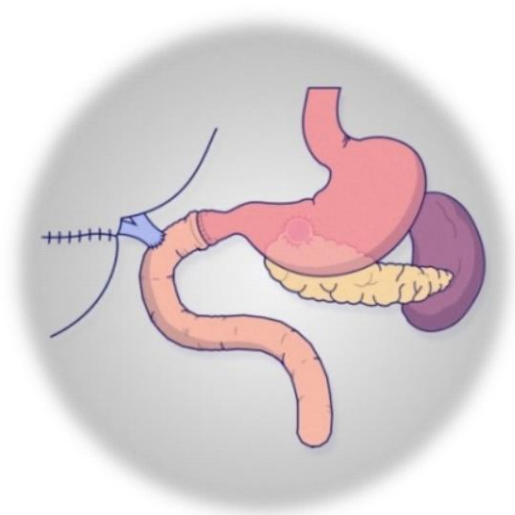
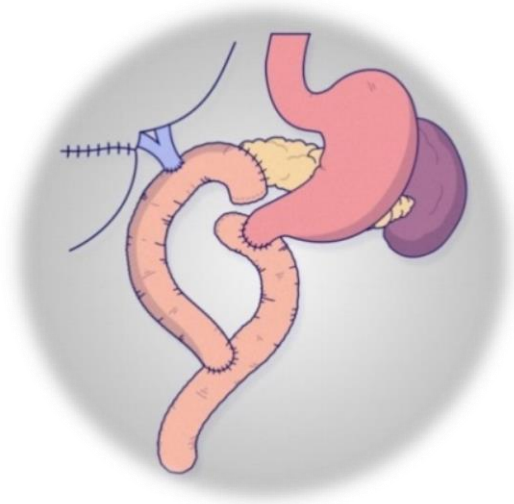


Figura 4: Duodenopancreatectomia cefàlica amb preservació pilòrica i reconstrucció en Y de Roux (figura original)



L'any 2011, Sakamoto va demostrar en un anàlisi multivariant una menor incidència de BGL en el grup Y de Roux utilitzant sutures mecàniques(60),(147) . L'estudi es va dissenyar per tal d'analitzar els factors de risc de buidament gàstric lent i l'impacte de la reconstrucció amb sutura mecànica en la incidència d'aquesta complicació. Van evidenciar menor incidència de BGL en la sutura mecànica que en la manual i en la sutura simple comparada amb la sutura en doble capa. Aquestes troballes els fan concloure que l'edema de l'anastomosi pot derivar en un problema en l'aport sanguini amb la conseqüent evolució a gastroparesi.

A diferència del nostre estudi en que en tots els pacients es va realitzar antrectomia, en aquesta publicació els autors van descriure tres formes diferents de realitzar la gastroenteroanastomosi, depenent de les preferències del cirurgià i de l'extensió de la malaltia. Així, es va realitzar preservació pilòrica amb duodenojejunosotomia en 296 pacients i intervenció de Whipple clàssica o preservació subtotal de l'estómac en 83 pacients (Figura 4).

L'any 2013 Shimoda(138) va publicar un estudi aleatoritzat comparant la reconstrucció en Y de Roux amb la reconstrucció en Billroth II. La hipòtesi del grup és que la reconstrucció en Billroth II disminuiria la incidència BGL. Postulaven que la reconstrucció en Billroth II associada a una anastomosi de Braun podria afavorir un millor trànsit de l'estómac al jejú gràcies a les dues rutes de jejú aferent i

eferent comparada amb la reconstrucció en Y de Roux. El grup realitzava la SSPPD, incloent la secció de l'estómac 2 cm proximals a l'anell pilòric.

En l'estudi de Shimoda, els pacients es van aleatoritzar a reconstrucció en Billroth II (52 pacients) o reconstrucció en Y de Roux (49 pacients) La sonda nasogàstrica va ser mantinguda fins als 5-7 dies després de la intervenció i en tots els pacients es van realitzar proves d'imatge seriadades del tracte gastrointestinal alt des del cinquè al setè dia postoperatori.

D'acord amb la definició proposada per ISGPS l'any 2007, el grau A de buidament gàstric lent es defineix per la necessitat de sonda nasogàstrica a partir del quart dia postoperatori (o més), la reintroducció de sonda nasogàstrica a partir del tercer dia postoperatori o la incapacitat de tolerar dieta sòlida a partir del setè dia postoperatori. Per tant, i donat que la rutina del protocol del grup en el moment de l'estudi era mantenir la sonda nasogàstrica com a mínim cinc dies després de la intervenció, és probable que cap malalt fos diagnosticat de grau A de buidament gàstric lent, i per tant, la incidència de BGL en ambdós grups probablement ha estat infraestimada. Shimoda va demostrar una taxa major de BGL en el grup de Y de Roux comparat amb el grup de reconstrucció en Billroth II (20,4 vs 5,7 % respectivament), i el grup Y de Roux també va tenir una major estada hospitalària (4,1 vs 31,6 dies).

Per tant, i coincidint amb els nostres resultats, a l'estudi de Shimoda no va haver millora en els resultats amb la reconstrucció en Y de Roux. De fet, el grup japonès va demostrar una major incidència de BGL en el grup en que es va realitzar reconstrucció en Y de Roux. La reconstrucció en Billroth II antecòlica es va associar de forma significativa amb una menor incidència de BGL grau B i C i una estada hospitalària menor. La disminució en l'estada hospitalària s'associa a varis factors com la disminució de la incidència de BGL graus B i C, o al fet que la tolerància oral es va iniciar abans en el grup Billroth II.

Més recentment, Barakat publica l'any 2016 un estudi de cohorts prospectius en que compara la reconstrucció en Y de Roux amb la reconstrucció en Billroth II. En aquest cas, el grup buscava demostrar que la preservació de l'antra gàstric podria

estimular de forma efectiva el buidament de l'estómac donat que la magnitud de la resecció gàstrica pot alterar les vies neurohumorals que coordinen l'activitat mioelèctrica gàstrica. En aquest estudi es va demostrar una incidència menor de BGL en comparar la reconstrucció en Y de Roux en front la reconstrucció en Billroth II(124)(10 vs 57 % respectivament)(124).No obstant i com a limitacions d'aquest estudi, ambdós grups no serien comparables donat que el grup Y de Roux va rebre eritromicina més freqüentment durant el postoperatori i la resecció gàstrica no va ser la mateixa en els dos grups.

Un metaanàlisi publicat l'any 2020 compara 8 estudis aleatoritzats per valorar la influència de la tècnica de la reconstrucció gastroentèrica en l'aparició de BGL, amb un total de 761 pacients(148). El grup de Kamarajah publica al març de 2020 tres tècniques quirúrgiques (Billroth II per via antecòlica, Billroth II per via retrocòlica i Y de Roux). Aquest metanàlisi compara en 6 estudis la reconstrucció antecòlica o retrocòlica del Billroth II(68,139,141,149-151) i en dos estudis la reconstrucció Billroth II antecòlica amb Y de Roux(138,152), incloent el nostre estudi aleatoritzat (segon treball d'aquesta tesi) i l'estudi de Shimoda amb un total de 181 pacients, prèviament ja comentat.

L'objectiu principal va ser avaluar el desenvolupament de BGL global i de BGL graus B i C; i els objectius secundaris van ser el temps fins a la tolerància oral de líquids i sòlids, la durada de la sonda nasogàstrica i l'aparició de FP, HPP, complicacions globals (fístula biliar i infecció del lloc quirúrgic), estada hospitalària, reintervenció i mortalitat intrahospitalària.

Es conclou que, entre totes les opcions actualment publicades i comparades, la reconstrucció en Billroth II antecòlica és la millor tècnica en relació a disminuir la incidència de buidament gàstric lent global i graus B i C.

Per últim, l'any 2021 es publica el metanàlisi del grup de Varghese(153) que inclou 24 estudis aleatoritzats i 2526 pacients. L'estudi conclou que la tècnica quirúrgica que s'associa a menor incidència de buidament gàstric lent és la DPC amb resecció pilòrica, amb reconstrucció del trànsit antecòlica en Billroth II amb enteroenterostomia de Braun.

En relació als **factors relacionats amb l'aparició de BGL**, a la literatura s'han demostrat diverses causes, entre elles factors intrínsecs al pacient com el gènere(71,154) o l'índex de massa corporal(155); variables intraoperatòries com el sagnat intraoperatori(74), o la presència d'altres complicacions postoperatòries, com l'abscess intraabdominal(74).

En el segon estudi aleatoritzat de la tesi, la hipoalbuminèmia (albúmina preoperatòria inferior a 35 grams/L) i la hiperbilirrubinèmia (bilirubina preoperatòria superior a 200 umol/L) van ser més freqüents en el grup de pacients amb BGL que en el grup de pacients sense BGL (18 pacients de 36 vs 11 pacients de 44, p-valor 0,036 i 14 pacients de 36 vs 8 pacients de 44, p-valor 0.039 respectivament).

Revisant la bibliografia publicada en relació a l'albúmina, en un estudi extens amb més de dos mil pacients de l'any 2007 sobre els valors bioquímics en sang com a marcadors de morbiditat, el grup del John Hopkins va demostrar la relació entre una albúmina preoperatòria igual o inferior a 35grams/L i una elevada mortalitat postoperatòria(156). A més, van demostrar una relació entre hipoalbuminèmia i un augment de complicacions infeccioses al postoperatori com infecció de ferida i abscess intraabdominal. Ara bé, els autors no van trobar relació entre la hipoalbuminèmia i el BGL. Més recentment, amb el doble de pacients, la hipoalbuminèmia prèvia a la cirurgia pancreàtica torna a estar relacionada amb una major mortalitat postoperatòria(157).

Altres estudis de factors relacionats amb el BGL no han trobat els mateixos resultats que el segon treball de la tesi doctoral. A l'estudi prospectiu de factors de risc de Mohammed amb 276 pacients, el valor de l'albúmina preoperatori va ser similar entre els pacients amb o sense BGL(122). Per últim, en una experiència sobre 10502 pacients publicada per Ellis(158), l'albúmina preoperatòria inferior a tres mg/dL no es va demostrar factor de risc de BGL(158).

En el segon article de la tesi, es va evidenciar que la bilirubina sèrica preoperatòria superior a 200 umol/L es va relacionar amb BGL de forma significativa.

De fet, la bilirubina sèrica preoperatòria, el drenatge biliar preoperatori i la seva relació amb la morbimortalitat ha estat motiu d'estudi en diversos articles. Així,

l'any 2008, el grup de Smith van publicar una revisió de 155 pacients intervinguts de DPC i la seva supervivència precoç i global en relació a la icterícia obstructiva i el drenatge biliar preoperatori. Malgrat que no van trobar diferències en la supervivència global dels pacients en relació al drenatge biliar, si que es va observar que la icterícia en el moment de la intervenció va tenir un efecte negatiu en la supervivència precoç postoperatòria ($p=0.013$)(159).

Estudis posteriors centrats en la morbiditat postoperatòria han trobat resultats contradictoris al nostre estudi. L'estudi publicat per El Nakeeb amb 588 pacients evidencia que la bilirubina preoperatòria no va tenir cap impacte en l'evolució postoperatòria(160). Seguint aquesta línia, un article publicat l'any 2001 per l'equip de Sewnath amb 311 pacients, es va comparar les complicacions globals i l'estada hospitalària dels pacients segons el grau de bilirubina sèrica, sense trobar diferències en cap de les dues variables estudiades(161).

En relació amb la incidència de BGL i la seva relació amb la bilirubina sèrica, als estudis de factors de risc de BGL de Robinson(46) i Barakat(124) la bilirubina sèrica no va mostrar relació amb l'aparició de BGL en l'anàlisi univariant.

Tornant a l'article d'El Nakeeb i centrant-nos en el drenatge biliar preoperatori, l'estudi compara el grup de pacients amb i sense drenatge biliar preoperatori i les complicacions postoperatòries associades, i en aquest cas si van evidenciar que el drenatge biliar preoperatori s'associava a major incidència de complicacions (major incidència de FP ($p=0.02$), BGL ($p=0.005$), fístula biliar ($p=0.04$), col·lecció intrabdominal i ($p=0.04$) i infecció de ferida ($p=0.04$))(160). Contrari a aquesta publicació, a l'estudi de factors de risc de buidament gàstric lent de Parmar(72), el drenatge biliar preoperatori no va ser factor de risc de BGL en l'anàlisi multivariant. En el nostre estudi (segon article de la tesi), la relació entre el drenatge biliar i les complicacions postquirúrgiques no van ser avaluades, i per tant no podem valorar aquest punt.

8.1.Limitacions

La limitació més important dels dos estudis aleatoritzats presentats en la memòria de la tesi és que els cirurgians investigadors van ser alhora els responsables del maneig postoperatori dels pacients en ambdós casos. L'emascament no va ser possible perquè els investigadors coneixien el grup en el que cada pacient havia estat aleatoritzat.

En relació als resultats del primer estudi presentat, la preservació pilòrica no seria necessària donat que no aporta cap benefici en relació a la morbimortalitat, no obstant, no s'ha realitzat un estudi dels seus beneficis a llarg termini. A més, malgrat que es va realitzar un qüestionari de qualitat de vida no s'ha pogut realitzar una correcta valoració ja que només es van recollir la puntuació global.

En relació al segon estudi de la tesi doctoral i als seus resultats, no sembla necessari modificar la reconstrucció realitzada habitualment donat que la tècnica amb Y de Roux no proporciona cap benefici. No es va realitzar una valoració a llarg termini de la implicació del reflux biliar en la qualitat de vida dels pacients amb reconstrucció en nansa única després de DPC, i podria ser un paràmetre a valorar en futurs estudis.

8.2. Treballs futurs de la línia de investigació

Seguint la línia de recerca del BGL després de la DPC i per tal d'aportar coneixements sobre aquesta complicació han sorgit dos treballs que han estat enviats a revistes científiques de revisió per parells.

S'ha realitzat un anàlisi retrospectiu dels 80 pacients inclosos a l'estudi aleatoritzat PAUDA (segon treball de la tesi), realitzant un anàlisi descriptiu mitjançant un model de regressió bivariant i un anàlisi de factors de risc de BGL mitjançant un estudi multivariant.

Les troballes d'aquest estudi són que l'edat del pacient (major de 60 anys) i la hipoalbuminèmia son factors de risc de buidament gàstric lent.

Posteriorment, s'ha realitzat un anàlisi de factors de risc de BGL sobre una base de dades prospectiva de 390 pacients, que van ser intervinguts a l'Hospital Universitari de Bellvitge entre 2013 i 2021.

Al grup amb BGL l'edat i la creatinina preoperatòries eren majors. En l'anàlisi multivariant es van confirmar com a factors de risc l'edat major de 60 anys i la presència de FP.

9. Conclusions

- ✓ La incidència de buidament gàstric lent es similar entre la tècnica de Whipple clàssica i la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.
- ✓ La tècnica de Whipple clàssica amb antrectomia no comporta diferències en la incidència de complicacions postoperatòries, estada hospitalària ni mortalitat postoperatòria respecte a la duodenopancreatectomia amb preservació pilòrica.
- ✓ La incidència de buidament gàstric lent es similar entre la reconstrucció en Y de Roux respecte a la reconstrucció en Billroth II de la gastroenteroanastomosi a la duodenopancreatectomia cefàlica.
- ✓ La reconstrucció en Y de Roux de la gastroenteroanastomosi a la duodenopancreatectomia cefàlica amb antrectomia no comporta diferències en la incidència de complicacions postoperatòries, estada hospitalària ni mortalitat postoperatòria respecte a la reconstrucció en Billroth II.
- ✓ La hipoalbuminèmia (albúmina preoperatòria inferior a 35 g/L) s'associa a buidament gàstric lent en els pacients sotmesos a duodenopancreatectomia cefàlica.
- ✓ La hiperbilirrubinèmia (bilirubina preoperatòria superior a 200 µmol/L) s'associa a buidament gàstric lent en els pacients sotmesos a duodenopancreatectomia cefàlica.

10. Bibliografia

1. Institut Català d'Oncologia, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Guía para el tratamiento médico y con irradiación del adenocarcinoma de páncreas, ICO-ICS Praxis. 2018;1-87.
2. Martin-Richard M, Ginès A, Ayuso JR, Sabater L, Fabregat J, Mendez R, et al. Comité multidisciplinar para la actualización de las recomendaciones para el manejo de las lesiones pre-malignas y el adenocarcinoma de páncreas. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de las lesiones premalignas y el adenocarcinoma de páncreas. Med Clin (Barc). 2016 Nov 18;147(10):465.e1-465.e8.
3. Everhart J, Wright D. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. JAMA J Am Med Assoc. 1995;273(20):1605-9.
4. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(6):424-31.
5. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016;16(2):218-24.
6. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. Am J Gastroenterol. 2017;112(4):633-42.
7. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, et al. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. Vol. 20, Pancreatology. 2020. p. 149-57.
8. Bouwense SAW, Olesen SS, Drewes AM, Frøkjær JB, van Goor H, Wilder-Smith OHG. Is Altered Central Pain Processing Related to Disease Stage in Chronic Pancreatitis Patients with Pain? An Exploratory Study. PLoS One. 2013;
9. Beger HG, Buchler MW, Bittner R, Oettinger W, Roscher R. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic

- pancreatitis. Early and late results. *Ann Surg* [Internet]. 1989;209(3):273-8.
10. Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R. Erfahrung mit einer das Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis [Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis]. *Chirurg*. 1980 May;51(5):303-7.
 11. Frey CF, Jeffrey Smith G. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2(6):701-7.
 12. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg*. 2001;18(1):21-5.
 13. Howard JM. History of pancreatic head resection-the evaluation of surgical technique. *Am J Surg*. 2007;194(4 SUPPL.).
 14. WHIPPLE AO, PARSONS WB, MULLINS CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 1935;102(4):763-79.
 15. Whipple AO. Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma : A Five-Year Follow-Up. *Ann Surg*. 1945;
 16. Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Surgical pioneers of the pancreas. *Am J Surg*. 2007;194(4 SUPPL.).
 17. Rockey EW. TOTAL PANCREATECTOMY FOR CARCINOMA. *Ann Surg*. 1943;118(4):603-11.
 18. Priestley JT, Comfort MW, Radcliffe J. Total Pancreatectomy for Hyperinsulinism Due to an Islet-Cell Adenoma: Survival and Cure at Sixteen Months after Operation Presentation of Metabolic Studies. *Ann Surg*. 1944 Feb;119(2):211-21.
 19. FALLIS LS, SZILAGYI DE. Observations on some metabolic changes after total pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1948;128(4):639-67.
 20. Howard JM, Hess W. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. *History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ*. 2002.
 21. Watson K. Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection. *Br J Surg*. 1944;31(124):368-73.
 22. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;146(6):959-62.

23. Lillemoie KD, Rikkers LF. Pancreaticoduodenectomy: The golden era. *Annals of Surgery*. 2006.
24. Lillemoie KD. Current management of pancreatic carcinoma. Vol. 221, *Annals of Surgery*. 1995. p. 133–48.
25. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;130(6):1049–53.
26. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs whipple resection in good risk patients. *Ann Surg*. 1975;182(6):715–21.
27. Crist DW, Sitzmann J V., Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. 1987;206(3):358–65.
28. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, DenBesten L, Longmire WP. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 1986;151(1):141–9.
29. Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, Watkins E, Winter PF. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 patients. *Ann Surg*. 1986;204(4):411–8.
30. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic Cancer: Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection. *Arch Surg*. 1985;120(8):899–903.
31. Gordon TA, Bowman HM, Tielsch JM, Bass EB, Burleyson GP, Cameron JL. Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg*. 1998;228(1):71–8.
32. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1199–211.
33. Hackert T, Bruckner T, Dörr-Harim C, Diener MK, Knebel P, Hartwig W, et al. Pylorus resection or pylorus preservation in partial pancreaticoduodenectomy (PROPP study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Internet]*. 2013;14:44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3599830>

&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

34. **Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: A prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011;253(3):495–501.**
35. **Huang W, Xiong JJ, Wan MH, Szatmary P, Bharucha S, Gomatos I, et al. Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(20):6361–73.**
36. **Hanna M, Gadde R, Tamariz L, Allen C, Meizoso J, Sleeman D, et al. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: Is Subtotal Stomach Preserving Better or Pylorus Preserving? *J Gastrointest Surg.* 2015;19(8):1542–52.**
37. **McMillan MT, Vollmer CM. Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2014.**
38. **Malleo G, Vollmer CM. Postpancreatectomy Complications and Management. *Surg Clin North Am [Internet].* 2016;96(6):1313–36.**
39. **Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma by cephalic duodenopancreatectomy (Part 1). Post-surgical complications in 204 cases in a reference hospital. *Cirugía Española (English Ed.* 2010;**
40. **Sánchez-Velázquez P, Muller X, Malleo G, Park JS, Hwang HK, Napoli N, et al. Benchmarks in Pancreatic Surgery: A Novel Tool for Unbiased Outcome Comparisons. *Ann Surg.* 2019 Aug;270(2):211–8.**
41. **Glowka TR, von Websky M, Pantelis D, Manekeller S, Standop J, Kalff JC, et al. Risk factors for delayed gastric emptying following distal pancreatectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(2):161–7.**
42. **Beane JD, House MG, Miller A, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ, et al. Optimal management of delayed gastric emptying after pancreatectomy: An analysis of 1,089 patients. In: *Surgery (United States).* 2014. p. 939–48.**

43. **Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Partelli S, Rossini R, et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. HPB. 2010;**
44. **Welsch T, Bonn M, Degrade L, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. Br J Surg. 2010;97(7):1043–50.**
45. **Park JS, Hwang HK, Kim JK, Cho S Il, Yoon DS, Lee WJ, et al. Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Classification. Surgery [Internet]. 2009;146(5):882–7.**
46. **Robinson JR, Marincola P, Shelton J, Merchant NB, Idrees K, Parikh AA. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy. In: HPB. 2015. p. 495–501.**
47. **Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet. 1985;160(1):1–4.**
48. **Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2007;142(5):761–8.**
49. **Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H, et al. Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? Ann Surg Oncol. 2005;12(3):222–7.**
50. **Lytras D, Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Touloumis Z, Paraskeva KD, et al. Therapeutic strategies for the management of delayed gastric emptying after pancreatic resection. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2007;392(1):1–12.**
51. **Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, Yamada T, Kawamura O, Koyama T, et al. Low-dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and**

- improves gastric motility after Billroth I pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Ann Surg. 2001;**
52. **Matsunaga H, Tanaka M, Takahata S, Ogawa Y, Naritomi G, Yokohata K, et al. Manometric evidence of improved early gastric stasis by erythromycin after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. World J Surg. 2000;24(10):1236-42.**
53. **Kollmar O, Moussavian M, Richter S, de Roi P, Maurer C, Schilling M. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. Eur J Surg Oncol. 2008;34(8):868-75.**
54. **Van Berge Henegouwen MI, Akkermans LMA, Van Gulik TM, Masclee AAM, Moojen TM, Obertop H, et al. Prospective, randomized trial on the effect of cyclic versus continuous enteral nutrition on postoperative gastric function after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Ann Surg. 1997;226(6):677-87.**
55. **Rayar M, Sulpice L, Meunier B, Boudjema K. Enteral nutrition reduces delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy with child reconstruction. J Gastrointest Surg. 2012;16(5):1004-11.**
56. **Martignoni ME, Friess H, Sell F, Ricken L, Shrikhande S, Kulli C, et al. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after whipple resection. Am J Surg. 2000;180(1):18-23.**
57. **Lermite E, Pessaux P, Brehant O, Teyssedou C, Pelletier I, Etienne S, et al. Risk Factors of Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy with Pancreaticogastrostomy. J Am Coll Surg. 2007;204(4):588-96.**
58. **Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.**
59. **Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P. Effect of**

- Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Dig Surg.* 2016;33(1):15-25.**
60. **Sakamoto Y, Yamamoto Y, Hata S, Nara S, Esaki M, Sano T, et al. Analysis of Risk Factors for Delayed Gastric Emptying (DGE) after 387 Pancreaticoduodenectomies with Usage of 70 Stapled Reconstructions. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(10):1789-97.**
61. **Goei TH, Van Berge Henegouwen MI, Slooff MJH, Van Gulik TM, Gouma DJ, Eddes EH. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: Influence of a Billroth I versus a Billroth II type of reconstruction on gastric emptying. *Dig Surg.* 2001;18(5):376-80.**
62. **Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg [Internet].* 2005;242(6):767-71, discussion 771-3.**
63. **Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, López-Boado MA, Astudillo E. Pancreatogastrostomy with gastric partition after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy versus conventional pancreaticojejunostomy a prospective randomized study. *Ann Surg.* 2008;248(6):930-7.**
64. **Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy for reconstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2016;263(3):440-9.**
65. **Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: Prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg.* 2011;253(5):879-85.**
66. **Watanabe Y, Ohtsuka T, Kimura H, Matsunaga T, Tamura K, Ideno N, et al. Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: A retrospective review.**

- Am J Surg. 2015;209(2):369–77.**
- 67. Ueno T, Tanaka A, Hamanaka Y, Tsurumi M, Suzuki T. A proposal mechanism of early delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology. 1995;42(3):269–74.**
 - 68. Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. Ann Surg [Internet]. 2006;243(3):316–20.**
 - 69. Sugiyama M, Abe N, Ueki H, Masaki T, Mori T, Atomi Y. A new reconstruction method for preventing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Am J Surg. 2004;187(6):743–6.**
 - 70. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. Arch Surg [Internet]. 2005;140(11):1094–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16301447>**
 - 71. Eisenberg JD, Rosato EL, Lavu H, Yeo CJ, Winter JM. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: an Analysis of Risk Factors and Cost. J Gastrointest Surg. 2015;19(9):1572–80.**
 - 72. Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM, Pitt HA, Kilbane EM, Hall BL, et al. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. Hpb [Internet]. 2013;15(10):763–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12129>**
 - 73. Ravikumar R, Sabin C, Hilal MA, Bramhall S, White S, Wigmore S, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: A United Kingdom multicenter study. J Am Coll Surg. 2014;218(3):401–11.**
 - 74. Kunstman JW, Fonseca AL, Ciarleglio MM, Cong X, Hochberg A, Salem RR. Comprehensive Analysis of Variables Affecting Delayed Gastric Emptying Following Pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2012;16(7):1354–61.**

75. **Van Berge Henegouwen MI, Van Gulik TM, Th Wit L De, Allema JH, Rauws EAJ, Obertop H, et al. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: An analysis of 200 consecutive patients. J Am Coll Surg. 1997;185(4):388-95.**
76. **Park YC, Kim SW, Jang JY, Ahn YJ, Park YH. Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2003;196(6):859-65.**
77. **Kurosaki I, Hatakeyama K. Clinical and surgical factors influencing delayed gastric emptying after pyloric-preserving pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology. 2005;**
78. **Horstmann O, Becker H, Post S, Nustede R. Is delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy related to pylorus preservation? Langenbeck's Arch Surg. 1999;384(4):354-9.**
79. **Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, Hopt UT, Adam U. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. J Gastrointest Surg. 2003;7(6):758-65.**
80. **Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nagayama M, Sonoda T, et al. Reconsideration of postoperative oral intake tolerance after pancreaticoduodenectomy: Prospective consecutive analysis of delayed gastric emptying according to the ISGPS definition and the amount of dietary intake. Ann Surg. 2009;249(6):986-94.**
81. **Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Vol. 161, Surgery (United States). 2017.**
82. **Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. Vol. 138, Surgery. 2005. p. 8-13.**
83. **Bassi C, Buchler MW, Fingerhut A, Sarr M. Predictive factors for postoperative pancreatic fistula. Vol. 261, Annals of Surgery. 2015. p. e99.**

84. **Xiong JJ, Tan CL, Szatmary P, Huang W, Ke NW, Hu WM, et al. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Vol. 101, British Journal of Surgery. 2014. p. 1196–208.**
85. **Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: The importance of definitions. Dig Surg. 2004;21(1):54–9.**
86. **Zhang H, Zhu F, Shen M, Tian R, Shi CJ, Wang X, et al. Systematic review and meta-analysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy. Vol. 102, British Journal of Surgery. 2015. p. 4–15.**
87. **Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. N Engl J Med. 2014;370(21):2014–22.**
88. **Malleo G, Pulvirenti A, Marchegiani G, Butturini G, Salvia R, Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. Langenbeck's Archives of Surgery. 2014.**
89. **Vollmer CM, Sanchez N, Gondek S, McAuliffe J, Kent TS, Christein JD, et al. A Root-Cause Analysis of Mortality Following Major Pancreatectomy. J Gastrointest Surg. 2012;16(1):89–103.**
90. **Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. Ann Surg. 2007;245(3):443–51.**
91. **Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. World J Surg. 2008;32(3):419–28.**
92. **Barreto G, D'Souza MA, Shukla PJ, Shrikhande S V. The gray zone between postpancreaticoduodenectomy collections and pancreatic fistula. Pancreas. 2008;**
93. **McMillan MT, Vollmer CM, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, et al. The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following Pancreatoduodenectomy. J Gastrointest Surg.**

- 2016;20(2):262-76.
94. **McMillan MT, Fisher WE, Van Buren G, McElhany A, Bloomston M, Hughes SJ, et al. The Value of Drains as a Fistula Mitigation Strategy for Pancreatoduodenectomy: Something for Everyone? Results of a Randomized Prospective Multi-institutional Study. J Gastrointest Surg. 2015;19(1):21-31.**
 95. **McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Butturini G, Salvia R, Roses RE, et al. Drain management after pancreatoduodenectomy: Reappraisal of a prospective randomized trial using risk stratification. J Am Coll Surg. 2015;221(4):798-809.**
 96. **Raman SP, Horton KM, Cameron JL, Fishman EK. CT after pancreaticoduodenectomy: Spectrum of normal findings and complications. Vol. 201, American Journal of Roentgenology. 2013. p. 2-13.**
 97. **Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, Szybinski P, Szczepanek K, Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: A randomized clinical trial. Gastroenterology. 2011;141(1).**
 98. **Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Geschwind JF, Mitchell SE, Venbrux AC, et al. Pancreaticoduodenectomy: Role of interventional radiologists in managing patients and complications. J Gastrointest Surg. 2003;7(2):209-19.**
 99. **Sanjay P, Kellner M, Tait IS. The role of interventional radiology in the management of surgical complications after pancreatoduodenectomy. HPB. 2012;14(12):812-7.**
 100. **Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. J Am Coll Surg. 2004;199(2):198-203.**
 101. **Reddymasu SC, Pakseresht K, Moloney B, Alsop B, Oropezia-Vail M, Olyae M. Incidence of pancreatic fistula after distal pancreatectomy and efficacy of endoscopic therapy for its management: Results from a tertiary care center. Case Rep Gastroenterol. 2013;7(2):332-9.**

102. **Bartoli E, Rebibo L, Robert B, Fumery M, Delcenserie R, Regimbeau JM. Efficacy of the double-pigtail stent as a conservative treatment for grade B pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy with pancreatogastric anastomosis. Surg Endosc. 2014;28(5):1528-34.**
103. **Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. Am J Surg. 2009;197(6):702-9.**
104. **Balzano G, Pecorelli N, Piemonti L, Ariotti R, Carvello M, Nano R, et al. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: A comparison of different surgical strategies. HPB. 2014;16(1):40-5.**
105. **Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. Surgery. 2007;142:20-5.**
106. **Grützmann R, Rückert F, Hippe-Davies N, Distler M, Saeger HD. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center. Surgery. 2012;151(4):612-20.**
107. **Correa-Gallego C, Brennan MF, D'Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, Kingham TP, et al. Contemporary experience with postpancreatectomy hemorrhage: Results of 1,122 patients resected between 2006 and 2011. J Am Coll Surg. 2012;215(5):616-21.**
108. **Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, et al. Postpancreatectomy Hemorrhage-Incidence, Treatment, and Risk Factors in Over 1,000 Pancreatic Resections. J Gastrointest Surg. 2014;18(3):464-75.**
109. **Ansari D, Tingstedt B, Lindell G, Keussen I, Ansari D, Andersson R. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome. Scand J Surg. 2017;106(1).**
110. **Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy hemorrhage: Diagnosis and treatment - An analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. Ann**

- Surg. 2007;246(2):269–80.**
- 111. Eckardt AJ, Klein F, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Warnick P, Bahra M, et al. Management and outcomes of haemorrhage after pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy. Br J Surg. 2011;98(11):1599–607.**
 - 112. Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, Jyotibasud D, et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: Outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. In: HPB. 2008.**
 - 113. Asai K, Zaydfudim V, Truty M, Reid-Lombardo K, Kendrick M, Que F, et al. Management of a delayed post-pancreatoduodenectomy haemorrhage using endovascular techniques. In: HPB. 2015. p. 902–8.**
 - 114. Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. Surg Clin North Am. 1995;75(5):913–24.**
 - 115. de Castro SMM, Busch ORC, Gouma DJ. Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(5):847–64.**
 - 116. Brodsky JT, Turnbull ADM. Arterial Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy: The ‘Sentinel Bleed.’ Arch Surg. 1991;126(8):1037–40.**
 - 117. Tien YW, Wu YM, Liu KL, Ho CM, Lee PH. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol. 2008;15(7):1855–61.**
 - 118. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection. J Gastrointest Surg. 2011;15(6):1055–62.**
 - 119. Beyer L, Bonmardion R, Marciano S, Hartung O, Ramis O, Chabert L, et al. Results of non-operative therapy for delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2009;13(5):922–8.**
 - 120. Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, et al. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. Arch Surg. 2008;143:1001–7; discussion 1007.**

121. Tol JAMG, Busch ORC, Van Delden OM, Van Lienden KP, Van Gulik TM, Gouma DJ. Shifting role of operative and nonoperative interventions in managing complications after pancreatoduodenectomy: What is the preferred intervention? *Surg (United States)*. 2014;156(3):622–31.
122. Mohammed S, II GVB, McElhany A, Silberfein EJ, Fisher WE. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(3):73.
123. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakagawa N, et al. An antecolic roux-en y type reconstruction decreased delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(6):1081–6.
124. Barakat O, Cagigas MN, Bozorgui S, Ozaki CF, Wood RP. Proximal Roux-en-y Gastrojejunal Anastomosis with Pyloric Ring Resection Improves Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(5):914–23.
125. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1237–45.
126. Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiher U, et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying after Partial Pancreatoduodenectomy A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg*. 2018 Jun 1;267(6):1021–7.
127. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1999;86(5):603–7.
128. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized Prospective Trial of Pylorus-Preserving vs. Classic Duodenopancreatectomy (Whipple Procedure): Initial Clinical Results. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(5):443–52.
129. Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, Kazemier G, Hop WC, Greve JWG,

- et al. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy Versus Standard Whipple Procedure. *Ann Surg* [Internet]. 2004;240(5):738-45.
130. Diener MK, Knaebel H-P, Heukauffer C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. 2007;245:187-200.
131. Hayashibe A, Kameyama M, Shinbo M, Makimoto S. The surgical procedure and clinical results of subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy (SSPPD) in comparison with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD). *J Surg Oncol*. 2007;95(2):106-9.
132. Sato G, Ishizaki Y, Yoshimoto J, Sugo H, Imamura H, Kawasaki S. Factors influencing clinically significant delayed gastric emptying after subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy. *World J Surg*. 2014;38(4):968-75.
133. Child CG. Pancreaticojejunostomy and Other Problems Associated With the Surgical Management of Carcinoma Involving the Head of the Pancreas: Report of Five Additional Cases of Radical Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1944 Jun;119(6):845-55.
134. Christians KK, Tsai S, Tolat PP, Evans DB. Critical steps for pancreaticoduodenectomy in the setting of pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2013;107(1):33-8.
135. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 1997;226(3):248-60.
136. Watanabe Y, Ohtsuka T, Kimura H, Matsunaga T, Tamura K, Ideno N, et al. Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: A retrospective review. *Am J Surg* [Internet]. 2015;209(2):369-77.
137. Ueno T, Takashima M, Iida M, Yoshida S, Suzuki N, Oka M. Improvement of early delayed gastric emptying in patients with Billroth I type of

- reconstruction after pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(3):300–4.
138. Shimoda M, Kubota K, Katoh M, Kita J. Effect of Billroth II or Roux-en-Y reconstruction for the gastrojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled study. *Ann Surg.* 2013;257(5):938–42.
139. Gangavatiker R, Pal S, Javed A, Dash NR, Sahni P, Chattopadhyay TK. Effect of Antecolic or Retrocolic Reconstruction of the Gastro/Duodenojejunostomy on Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(5):843–52.
140. Nikfarjam M, Kimchi ET, Gusani NJ, Shah SM, Sehbey M, Shereef S, et al. A reduction in delayed gastric emptying by classic pancreaticoduodenectomy with an antecolic gastrojejunal anastomosis and a retrogastric omental patch. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(9):1674–82.
141. Kurahara H, Shinchu H, Maemura K, Mataka Y, Iino S, Sakoda M, et al. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res [Internet].* 2011;171(2):e187-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001182>
142. Murakami H, Yasue M. A vertical stomach reconstruction after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2001;181(2):149–52.
143. Csendes A, Burgos AM, Smok G, Burdiles P, Braghetto I, Díaz JC. Latest results (12-21 years) of a prospective randomized study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcers. *Ann Surg [Internet].* 2009;249(2):189–94.
144. Zong L CP. Billroth I vs. Billroth II vs. Roux-en-Y following distal gastrectomy: a meta-analysis based on 15 studies. *Hepatogastroenterology.* 2011;58(09):1413–24.
145. Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Nunes QM, Huang W, Mai G, et al. Roux-en-Y versus billroth I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(7):1124–34.

146. Machado MCC, Machado MAC. Systematic use of isolated pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: Five years of experience with zero mortality. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;42(10):1584–90.
147. Sakamoto Y, Kajiwara T, Esaki M, Shimada K, Nara S, Kosuge T. Roux-en-Y reconstruction using staplers during pancreaticoduodenectomy: results of a prospective preliminary study. *Surg Today*. 2009;39(1):32-7.
148. Kamarajah SK, Bundred JR, Alessandri G, Robinson SM, Wilson CH, French JJ, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Gastro-Enteric Reconstruction Techniques Following Pancreatoduodenectomy to Reduce Delayed Gastric Emptying. *World J Surg*. 2020;44(7):2314–22.
149. Tamandl D, Sahara K, Prucker J, Schmid R, Holst JJ, Miholic J, et al. Impact of the reconstruction method on delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized study. *World J Surg*. 2014;38(2):465–75.
150. Eshuis WJ, Van Eijck CHJ, Gerhards MF, Coene PP, De Hingh IHJT, Karsten TM, et al. Antecolic versus retrocolic route of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy: A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(1):45–51.
151. Imamura N, Chijiwa K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M, Otani K, et al. Prospective randomized clinical trial of a change in gastric emptying and nutritional status after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Comparison between an antecolic and a vertical retrocolic duodenojejunostomy. *HPB*. 2014;16(4):384–94.
152. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Pelaez N, Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial). *Br J Surg*. 2019;106(1):46–54.
153. Varghese C, Bhat S, Wang THH, O’Grady G, Pandanaboyana S. Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJS open*. 2021;5(3).

154. **Welsch T, Bonn M, Degrade L, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. Br J Surg. 2010;97(7):1043–50.**
155. **Idress K, Marincola P, Shelton J, Merchant N, Robinson J, Parikh A. Perioperative risk factors for delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy. Hpb [Internet]. 2014;16(6):132.**
156. **Winter JM, Cameron JL, Yeo CJ, Alao B, Lillemoe KD, Campbell KA, et al. Biochemical Markers Predict Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2007;204(5):1029–36.**
157. **Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol. 2011;18(8):2126–35.**
158. **Ellis RJ, Gupta AR, Hewitt DB, Merkow RP, Cohen ME, Ko CY, et al. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy delayed gastric emptying in the absence of pancreatic fistula or intra-abdominal infection. J Surg Oncol. 2019;119(7):925–31.**
159. **Smith RA, Dajani K, Dodd S, Whelan P, Raraty M, Sutton R, et al. Preoperative resolution of jaundice following biliary stenting predicts more favourable early survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2008;15(11):3138–46.**
160. **El Nakeeb A, Salem A, Mahdy Y, El Dosoky M, Said R, Ellatif MA, et al. Value of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: A case–control study. Asian J Surg. 2018;41(2):155–62.**
161. **Miguel E, Sewnath M, DaRakesh S, Birjmohana, Erik A, JRauws, JGouma MD MDD. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg. 2001;196(6):726–34.**
162. **Roalsø M, Aunan JR, Søreide K. Refined TNM-staging for pancreatic adenocarcinoma – Real progress or much ado about nothing? Eur J Surg Oncol. 2020;**

11. Annexes

DOCUMENTACIÓ: DECLARACIONS DE CÒDIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES

CODIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES
(Declaració del doctorand / doctoranda)

SILVIA MARTIN SANTOS, amb document d'identificació 53312055x, doctoranda del programa de doctorat MEDICINA I RECERCA TRANSLACIONAL, d'acord amb el que s'estableix a l'article 35 de la normativa reguladora del doctorat a la Universitat de Barcelona,

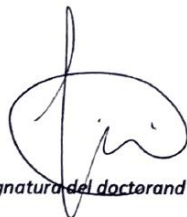
DECLARO:

Que la tesi "VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNIQUES, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA"

és original, que en la seva elaboració s'han complert els codis ètics i de bones pràctiques i que la tesi no conté plagi. Així mateix, manifesto que conec i consento que la meva tesi sigui sotmesa a procediment per comprovar la seva originalitat

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signo aquest document.

Barcelona, 28 de Setembre 2022



(Signatura del doctorand / doctoranda)

CODIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES
(Declaració del director/directora de la tesi doctoral)

Dr. JULI BUSQUETS BARENYS, amb document d'identificació 35112022S, com a director de la tesi doctoral del Sra. SILVIA MARTIN SANTOS amb títol "VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNIQUES, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA"

d'acord amb el que s'estableix a l'article 35 de la normativa reguladora del doctorat a la Universitat de Barcelona,

DECLARO:

Que a l'elaboració de la tesi doctoral "VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNIQUES, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA" s'han complert els codis ètics i de bones pràctiques i que no tinc coneixement que s'hagi produït cap plagi.

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signo aquest document.

Barcelona, 21 de Setembre 2022



(Signatura del director/directora de la tesi)

CODIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES
(Declaració del director/directora de la tesi doctoral)

Dr. JUAN FABREGAT PROUS, amb document d'identificació 37686894Z, com a director de la tesi doctoral del Sra. SILVIA MARTIN SANTOS amb títol "VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNIQUES, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA"

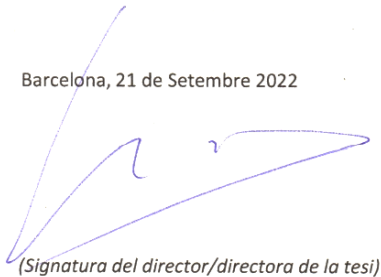
d'acord amb el que s'estableix a l'article 35 de la normativa reguladora del doctorat a la Universitat de Barcelona,

DECLARO:

Que a l'elaboració de la tesi doctoral "VARIABLES BIOLÒGIQUES I METABÒLIQUES PREOPERATORIES, TÈCNIQUES, I D'EVOLUCIÓ POSTOPERATÒRIA RELACIONADES AMB EL BUIDAMENT GÀSTRIC LENT DESPRÈS DE LA DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÀLICA" s'han complert els codis ètics i de bones pràctiques i que no tinc coneixement que s'hagi produït cap plagi.

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signo aquest document.

Barcelona, 21 de Setembre 2022



(Signatura del director/directora de la tesi)



UNIVERSITAT DE BARCELONA

