



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Facultad de Medicina
Universidad de Málaga**

TESIS DOCTORAL

**TINCIÓN DE GRAM DE LÍQUIDO BILIAR PARA LA
PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LA
DUODENOPANCREATECTOMÍA**

Luis Carlos Hinojosa Arco

Noviembre 2022

Directores:

Gabriel Carranque Chaves
Guillermo Alcain Martínez

Tutora:

Miren García Cortés



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Luis Carlos Hinojosa Arco

 <https://orcid.org/0000-0003-0873-1337>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña LUIS CARLOS HINOJOSA ARCO

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: TINCIÓN DE GRAM DE LÍQUIDO BILIAR PARA LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LA DUODENOPANCREATECTOMÍA

Realizada bajo la tutorización de MIREN GARCÍA CORTÉS y dirección de GABRIEL CARRANQUE CHAVES Y GUILLERMO ALCAIN MARTÍNEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 27 de NOVIEMBRE de 2022

HINOJOSA ARCO LUIS CARLOS - Firmado digitalmente por HINOJOSA ARCO LUIS CARLOS - Fecha: 2022.12.18 11:21:17 +01'00' Fdo.: LUIS CARLOS HINOJOSA ARCO Doctorando/a	GARCIA CORTES MIREN Firmado digitalmente por GARCIA CORTES MIREN - Fecha: 2022.12.17 19:01:39 +01'00' Fdo.: MIREN GARCÍA CORTÉS Tutor/a



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: GABRIEL CARRANQUE CHAVES
Director/es de tesis

GUILLERMO ALCAÍN MARTÍNEZ

CARRANQUE
CHAVES
GABRIEL
ANGEL -

ALCAÍN
MARTÍNEZ
GUILLERMO -

19:24:01 +01'00'

Firmado
digitalmente por
ALCAÍN
MARTÍNEZ
GUILLERMO -
Fecha: 2022.12.11

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. Gabriel Ángel Carranque Chaves , Facultativo Especialista de Área de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

D. Guillermo Alcain Martínez, Facultativo Especialista de Área de Gastroenterología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

D^a Miren García Cortés, Facultativo Especialista de Área de Gastroenterología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

CERTIFICAN Que D. Luis Carlos Hinojosa Arco

ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada “Tinción de Gram de líquido biliar para la prevención de complicaciones infecciosas en la duodenopancreatectomía”, que consideramos tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombra la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga veintisiete de noviembre dos mil veintidos.

Dr. Gabriel Ángel Carranque Chaves

Director **CARRANQUE
CHAVES GABRIEL
ANGEL -**

Firmado digitalmente por CARRANQUE
CHAVES GABRIEL ANGEL

Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,

Dr Guillermo Alcain Martínez

Director **ALCAIN
MARTINEZ
GUILLERMO -**

Firmado digitalmente
por ALCAIN MARTINEZ
GUILLERMO Fecha:
2022.12.11
19:24:37 +01'00'

Dra Miren García Cortés

Tutora **GARCIA
CORTES MIREN**

Firmado digitalmente
por GARCIA CORTES
MIREN - Fecha:
2022.12.18 11:01:21
+01'00'

A la primera doctora de mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Ángel Suárez, uno de los principales responsables del trabajo que aquí se presenta, por su apoyo y por la oportunidad que me brindó al ofrecerme este tema para el desarrollo de mi tesis doctoral.

Al Dr. Gabriel Carranque, por sus consejos para la redacción de la tesis y por compartir conmigo sus amplios conocimientos en el campo de la Microbiología Clínica.

Al Dr. Guillermo Alcaín, por toda su ayuda y por aceptar ser mi director cuando inicié el camino de los estudios de posgrado en el tema de la enfermedad inflamatoria intestinal.

A la Dra Miren García, por sus consejos y por estar siempre a disposición de todo lo que he necesitado durante la elaboración de este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de la Victoria, por su continua colaboración y su encomiable labor para que el protocolo de antibioterapia que aquí se presenta pueda ser llevado a cabo.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Virgen de la Victoria, por poder compartir con ellos el día a día de esta maravillosa profesión. Los resultados que aquí se presentan son solo una parte del reflejo de la calidad que atesora toda su labor asistencial.

A mis padres y a mi hermano, por haber luchado por mí y por mi futuro y por haberme ayudado siempre en todo lo que he necesitado.

A Susana, por ser el principal apoyo en todos los ámbitos de mi vida, y a nuestro pequeño, quien me ha dado el impulso en forma de ilusión necesario para la finalización de este trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	15
I. INTRODUCCIÓN	17
1. Introducción al tema y técnica quirúrgica	17
1.1 Introducción	17
1.2 Técnica quirúrgica	17
1.2.1 Reseña histórica	17
1.2.2 Descripción de la técnica actual	19
a) Fase de resección	19
b) Fase de reconstrucción	20
c) Cirugía mínimamente invasiva	22
2. Morbimortalidad de la duodenopancreatectomía	23
2.1 Introducción	23
2.2 Fístula pancreática postoperatoria	23
2.3 Complicaciones hemorrágicas	24
2.4 Fístula biliar postoperatoria	24
2.5 Retraso del vaciamiento gástrico	24
2.6 Pancreatitis del muñón	25
3. Complicaciones infecciosas	25
3.1 Introducción	25
3.2 Bacterobilia. Fisiopatología	26
3.3 Microorganismos responsables	26
4. Drenaje biliar preoperatorio	28
4.1 Introducción	28
4.2 Drenaje biliar mínimamente invasivo	28
4.3 Repercusión clínica del drenaje biliar	29
4.4 ¿Cirugía inmediata o drenaje biliar preoperatorio?	30
4.5 Indicaciones de drenaje biliar preoperatorio	31
5. Antibioterapia perioperatoria	31
5.1 Introducción.....	31
5.2 Recomendaciones en cirugía pancreática	32
5.2.1 Generalidades	32
5.2.2 Duración de la profilaxis	32
5.2.3 Tipo de antibioterapia	33

6. Cultivos microbiológicos y tinción de Gram	35
6.1 Papel del cultivo de líquido biliar	35
6.2 Tinción de Gram	35
6.2.1 Tinción de Gram de líquido biliar	36
6.2.2 Errores y optimización de la técnica	36
6.2.3 Estudios que plantean realización de tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar	36
II. HIPÓTESIS	37
III. OBJETIVOS	38
IV. MÉTODOS	39
1. Diseño del estudio	39
1.1 Descripción	39
1.2 Población y ámbito del estudio	39
2. Protocolo del estudio	40
2.1 Bases de datos para la selección de pacientes	40
2.2 Técnica quirúrgica	40
2.3 Drenaje biliar preoperatorio	41
2.4 Análisis microbiológico y tinción de Gram	41
2.5 Variables del estudio	42
3. Distintas partes en las que se divide el estudio	47
3.1 Primera parte	47
3.1.1 Selección de pacientes	47
3.1.2 Diseño	47
3.1.3 Objetivos	50
3.1.4 Análisis estadístico	50
3.2 Segunda parte	51
3.2.1 Selección de pacientes	51
3.2.2 Diseño	51
3.2.3 Objetivos	54
3.2.4 Análisis estadístico	54
3.3 Tercera parte: Candidiasis Biliar	54
V. RESULTADOS	55
1. Primera parte del estudio	55
1.1 Análisis descriptivo	55
1.2 Análisis de la morbilidad postoperatoria	56
1.2.1 Variables de confusión	57

1.3 Microorganismos detectados en cultivos	57
1.4 Antibioterapia y patrón de sensibilidad	60
1.5 Validez interna y externa de la tinción de Gram en bilis	61
2. Segunda parte del estudio	62
2.1 Análisis descriptivo	62
2.2 Análisis de la morbilidad postoperatoria	63
2.3 Microorganismos detectados en cultivos	64
2.4 Antibioterapia y patrón de sensibilidad	66
2.5 Validez interna y externa de la tinción de Gram en bilis	67
3. Tercera parte del estudio: Candidiasis Biliar	68
VI. DISCUSIÓN	73
VII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	78
VIII. CONCLUSIONES	79
IX. ANEXOS	81
1. Lista de figuras	81
2. Lista de tablas	82
3. Diccionario de abreviaturas	83
4. Trabajo científico relacionado con la tesis	84
4.1 Publicaciones científicas que avalan la tesis doctoral	84
4.2 Comunicaciones en congresos	99
4.3 Premio en Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos	101
X. BIBLIOGRAFÍA	103

RESUMEN

La duodenopancreatectomía cefálica es la intervención destinada al tratamiento de los tumores periampulares, entre los que destacan el adenocarcinoma de páncreas, el colangiocarcinoma distal o el adenocarcinoma ampular. Aunque la mortalidad de la misma ha disminuido en las últimas décadas, la morbilidad aún sigue presentando una incidencia considerable. Dentro de las complicaciones postoperatorias destacan la fístula pancreática, el retraso del vaciamiento gástrico y las complicaciones de índole infeccioso, las cuales aparecen en más de un tercio de los casos. Estas son más frecuentes en pacientes con antecedente de drenaje biliar preoperatorio, ya que la manipulación del esfínter de Oddi favorece el acceso de microorganismos entéricos al conducto biliar y su colonización, circunstancia conocida como bacterobilia. En estos casos, la microbiota biliar suele ser heterogénea y algunos de los microorganismos implicados pueden ser resistentes a la profilaxis antibiótica empleada durante la intervención. Este hecho, acompañado del elevado grado de correlación que existe entre los microorganismos presentes en bilis y aquellos responsables de las infecciones postoperatorias hacen que la toma de cultivos de líquido biliar en cada intervención se considere una práctica fundamental. Sin embargo, el resultado del mismo no suele estar disponible hasta transcurridos varios días desde la cirugía, motivo por el que algunos autores proponen el mantenimiento de antibioterapia desde la intervención más allá de la profilaxis, especialmente en pacientes con riesgo de bacterobilia.

En este contexto, se presenta un estudio en el que se valora un protocolo de antibioterapia implementado con la finalidad de controlar las infecciones postoperatorias en la duodenopancreatectomía. Dicho protocolo se fundamenta en el resultado de una tinción de Gram de bilis realizada de forma intraoperatoria para la elección del antibiótico a administrar. Si la prueba detecta la presencia de microorganismos, se inicia antibioterapia desde la intervención dirigida de acuerdo al morfotipo de las bacterias visualizadas. Por otro lado, si no se aprecian microorganismos, la antibioterapia se limita a la profilaxis durante la intervención. En ambos casos el tratamiento se adapta al resultado del cultivo definitivo una vez está disponible.

Para la evaluación del protocolo descrito el estudio se divide en los siguientes apartados:

- Primera parte: en la que se compara la morbilidad postoperatoria entre un grupo de pacientes atendidos con el protocolo de antibioterapia guiado por Gram intraoperatorio y otro grupo que recibió antibioterapia de acuerdo a un protocolo que se utilizaba previamente (se administraba profilaxis a los pacientes sin manipulación biliar y antibioterapia con piperacilina-tazobactam a los pacientes con drenaje biliar preoperatorio).
- Segunda parte: en la que se compara la morbilidad entre un grupo de pacientes sin antecedente de drenaje biliar preoperatorio y otro grupo con drenaje biliar preoperatorio, habiéndose administrado el protocolo de antibioterapia guiado por tinción de Gram en ambos grupos.

- Parte adicional: valoración independiente de la candidiasis biliar.

En relación con los resultados, en la primera parte del estudio se apreció una menor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias en los pacientes que habían recibido antibioterapia de acuerdo al protocolo de la tinción de Gram respecto a los pacientes con el protocolo de antibioterapia previo. Se apreció relación estadísticamente significativa en las variables sepsis e infección del sitio quirúrgico órgano-cavitaria. Además, mientras que los microorganismos más frecuentes en bilis en ambos grupos fueron *Klebsiella spp* y *Enterococcus spp*, en los cultivos postoperatorios solo aparecieron en el 4% de los pacientes del protocolo del Gram intraoperatorio, frente a un 28% y 24% respectivamente en el otro grupo de pacientes ($p<0.05$).

En la segunda parte del estudio, a pesar de las importantes diferencias respecto a la incidencia de bacterobilia entre pacientes con y sin drenaje biliar (90 y 13.3%, respectivamente, con $p<0.05$), no se apreciaron diferencias en la aparición de infecciones postoperatorias. De esta forma, la incidencia de infección del sitio quirúrgico (superficial, profunda y órgano-cavitaria), sepsis, shock séptico o bacteriemia fue de entre el 0 y el 6.7% en pacientes sin drenaje biliar y de entre el 3.3 y 13.3% en los casos con drenaje biliar preoperatorio, sin significación estadística.

Respecto al análisis adicional, se detectó candidiasis biliar en el 13.3% de los pacientes, presentando todos ellos antecedente de drenaje biliar preoperatorio. Además, el 75% de los mismos había recibido antibioterapia prolongada en las semanas previas a la cirugía. En todos los casos se realizó tratamiento una vez que la tinción de Gram o el cultivo detectaron la presencia de levaduras. Por último, destacar que no aparecieron complicaciones infecciosas en este grupo de pacientes.

En conclusión, aunque se trata de un estudio retrospectivo, consideramos que el protocolo de antibioterapia basado en la tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar puede ser útil para el control de las complicaciones infecciosas, ya que permite la identificación precoz de contaminación biliar y el establecimiento de una antibioterapia individualizada.

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN AL TEMA Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

1.1 Introducción

Se conoce como región periampular a la encrucijada anatómica en la que confluyen la porción cefálica del páncreas, el duodeno y el segmento distal del conducto colédoco. Entre las neoplasias que aparecen en la misma destaca el adenocarcinoma de páncreas (60-70% de los casos), seguido del adenocarcinoma ampular (10-20%), el colangiocarcinoma distal (10-15%), el adenocarcinoma duodenal (5-10%) y otros tumores de naturaleza quística y neuroendocrina (1,2) (Figura 1). Además, el páncreas puede ser asiento de metástasis de otras neoplasias primarias, como el carcinoma de células renales (3).

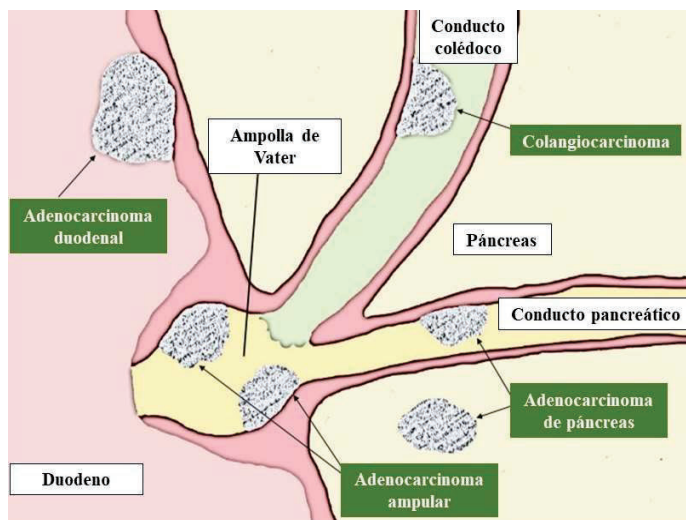


Figura 1. Región periampular y tumores más frecuentes localizados en la misma. Modificada de Hank et al (2)

Aunque su incidencia es de 1 a 10 casos por cada 100.000 habitantes al año (4), las neoplasias malignas periampulares presentan un gran interés debido al mal pronóstico con el que están relacionadas si no son diagnosticados en fases iniciales de la enfermedad. A pesar de los avances en el campo de la oncología, el único tratamiento potencialmente curativo en la actualidad es la resección quirúrgica completa (5). Sin embargo, solo el 20% de los pacientes serán subsidiarios

de intervención en el momento del diagnóstico. Esto es debido a que la detección precoz es difícil, ya que no existen métodos de screening eficientes, y el diagnóstico se realiza a menudo cuando la enfermedad está avanzada (4). Es por ello que para una correcta atención en el proceso diagnóstico y terapéutico se hace imprescindible la valoración multidisciplinar e individualizada de cada caso.

1.2 Técnica quirúrgica

1.2.1 Reseña histórica

El tratamiento quirúrgico de los tumores periampulares se lleva a cabo mediante la intervención conocida como duodenopancreatectomía cefálica (DPC). La primera resección de la cabeza pancreática propiamente dicha fue publicada por Codivilla en el

año 1898. En la misma se describió una técnica mediante la cual se realizó una resección del duodeno, del píloro y de la cabeza del páncreas. Además, se asoció una ligadura de la vía biliar principal, una derivación del jugo biliar a través de una colecistoyeyunostomía y una derivación del tránsito intestinal mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux. No se realizó anastomosis ni cierre del conducto pancreático, quizás por el escaso conocimiento que en aquella época existía sobre la fisiología de la glándula. El paciente solo sobrevivió 21 días tras la intervención por complicaciones derivadas de la misma, caquexia y esteatorrea (6,7).

A partir de ese momento se fueron sucediendo los esfuerzos por desarrollar una técnica que permitiera una resección tumoral con la menor morbimortalidad posible. A este respecto, destacar la aportación de Whipple, Parsons y Mullins en 1935 (8). En su trabajo, describieron la realización de una cirugía en dos fases, consiguiendo una supervivencia de varios meses. En un primer tiempo realizaban una gastroenteroanastomosis, una ligadura de la vía biliar principal y una colecistogastrostomía. En un segundo tiempo, llevado a cabo 4 semanas después, realizaban resección del duodeno y de la cabeza del páncreas, con cierre del muñón pancreático y colocación de drenajes (Figura 2).

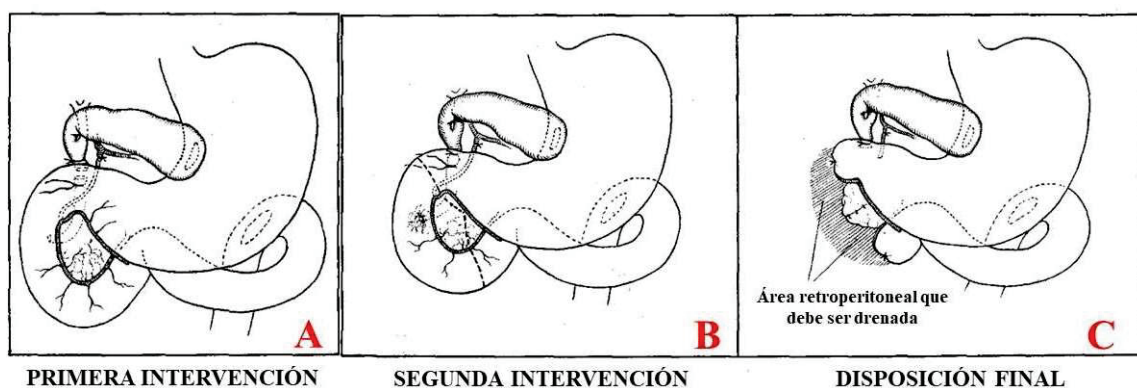


Figura 2. Intervención original de Whipple. Modificada de Whipple et al (8). Imagen A, primera parte de la intervención (Gastroenteroanastomosis, ligadura de vía biliar principal, colecistogastrostomía); Imagen B, segunda parte de la intervención (Resección duodenal y de la cabeza pancreática, cierre de muñón pancreático y ligadura de conducto pancreático, colocación de drenajes); Imagen C, disposición final.

La técnica actual es fruto de la continua evolución de la intervención descrita por Whipple en 1935 y aún se siguen considerando modificaciones con el objetivo de mejorar el resultado de la misma. Aunque Whipple no fue el primer autor en publicar una resección pancreática, el impacto de sus contribuciones en este campo hace que su nombre se considere en ocasiones sinónimo de duodenopancreatectomía.

En España, la primera referencia a una extirpación de un tumor pancreático data de 1907 y consistió en la resección de un fibroma en la cola del páncreas (9). En 1951 se publicó la primera DPC, llevada a cabo por Leopoldo Domínguez Navarro en el Hospital Militar Gómez Ulla de Madrid (10). Sin embargo, los grandes referentes de la cirugía pancreática de nuestro país son, por un lado, los doctores Pi-Figueras, Vicente Artigas, Soler-Roig y Antonio Llauradó, en el Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y, por otro, el doctor Luis Estrada, en Oviedo (11).

En el caso del equipo de Barcelona, aunque en los inicios los resultados no fueron muy alentadores, consiguieron llevar a cabo las primeras DPC y establecieron los pilares de la cirugía pancreática española. Tras años de continua mejora, con la ayuda del avance de la anestesiología en su centro y el énfasis en los cuidados pre- y postoperatorios de los pacientes que iban a ser intervenidos, en la década de los 70 publicaron series de entre 27 y 65 DPC con una tasa de mortalidad que oscilaba entre el 14.81% y el 30% (11–13).

Respecto a las contribuciones de Luis Estrada, introdujo de forma casi simultánea la DPC y la duodenopancreatectomía total (DPT) en nuestro país (tras una estancia formativa en la clínica Lahey en Boston con los doctores Richard Cattell y Keneth Warren) (11,14,15). La figura de Estrada es fundamental por su extensa dedicación a la cirugía pancreática, sus amplios registros y por el espíritu crítico con el que analizaba sus resultados. De esta forma, consiguió completar cada vez un mayor número de intervenciones aumentando progresivamente la supervivencia media de sus pacientes (11). Finalmente, en 1981 presentó una serie de 30 DPC y 7 DPT con una mortalidad en torno al 30% (16).

1.2.2 Descripción de la técnica actual

La DPC es a día de hoy una técnica estandarizada que requiere un gran nivel de especialización. Se divide en dos partes, llevadas a cabo en una misma intervención, la fase de resección y la fase de reconstrucción. A la dificultad de la resección pancreática condicionada por su localización y sus relaciones anatómicas, se une la complejidad de las distintas anastomosis para la reconstrucción y la morbilidad derivada de las mismas.

a) Fase de resección

La finalidad de esta primera parte de la intervención es llevar a cabo la exéresis en monobloque de la cabeza del páncreas, el marco duodenal, la porción distal de la vía biliar principal y la vesícula biliar. Aunque la intervención de Whipple no lo contemplaba, con el transcurso de los años algunos autores empezaron a asociar la resección de la región antro pilórica, convirtiéndose actualmente en un gesto habitual de muchos equipos quirúrgicos (6,17) (Figura 3). De igual forma, con el fin de reducir las secuelas funcionales derivadas de la resección antral como la gastritis biliar, en 1978 fue descrita por Traverso y Longmire la DPC con preservación pilórica (18) (Figura 4). Sin embargo, estudios prospectivos no han podido demostrar diferencias significativas entre ambos tipos de resección (19,20).



Figura 3. DPC con antrectomía.
Modificada de Clancy et al (7)

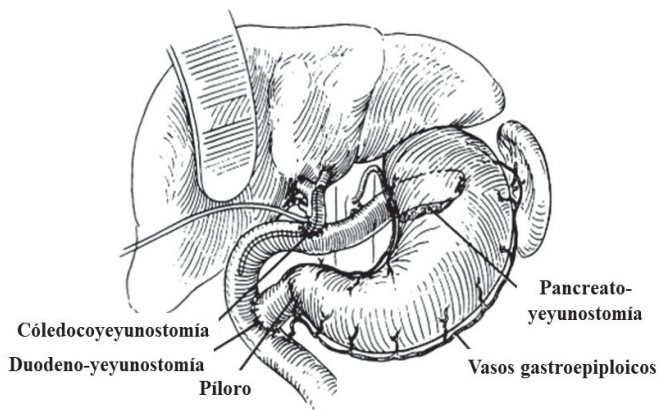


Figura 4. DPC con preservación pilórica (Técnica descrita originariamente por Traverso y Longmire). Modificada de Clancy et al (7)

Otro de los aspectos que ha sido valorado a lo largo de los años ha sido la posibilidad de extender la resección hasta completar una DPT. Esta intervención fue propuesta en un primer momento con el objetivo de disminuir la recurrencia tumoral en el adenocarcinoma de páncreas y eliminar el riesgo de la anastomosis pancreática (21,22). Sin embargo, no ha demostrado una mejoría en el pronóstico a largo plazo y se relaciona con importantes problemas funcionales secundarios a la diabetes pancreatopriva que induce. Por ello, no se ha establecido como técnica rutinaria en la cirugía del cáncer pancreático (7).

Uno de los principales condicionantes de la fase de resección es la afectación de estructuras vasculares de la vecindad. El compromiso de la arteria mesentérica superior o del tronco celíaco suele ser considerado como criterio de irresecabilidad o, al menos, cataloga la enfermedad como borderline resecable (23). Esto es debido, por un lado, a la morbilidad asociada a una resección y reconstrucción arterial en el contexto de una DPC y, por otro, al mal pronóstico que condiciona la afectación de dichas estructuras, ya que implica una difusión tumoral por linfáticos y nervios periarteriales que hace improbable la resección R0. Sin embargo, la afectación del eje venoso mesentéricoportal no es un criterio absoluto de irresecabilidad, siempre que la resección y reconstrucción del segmento afecto sean posibles (24).

b) Fase de reconstrucción

El principal punto de interés de la fase de reconstrucción radica en la técnica para reestablecer el tránsito del jugo pancreático. Mientras que la reconstrucción del tránsito biliar y gastrointestinal se realiza a un asa yeyunal (hepaticoyeyunostomía y gastro o duodenoyeyunostomía), la anastomosis pancreática está sujeta a mayor variabilidad.

La técnica de reconstrucción más empleada es la anastomosis pancreatoyeyunal. Fue descrita por primera vez en 1940 por Verne C. Hunt (25), y a lo largo de los años se han ido proponiendo modificaciones con el objetivo de disminuir la incidencia de fístula pancreática postoperatoria (FPPO): término-terminal frente a término-lateral o anastomosis ducto-mucosa (Cattel-Warrent) frente a invaginante (26–28). En la actualidad, una de las variantes técnicas más usadas es la descrita por Blumgart (29) (Figura 5), que combina la realización de una anastomosis término-lateral ducto-mucosa con invaginación del lecho de sección pancreático en la capa seromuscular del yeyuno. Aunque existe evidencia a favor de una menor incidencia de fístula pancreática con la anastomosis de Blumgart (26), otros artículos no han demostrado diferencias significativas con la anastomosis término-terminal por invaginación (30).

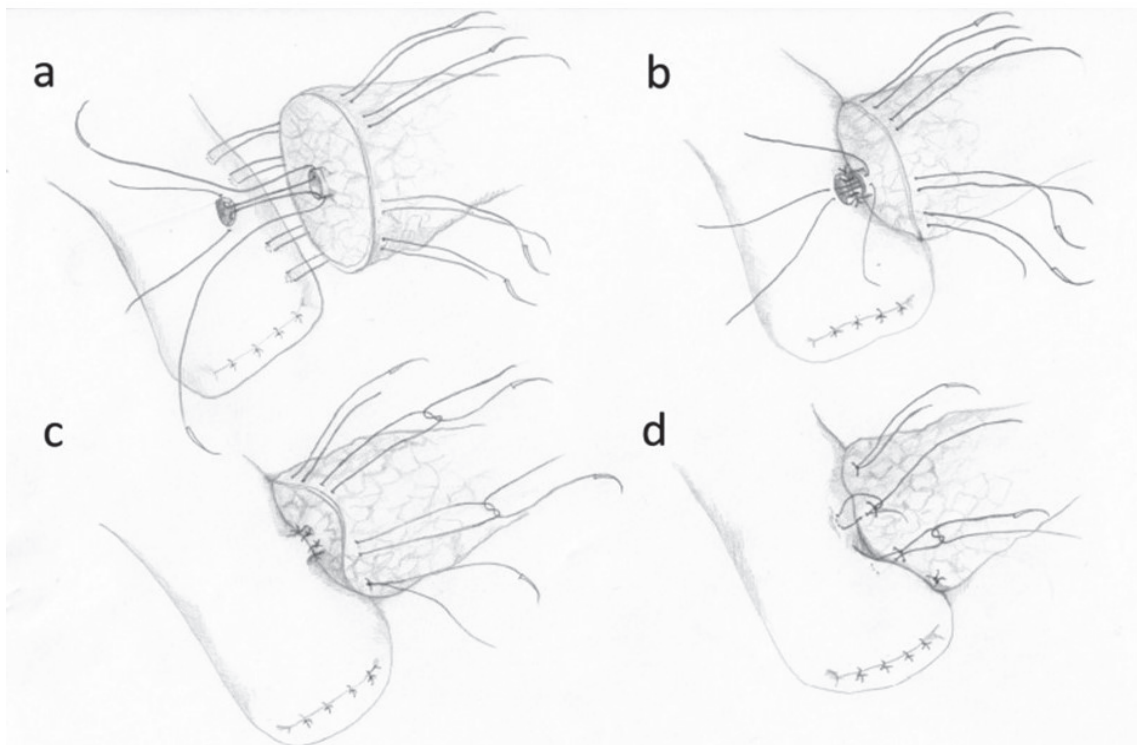


Figura 5. Anastomosis pancreatoyeyunal ducto-mucosa según técnica de Blumgart. Modificada de Olakowski et al (27). Imagen a: se aprecian los primeros puntos de la sutura externa en U; Imagen b: cara posterior de la anastomosis ductomucosa; Imagen c: cara anterior de la anastomosis ductomucosa; Imagen d: finalización de los puntos en U para concluir la invaginación.

La otra técnica para la reconstrucción del tránsito pancreático es la pancreatogastrostomía. La anastomosis pancreatogástrica se ha desarrollado gracias a sus ventajas anatómicas (el grosor de la pared gástrica y su proximidad al páncreas), a la menor incidencia de FPPO (por la inactivación de enzimas pancreáticas en contacto con la acidez gástrica) y por la fácil accesibilidad a la misma mediante sonda nasogástrica y endoscopia. Sin embargo, presenta un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y se ha asociado con una peor función pancreática exocrina a largo plazo (30). Se han descrito diversos métodos para realizar la anastomosis del remanente pancreático con el estómago, como la sutura directa entre el lecho de sección pancreático y la cara posterior del estómago o la intususcepción del muñón pancreático en el estómago. Una modificación

de las anteriores propone la realización de una anastomosis del ducto pancreático con la mucosa gástrica con invaginación del remanente pancreático en la pared del estómago (31) (Figura 6). Aunque fue presentada en un estudio retrospectivo de solo 37 pacientes, esta técnica demostró bajos índices de mortalidad (0%), morbilidad (30%) y fístula pancreática (8%) (31).

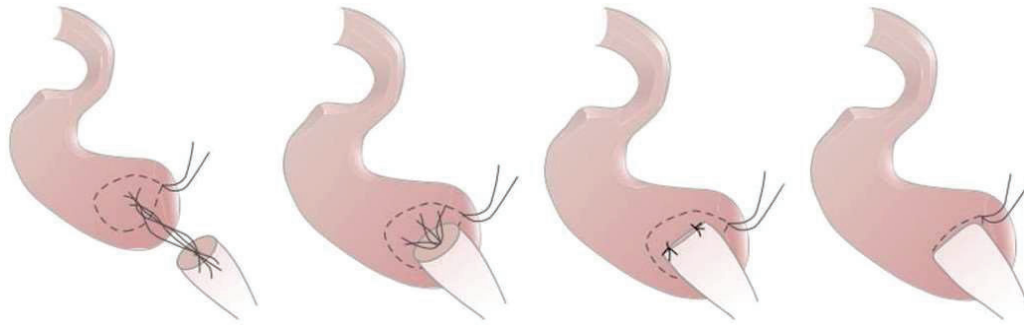


Figura 6. Anastomosis pancreatogástrica con invaginación del remanente pancreático en la pared del estómago. Modificada de Osman et al (31).

A pesar de que la anastomosis de Blumgart es la más utilizada, la pancreatogastrostomía es considerada cada vez por más equipos quirúrgicos por su baja tasa de fístula pancreática (5,32). Sin embargo, ambos tipos de anastomosis han sido comparados, sin poder considerar que una es superior a la otra (32). La individualización de acuerdo a la experiencia quirúrgica y el riesgo de desarrollar FPPO en cada caso (33) (considerando el diámetro del conducto de Wirsung, la consistencia de la glándula, la pérdida de sangre intraoperatoria o la patología de base) son los factores que deben definir la elección de una u otra técnica.

c) Cirugía mínimamente invasiva

Tradicionalmente, la duodenopancreatectomía ha sido realizada mediante abordaje abierto, bien mediante incisión subcostal bilateral o laparotomía media. Sin embargo, con el desarrollo de la cirugía laparoscópica y robótica, el abordaje mínimamente invasivo ha emergido como una alternativa a la técnica clásica con el objetivo de mejorar el dolor postoperatorio, la estancia y los resultados estéticos.

Aunque se han demostrado las ventajas de la cirugía laparoscópica en el abordaje de tumores del cuerpo y cola de páncreas (34), el beneficio y la seguridad de la laparoscopia en la DPC resulta controvertido (35,36).

En la actualidad se considera que puede ser una vía de abordaje segura solo en manos experimentadas, asumiendo una gran curva de aprendizaje. En un ensayo reciente se ha relacionado con una menor estancia hospitalaria y similar morbilidad

postoperatoria respecto al abordaje abierto. Sin embargo, el beneficio clínico fue mínimo a pesar de ser realizado por cirujanos con gran experiencia (36).

Por otro lado, en los últimos años ha surgido el abordaje robótico como alternativa a la DPC laparoscópica. Aunque la experiencia aún es reducida, los estudios realizados hasta el momento parecen indicar una serie de beneficios relacionados con menor incidencia de retraso del vaciamiento gástrico (RVG), menor pérdida de sangre, menor tasa de infección de sitio quirúrgico (ISQ) y menor estancia hospitalaria, sin compromiso de la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, implica un mayor tiempo operatorio (37). Por todo ello, aunque no es una técnica estandarizada, la DPC mediante abordaje mínimamente invasivo es una alternativa a considerar en los próximos años, fundamentalmente en relación con el desarrollo de la cirugía robótica.

2. MORBIMORTALIDAD DE LA DUODENOPANCREATECTOMÍA

2.1 Introducción

Con más de un siglo de refinamiento de la técnica quirúrgica y progreso en cuidados perioperatorios, el índice de mortalidad, que años atrás alcanzaba el 30%, se ha reducido hasta valores cercanos al 5% en centros de alto volumen (7,32,38). A pesar de este descenso de mortalidad, la cirugía pancreática sigue presentando una tasa de morbilidad de hasta el 58% (32,38-42). En un estudio español de 2018 incluso se reconocen como límites aceptables de calidad una morbilidad del 73% y una mortalidad del 10% (42).

Entre las complicaciones más importantes de la DPC destacan la FPPO, la hemorragia postoperatoria, el RVG, la fistula biliar, la pancreatitis del remanente y las complicaciones infecciosas (32,43,44).

2.2 Fístula pancreática postoperatoria

Se define como fístula pancreática a la comunicación anormal entre el sistema ductal pancreático y otra superficie epitelial con extravasación de líquido rico en enzimas pancreáticas (45). Es una de las complicaciones con peores consecuencias potenciales, estando además relacionada con la aparición de otras entidades como colecciones intraabdominales, sepsis o fenómenos hemorrágicos (5,32,38,41). El diagnóstico se concreta cuando se aprecia un valor de amilasa en un drenaje pancreático tres veces superior al valor normal en plasma a partir del tercer día postoperatorio. En los casos que no se acompaña de síntomas se denomina fístula bioquímica o fístula grado A (la mayoría de los autores no la consideran una verdadera FPPO por no presentar repercusión clínica). Las fístulas clínicamente relevantes corresponden con los grados B y C. Los casos más graves, que desarrollan fallo orgánico, precisan reintervención quirúrgica o fallecen, corresponden con la fístula grado C. El resto de casos con repercusión clínica de menor gravedad, como colecciones intraabdominales o solo con necesidad de intervención radiológica, endoscópica o angiográfica corresponden con la fístula grado B (45).

Los índices de FPPO tras DPC varían entre un 5-30% en función de las series, debido en parte a las diferencias en su definición. Se han descrito algunos factores de riesgo para su aparición, como parénquima pancreático de consistencia blanda, conducto Wirsung de pequeño diámetro (sobre todo menor de 3 mm) y sangrado durante el acto quirúrgico (fundamentalmente en casos de pérdida mayor a 700-1000 ml). De igual forma, se supone mayor riesgo de aparición en casos intervenidos de ampuloma o tumor duodenal respecto a adenocarcinoma de páncreas o pancreatitis crónica (33).

2.3 Complicaciones hemorrágicas

Las complicaciones hemorrágicas, si bien presentan una incidencia menor en centros de alto volumen (en torno al 2-4%), pueden tener repercusiones fatales. Se clasifican en función del momento de aparición (precoces si ocurren en las primeras 24 horas o tardías si aparecen después), de la localización (extraluminal o intraluminal) y de su severidad (grave si la hemoglobina disminuye más de tres puntos, requiere transfusión de al menos 3 concentrados de hematíes o precisa intervencionismo para su control) (46). Mientras que la hemorragia precoz habitualmente es debida a una complicación técnica, las tardías suelen ser consecuencia del sangrado de un pseudoaneurisma o erosión vascular por una FPPO (47). Aunque su tratamiento debe ser individualizado, en general se recomienda priorizar técnicas de radiología vascular mínimamente invasivas para controlar el sangrado (48).

2.4 Fístula biliar postoperatoria

La fístula biliar es otra de las complicaciones potenciales de la DPC, pudiendo contribuir a una prolongación de la estancia hospitalaria. En los casos más graves puede dar lugar a la aparición de sepsis e incluso necesidad de reintervención. Sin embargo, su incidencia suele ser inferior a la pancreática. Se define como la presencia de un fluido con valor elevado de bilirrubina en un drenaje abdominal a partir del tercer día postoperatorio. Se considera un valor elevado de bilirrubina aquel que se encuentra tres veces por encima del valor serológico en el mismo momento. También se reconoce ante la presencia de colección intraabdominal con contenido biliar (biloma) que precisa drenaje radiológico o peritonitis biliar que condiciona una reintervención. De forma análoga a la FPPO, se divide en tres grados en función de su gravedad: A en aquellos casos que no implican cambios o solo cambios leves en el manejo clínico del paciente; B en casos que requieren cambios en el tratamiento sin reintervención o casos de grado A que se mantienen más de una semana; C cuando se precisa una relaparotomía (49).

2.5 Retraso del vaciamiento gástrico

El RVG se define como la necesidad de mantener o volver a colocar la sonda nasogástrica más allá del tercer día postoperatorio o como la incapacidad para tolerar dieta vía oral más allá del séptimo día postoperatorio (50). Su mecanismo no está claro, aunque se ha sugerido que puede estar predispuesto por una serie de factores como resección gástrica extendida, diabetes o fenómenos locales de isquemia (51). No obstante, en gran parte de las ocasiones es consecuencia de la inflamación de la pared gástrica

secundaria al desarrollo de una fistula pancreática (52). Su persistencia puede contribuir al incremento de la estancia y repercutir en la calidad de vida de los pacientes.

2.6 Pancreatitis del muñón

La pancreatitis del muñón o del remanente pancreático se trata de una complicación que ha ganado protagonismo en los últimos años. Existe una evidencia creciente acerca de que su aparición en los primeros días postoperatorios es una de las causas que condicionan la aparición de FPPO (44). La incidencia de pancreatitis del muñón relevante se encuentra en torno al 8-10% de los casos. El diagnóstico puede ser difícil, aunque puede establecerse como la presencia de dolor abdominal que coincide con una elevación de enzimas pancreáticas en sangre entre dos y tres veces por encima de su valor normal, acompañado también de la presencia de manifestaciones radiológicas propias. Sin embargo, la evaluación puede ser difícil, ya que la clínica puede confundirse con síntomas propios de otras complicaciones más frecuentes. El manejo es similar al de otros casos de pancreatitis, debiendo priorizarse medidas conservadoras. En caso de desarrollo de colecciones, debe optarse por drenaje endoscópico o percutáneo. Aunque la opción de una reintervención para realizar una esplenopancreatectomía totalizadora es una opción, presenta un riesgo de mortalidad muy elevado por la presencia de un campo quirúrgico devastado por la inflamación de la pancreatitis en pacientes con un estado clínico frágil (53).

3. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

3.1 Introducción

Aparte de las entidades anteriormente descritas, las complicaciones infecciosas también presentan un papel destacado dentro de la morbilidad postoperatoria de la DPC, apareciendo en más de un tercio de los casos (40,41,54). Dentro de las mismas destacan la ISQ en sus distintas formas de presentación (superficial, profunda y órgano-cavitaria), la sepsis, las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares, la infección urinaria o la infección respiratoria. Dada su elevada incidencia, la prevención de las mismas es preferente a la hora de mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el coste sanitario (54).

Se han descrito varios factores de riesgo relacionados con el desarrollo de complicaciones infecciosas, como la edad mayor de 70 años, un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25, la necesidad de transfusión intraoperatoria o una duración de la cirugía de más de 7 horas (41). Asimismo, en los últimos años, la presencia de microorganismos multirresistentes condiciona una mayor gravedad de los pacientes infectados (55).

3.2 Bacterobilia. Fisiopatología

Además de los factores anteriormente descritos, en cirugía que compromete al tracto biliar existe otro hecho íntimamente relacionado con el desarrollo de complicaciones infecciosas, que es la presencia de bacterias en bilis en el momento de la intervención (55). Esta circunstancia recibe el nombre de bacterobilia. Aunque la incidencia de ISQ tras cirugía biliar es menor del 10%, el riesgo se incrementa en pacientes con bilis colonizada (55) y diversos estudios coinciden en que la bacterobilia es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias (4,41,54,55). En condiciones normales el tracto biliar es un compartimento estéril, pero en pacientes a los que se les va a realizar una DPC puede estar contaminado por microorganismos que acceden al mismo por diferentes mecanismos:

- La realización de drenaje biliar preoperatorio (DBP) endoscópico con el objetivo de controlar la ictericia pone en comunicación directa la vía biliar con la luz duodenal. Esta instrumentación de la barrera esfinteriana, ya sea solo mediante esfinterotomía o también con la colocación de prótesis, favorece el paso de microorganismos de origen entérico vía ascendente al sistema hepatobiliar (56,57). Así, la incidencia de bacterobilia en pacientes con esfinterotomía endoscópica alcanza el 70%, superando el 90% cuando se asocia la colocación de prótesis biliar (55).
- Además, la propia obstrucción que generan los tumores periampulares produce estasis biliar que favorece el crecimiento bacteriano hasta en el 25% de los casos, independientemente del antecedente de DBP (54,55). De igual forma, en estos casos el principal mecanismo de acceso de los microorganismos al árbol biliar es la vía ascendente desde el duodeno, aunque también pueden llegar por vía portal o linfática (56).

3.3 Microorganismos responsables

Los microorganismos que producen contaminación biliar en pacientes con tumores periampulares suelen ser variables entre unas instituciones y otras, aunque generalmente la bacterobilia suele ser mixta con predominio de gramnegativos. A pesar de ello, existen diferencias en función del antecedente de instrumentación de la barrera esfinteriana biliar.

Por un lado, los pacientes sin DBP pueden presentar cultivos de líquido biliar positivos para microorganismos en el 10-25% de los casos (54,55,58,59). La etiología suele ser polimicrobiana, destacando la presencia de enterobacterias como *Escherichia coli* (25-45%) y *Klebsiella pneumoniae* (9%). Se ha descrito también la presencia de otros microorganismos como *Streptococcus spp* (12.5%) y *Enterococcus faecalis* (5%) (4,58).

Por otro lado, entre los pacientes con DBP portadores de prótesis biliar la incidencia de bacterobilia se sitúa entre el 93 y 98% (4,55,59,60). En estos casos, la microbiota suele estar constituida por microorganismos más resistentes, apareciendo también un espectro polimicrobiano. Destacar la presencia de enterobacterias como

Klebsiella pneumoniae (18-44%), *Enterobacter cloacae* (13-29%), *Escherichia coli* (18-27%) o *Citrobacter spp* (10%) (4,55,58,59). Papel destacado ocupan también microorganismos grampositivos como *Enterococcus faecalis* (28-58%), *Enterococcus faecium* (20%) y *Streptococcus spp* (4-47%) (4,55,57-59). Especialmente los microorganismos del género *Enterococcus spp* se han relacionado con un incremento de las complicaciones postoperatorias (61). Otro microorganismo a destacar es *Pseudomona aeruginosa*, que puede aparecer entre en un 4 y un 11% de los casos (55,59).

La infección biliar por hongos, principalmente por microorganismos del género *Candida spp*, presenta un interés creciente. Aunque la documentación de candidiasis biliar en la literatura ha sido testimonial en años anteriores, cada vez son más los artículos que abordan el tema, reconociendo una incidencia de entre el 7 y el 20% de los casos con DBP (62-64). Entre los factores de riesgo para su aparición destacan el antecedente de antibioterapia durante más de 7 días en las semanas previas a la cirugía, la inmunosupresión, la edad avanzada y el DBP (62,63).

En la siguiente tabla se presentan de forma sintetizada los microorganismos más frecuentes en bilis en pacientes con antecedente de DBP de acuerdo a los datos registrados en la literatura.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18-44%
<i>Escherichia coli</i>	18-27%
<i>Enterobacter cloacae</i>	13-29%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4-11%
<i>Citrobacter spp</i>	10%
<i>Enterococcus faecalis</i>	28-58%
<i>Enterococcus faecium</i>	20%
<i>Streptococcus spp</i>	4-47%
<i>Clostridioides difficile</i>	9-10%
<i>Candida spp</i>	7-20%

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes detectados en bilis en pacientes con antecedente de DBP de acuerdo a la literatura.

A pesar de los datos expuestos, podría cuestionarse si la presencia de microorganismos en bilis constituye por sí misma un verdadero factor de riesgo de infección. De hecho, por lo general los pacientes llegan a quirófano sin signos de infección activa. Sin embargo, existe relación estadísticamente significativa entre la presencia de cultivos de bilis intraoperatorios positivos y el desarrollo de complicaciones infecciosas y, en general, una mayor morbimortalidad (54,65). Uno de los hechos a favor del efecto perjudicial de la bacterobilia es la correlación entre los microorganismos presentes en bilis y aquellos responsables de las complicaciones infecciosas postoperatorias (55,66). En el estudio de Herzog et al (55) se apreció una relación significativa entre los microorganismos aislados en caso de ISQ y aquellos presentes en bilis en el momento de la intervención hasta en el 59% de los casos. Concretamente se demostró esa correlación en el caso de *Enterococcus spp*, *Escherichia.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente, Enterobacterias productoras de

betalactamasas y *Candida spp.*

Este hallazgo es indicativo de que las infecciones postoperatorias a menudo están causadas por los mismos microorganismos que se encuentran en bilis, especialmente en casos con DBP. Por ello, se recomienda realizar cultivos de bilis intraoperatorios de forma rutinaria para guiar la antibioterapia en caso de que aparezcan complicaciones infecciosas y tener un mejor conocimiento de la microbiota de cada institución (55).

4. DRENAJE BILIAR PREOPERATORIO

4.1 Introducción

La ictericia obstructiva maligna es una condición clínica relativamente frecuente al diagnóstico en pacientes afectos por tumores periampulares. Aunque de carácter indolente al inicio de la enfermedad, en los casos más graves puede dar lugar a colangitis o desencadenar alteraciones de la función hepática, renal, cardíaca y hematológica. En estas circunstancias es considerada un factor de mal pronóstico, con secuelas en la calidad de vida, la supervivencia y las complicaciones postoperatorias de los pacientes (67–69).

Por todo ello, la práctica habitual ante la presencia de ictericia obstructiva ha sido la realización de un drenaje biliar que permita reestablecer la fisiología normal antes de la intervención. El DBP se puede llevar a cabo de forma quirúrgica, percutánea o endoscópica. El drenaje quirúrgico, que implica la realización de una hepaticoyeyunostomía, es el más invasivo. Aunque constituía la vía de elección años atrás, en la actualidad sus indicaciones son muy limitadas ya que condiciona una mayor morbilidad y estancia hospitalaria. En las últimas décadas, el drenaje por vía mínimamente invasiva se ha establecido como la opción prioritaria y ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con obstrucción biliar (70).

4.2 Drenaje biliar mínimamente invasivo

El DBP mínimamente invasivo puede ser llevado a cabo de forma endoscópica o percutánea. La vía endoscópica generalmente se realiza mediante colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE). Además, en los últimos años está emergiendo el drenaje guiado por ecografía endoscópica, fundamentalmente en situaciones que no es posible realizar CPRE. El abordaje percutáneo se lleva a cabo mediante colangiografía percutánea transhepática (CPTH).

Para el drenaje de las estenosis biliares mediante CPRE es necesario, en primer lugar, canular la vía biliar desde el duodeno para, a continuación, proceder a la colocación de una prótesis que facilite el adecuado drenaje biliar. Existen dos grandes tipos de prótesis biliares: plásticas y metálicas autoexpandibles. Las prótesis metálicas presentan una permeabilidad más duradera (71) y están relacionadas con una menor incidencia de colangitis (72), por lo que son de elección en pacientes con tumores periampulares

potencialmente quirúrgicos.

En caso de que el drenaje biliar no pueda ser llevado a cabo mediante CPRE por fallo de la técnica o imposibilidad de canulación, la única alternativa no quirúrgica hasta hace unos años era el drenaje biliar percutáneo. Sin embargo, el abordaje mediante ecoendoscopia ha emergido como una opción en el tratamiento de la ictericia obstructiva. En el caso de los tumores periampulares, el procedimiento consiste en la identificación del conducto biliar extrahepático dilatado, la punción del mismo desde el bulbo duodenal y la posterior colocación de una prótesis metálica. Es la técnica conocida como coledocoduodenostomía endoscópica (73).

Cuando no es posible realizar drenaje endoscópico en ninguna de sus variantes, ya sea por imposibilidad técnica o por cirugía previa que impida el acceso a la papila, el drenaje biliar percutáneo mediante CPTH constituye una alternativa eficaz para mejorar las condiciones del paciente icterico antes de la cirugía (70). El acceso se realiza mediante punción de conductos biliares intrahepáticos dilatados. Preferentemente se colocará un drenaje que sobrepase la obstrucción para reconducir el flujo biliar hacia el duodeno. En caso contrario, se colocará un drenaje externo que permita evacuar el líquido biliar y favorecer un descenso de las cifras de bilirrubina.

El drenaje percutáneo (CPTH) y endoscópico (CPRE) presentan resultados comparables en términos de índice de éxito técnico, riesgo de complicaciones totales y mortalidad a 30 días. El drenaje percutáneo presenta menor riesgo de pancreatitis y colangitis mientras que el drenaje endoscópico presenta menor riesgo de sangrado. Independientemente de la técnica a elegir, todos los casos de ictericia obstructiva maligna deben ser abordados por un equipo multidisciplinar (69).

A pesar de que el drenaje endoscópico y percutáneo están muy extendidos, en ocasiones puede ser difícil elegir la técnica más adecuada ante un caso de ictericia obstructiva maligna. Se deben considerar multitud de parámetros para su elección, como la localización del tumor, preferencias del paciente, perspectivas clínicas y terapéuticas tras el procedimiento (drenaje paliativo o preoperatorio) y las capacidades de los equipos intervencionistas. En casos de obstrucción biliar distal normalmente es preferible el drenaje endoscópico para evitar los riesgos asociados al drenaje percutáneo y las molestias de portar un catéter externo (69,70).

4.3 Repercusión clínica del drenaje biliar

El DBP facilita la resolución de la ictericia, la recuperación de la función hepática y la mejora del sistema inmune y del estado nutricional (54,67). Tanto es así que hasta hace algunos años el DBP era una prioridad absoluta ante la presencia de ictericia por el riesgo que podía suponer una cirugía en pacientes de esas características. Sin embargo, la manipulación preoperatoria también se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones postoperatorias, existiendo en la actualidad autores que recomiendan el abordaje quirúrgico sin DBP siempre que sea posible (74).

Uno de los hallazgos que se relacionan con el antecedente de DBP, fundamentalmente en pacientes portadores de prótesis biliar, es la presencia de cambios

inflamatorios que pueden suponer una mayor dificultad para la disección del hilio hepático (75). Independientemente de este inconveniente técnico, destaca dentro de los problemas generados por el DBP la relación del mismo con la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias, como ISQ superficial, profunda y órgano-cavitaria (40,74). Tal y como se ha referido en apartados previos, esto es debido a que la comunicación que facilita la prótesis biliar entre la vía biliar y el tracto digestivo favorece la colonización de los conductos biliares por microorganismos entéricos, con el subsecuente aumento de bacterobilia en estos casos (57). En el estudio de Fong et al, el 98% de los pacientes con DBP presentaron cultivos de líquido biliar positivos, asociando el doble de riesgo de ISQ respecto a pacientes sin manipulación biliar (59). Pero el DBP no solo se ha relacionado con un incremento de la infección postoperatoria. En una revisión sistemática (76) en la que se analizaron seis estudios randomizados en los que se comparaba la morbilidad postoperatoria entre pacientes con DBP y sin DBP se evidenció un aumento en la morbilidad (incluyendo Clavien 3 y Clavien 4) en el grupo de pacientes con DBP. Sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a la mortalidad entre ambos grupos.

4.4 ¿Cirugía inmediata o drenaje biliar preoperatorio?

De acuerdo a estos enunciados, ante la presencia de ictericia obstructiva en un paciente con indicación quirúrgica, cabe preguntarse si la mejor opción es optar por la realización de DBP o, por el contrario, proceder a la intervención quirúrgica de manera inmediata.

En la actualidad existe evidencia que defiende que el DBP solo debería realizarse en casos con colangitis, ictericia severa sintomática o ictericia con necesidad de quimioterapia neoadyuvante que vaya a suponer un retraso en el tratamiento quirúrgico (76). Los pacientes con ictericia sin fiebre, bacteriemia ni alteraciones de la coagulación no deberían ser sometidos a drenaje biliar de forma rutinaria. Es más, la presencia de ictericia con alteración de enzimas hepáticas sin otro tipo de repercusión clínica de por sí no debería constituir indicación de DBP, ya que no se relaciona con un peor pronóstico (60). Por ello, la cirugía inmediata debe ser la opción siempre que sea posible (66). Dado que el DBP da lugar a un incremento en el riesgo de complicaciones se deben limitar sus indicaciones (57,60).

En caso de que se realice DBP, una cuestión a considerar es cuánto tiempo debe transcurrir desde la realización del mismo hasta llevar a cabo la intervención. En general se recomienda demorar la cirugía entre 3 y 6 semanas desde el drenaje biliar, que es el tiempo que suele tardar en darse la normalización de la función hepática. Por otro lado, no existe consenso en cuanto al nivel de bilirrubina para indicar DBP, debiendo prevalecer otros criterios como el estado clínico o la función hepática e inmunitaria del paciente (60,74).

4.5 Indicaciones de drenaje biliar preoperatorio

A pesar de la evidencia a favor de que las complicaciones infecciosas postoperatorias son más frecuentes en pacientes con DBP, el drenaje biliar no puede ser obviado y se debe considerar ante una serie de circunstancias (55).

Las recomendaciones actuales orientan a que el DBP debe realizarse en pacientes que presenten colangitis, ictericia con repercusión clínica (prurito intenso, disfunción hepática, renal o hematológica), necesidad de neoadyuvancia o aquellos pacientes en los que la cirugía se va a retrasar por necesidad de derivación a centros de referencia o por cualquier otro motivo (55,57,77). Por otro lado, la CPRE con finalidad exclusivamente diagnóstica no debería realizarse, ya que con las técnicas radiológicas y ecoendoscópicas modernas es posible predecir la operabilidad de masas pancreáticas sin necesidad de recurrir a la misma.

En relación con la neoadyuvancia, se trata de una opción terapéutica en desarrollo que está ocupando un papel destacado en el abordaje del cáncer de páncreas localmente avanzado o borderline resecable (78) con un beneficio significativo en la supervivencia y en la tasa de resecabilidad (79,80). Sin embargo, en estos pacientes puede ser necesaria la realización de DBP mediante la colocación de prótesis para evitar la progresión de la ictericia. En tal caso, se recomienda la colocación de prótesis metálicas frente a plásticas, por la menor incidencia de complicaciones relacionadas con las mismas (60).

Por último, la centralización y estandarización en centros de alto volumen ha demostrado mejorar los resultados postoperatorios, la consecución de mayores índices de cirugía R0 y alcanzar mejores cifras de supervivencia en pacientes intervenidos de DPC. De esta forma, los casos diagnosticados en otro tipo de centros pueden necesitar un traslado que en ocasiones puede conducir a cierto retraso de la cirugía, lo que a su vez puede suponer una mayor necesidad de DBP (60).

5. ANTIBIOTERAPIA PERIOPERATORIA

5.1 Introducción

La profilaxis antibiótica es una de las medidas más eficaces para la prevención de las infecciones relacionadas con el acto quirúrgico. Sin embargo, su uso a menudo es inadecuado, bien porque el antibiótico elegido no sea el más apropiado, porque no se administre en el momento oportuno, por dosificación errónea o porque la duración del tratamiento no sea la indicada. Esta administración incorrecta puede incrementar el riesgo de infecciones postoperatorias, de toxicidades por fármacos y de resistencias bacterianas. En el último documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de la Asociación Española de Cirujanos se indican las siguientes recomendaciones respecto a la profilaxis antibiótica (81):

a. Momento de administración.

Se recomienda que la profilaxis antibiótica sea administrada durante los 120 minutos previos al inicio de la intervención. Dependiendo del tipo de antibiótico elegido hay que considerar los siguientes aspectos: los betalactámicos de vida media corta, como penicilinas y cefalosporinas, deben ser administrados preferiblemente en los 60 minutos previos a la incisión quirúrgica, mientras que los aminoglucósidos, las fluorquinolonas y la vancomicina se deben empezar a administrar 90 minutos antes del inicio de la cirugía.

b. Dosis

Generalmente debe administrarse la misma dosis que para el tratamiento de los procesos infecciosos. Además, se recomienda una dosis adicional cuando la intervención exceda 2 veces la vida media del fármaco.

c. Duración

Para la mayoría de procedimientos quirúrgicos, es adecuada una dosis única de antibiótico siempre que su semivida asegure niveles de fármaco en suero y tejidos suficientes mientras dure la intervención.

5.2. Recomendaciones en cirugía pancreática

5.2.1 Generalidades

Se recomienda la administración de profilaxis antibiótica en cirugía pancreática, especialmente en la DPC (81). La implicación en la misma de diversos compartimentos digestivos, como el tracto intestinal y, fundamentalmente, la vía biliar, confiere un sustancial riesgo de contaminación del campo quirúrgico, motivo por el que la profilaxis está indicada (4).

Además, el riesgo puede ser mayor si la vía biliar ha sido manipulada de forma preoperatoria. El DBP puede condicionar un cambio en la microbiota biliar hacia la presencia de bacterias que pueden ser resistentes a la antibioterapia empleada como profilaxis (58). Por ello, se recomienda ajustar la profilaxis antibiótica en caso de que existan cultivos previos de líquido biliar con el objetivo de atenuar el riesgo de infección (55,58,60,81).

5.2.2. Duración de la profilaxis

Para la mayoría de procedimientos quirúrgicos, la dosis adecuada de profilaxis antibiótica es aquella que asegure niveles de fármaco en suero y tejido suficientes durante la intervención. En función de la vida media del fármaco y la duración de la cirugía, la dosis inicial puede ser reforzada durante el transcurso de la intervención (81). Aunque hay procedimientos en los que la profilaxis se mantiene durante las primeras 24 horas, las

guías más recientes recomiendan finalizar la misma inmediatamente después del cierre del plano cutáneo (82).

Sin embargo, existen estudios que han valorado el papel de una antibioterapia extendida en la DPC como medida para controlar las infecciones postoperatorias (39,40,57,83). El hecho de prolongar la antibioterapia perioperatoria ha sido comunicado también en otros tipos de cirugías, generalmente bajo la premisa de que el estrés quirúrgico puede deteriorar el sistema inmune e incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas (84). Los resultados más significativos de los estudios en cirugía pancreática son los siguientes:

- En primer lugar, destacar el trabajo de Fathi et al (40). En él se presenta un protocolo basado en la toma sistemática de cultivos de líquido biliar durante la intervención. La antibioterapia se mantiene en todos los casos desde la cirugía hasta que el resultado del cultivo está disponible. Si este es negativo, concluye el tratamiento antibiótico. Por el contrario, si es positivo, la antibioterapia se prolonga hasta completar 10 días, ajustada al antibiograma. De esta forma, consiguen reducir la tasa de complicaciones infecciosas postoperatorias sin que aumenten las infecciones por *Clostridioides difficile* asociadas al aumento del uso de antibióticos.
- Sourrouille et al (39) presentaron un estudio en el que administraban antibioterapia durante 5 días a pacientes con elevado riesgo de bacterobilia y profilaxis antibiótica a pacientes con bajo riesgo, comparando sus resultados. Concluyeron que en los pacientes con mayor tiempo de tratamiento antibiótico se produjeron menos complicaciones infecciosas, traducidas en menor incidencia de infección de tracto urinario, infección respiratoria y bacteriemia, pero sin impacto en la incidencia de ISQ.
- En la publicación de Degrandi et al (83), se presenta un estudio antes-después en el que comparan la incidencia de complicaciones infecciosas entre un grupo de pacientes que recibieron Cefazolina como profilaxis antibiótica frente a otro grupo con antibioterapia de ciclo corto (5 días) con Piperacilina-Tazobactam. Admiten que el estudio fue motivado por un cambio en su práctica clínica debido a que estaban experimentando una elevada incidencia de complicaciones infecciosas. Solo se incluyen pacientes con antecedente de DBP, siendo excluidos los pacientes sin manipulación biliar preoperatoria. De esta forma, en el grupo de antibioterapia con Piperacilina-Tazobactam aparece menor incidencia de ISQ órgano-cavitaria, infección respiratoria, bacteriemia y una estancia hospitalaria inferior. Decidieron un ciclo corto de antibioterapia (5 días), porque los resultados de los pacientes con infecciones intraabdominales después de este tipo de terapia son similares a los de los pacientes con ciclos más largos, siempre que el control del foco sea adecuado (85). De esta forma, concluyen que la antibioterapia perioperatoria sistemática en pacientes con antecedente de DBP puede reducir infecciones postoperatorias y la estancia hospitalaria (83).

5.2.3. Tipo de antibioterapia

Los antibióticos empleados en la profilaxis deben ser activos frente a los microorganismos aislados con más frecuencia en cada tipo de procedimiento. La elección de los antibióticos debe tener en cuenta la epidemiología local y los patrones de

resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos que causan las infecciones quirúrgicas en el hospital. De acuerdo con ello, las recomendaciones del documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de la Asociación Española de Cirujanos en relación con el tipo de antibioterapia en la profilaxis de la cirugía pancreática son las siguientes (81):

- Cirugía sin manipulación preoperatoria de la vía biliar: Cefazolina o Amoxicilina-Clavulánico. Añadir gentamicina en caso de alta prevalencia de bacilos gramnegativos resistentes.

- Cirugía en pacientes con manipulación previa de la vía biliar con información microbiológica de la bilis: ajustar a cultivos microbiológicos previos.

- Cirugía en pacientes con manipulación previa de la vía biliar sin información microbiológica: Amoxicilina-Clavulánico más Gentamicina.

- En caso de alergias a betalactámicos: Vancomicina más Gentamicina.

Sin embargo, de acuerdo con la literatura, pueden existir matices respecto al fármaco elegido en función del contexto epidemiológico. Los pacientes con DBP presentan mayor riesgo de bacterobilia, en la que destaca la presencia de microorganismos como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter cloacae* y *Enterococcus spp*. Esta bacterobilia polimicrobiana puede suponer que la profilaxis sea insuficiente en ciertas ocasiones. Algunos estudios han reportado índices de resistencia frente a la profilaxis habitual que llegan a situarse entre el 53 y el 72% de los casos (58,59).

En concordancia con lo anteriormente expuesto, en el estudio de Sudo et al (86) se demostró que la sensibilidad de cefazolina frente a los microorganismos presentes en bilis en pacientes con DBP fue menor que frente a los presentes en bilis en pacientes sin DBP. Además, la resistencia de microorganismos en bilis a la profilaxis fue un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias.

En otro estudio se indica que el antecedente de DBP es un factor de riesgo para la presencia de múltiples microorganismos en bilis, incluyendo *Enterococcus spp*. Se recomienda por tanto que la profilaxis antibiótica empírica considere la presencia de dichos microorganismos. Además, se concluye que el uso de piperacilina-tazobactam y de imipenem mostró mayor eficiencia que la profilaxis estándar en la prevención de complicaciones infecciosas. Sin embargo, realizan autocritica indicando que tanto los carbapenémicos como la piperacilina-tazobactam son antibióticos potentes que no deben ser utilizados como profilaxis (57).

Herzog et al (55) también destacan el riesgo de desarrollar infecciones postoperatorias por microorganismos oportunistas y por *Enterococcus spp* en pacientes con DBP. En estos casos, especialmente en entornos con elevada incidencia de infecciones por *Enterococcus spp*, plantean que la cobertura con antibióticos con actividad frente a los mismos puede reducir la incidencia de ISQ.

Respecto a los microorganismos anaerobios, no parece ser necesario añadir fármacos anaerobicidas como metronidazol (57). En relación con *Candida spp*, su cobertura de forma profiláctica no está contemplada, salvo en casos de elevado riesgo quirúrgico en áreas de cuidados críticos e inmunocomprometidos (40).

6. CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS Y TINCIÓN DE GRAM

6.1 Papel del cultivo de líquido biliar

Los patrones de resistencia antibiótica cambian a lo largo del tiempo y son diferentes entre hospitales. Debido a esta variabilidad de la microbiota, existe un amplio consenso acerca de la importancia de la toma de cultivos de líquido biliar de forma reglada en cada intervención. El cultivo bacteriano es un pilar fundamental para el tratamiento de las infecciones intraabdominales y disponer de esta información microbiológica de forma precoz posibilita una antibioterapia dirigida en caso de que aparezcan complicaciones infecciosas en el curso postoperatorio (4,57). La alta correlación entre los microorganismos presentes en bilis y los responsables de las infecciones postoperatorias respalda la importancia del cultivo de bilis en la DPC (54), pues la prescripción de antibióticos acorde a sus resultados reduce la ISQ y la severidad de las complicaciones postoperatorias (87).

Se recomienda que la toma de muestra de líquido biliar sea realizada por punción con aguja fina y jeringa. El volumen mínimo requerido para que pueda ser analizada es de 1 ml, aunque si es posible se deben obtener entre 1 y 5 ml. La muestra debe ser inoculada directamente en un vial de transporte para anaerobios, aunque también se puede transferir en un medio estéril (tubo de transporte o frasco) sin aditivos. Como alternativa, la bilis también se puede inocular en botellas de hemocultivo aerobio y anaerobio. En cualquier caso, la inoculación puede realizarse en el momento de la toma o en el laboratorio, siendo importante conservar un tubo estéril con al menos 0.5 a 1 ml para realizar la tinción de Gram. Para llevar a cabo el cultivo y con el objetivo de detectar todos los microorganismos posibles, las muestras se siembran en placas con medios para aerobios, aerobios facultativos, anaerobios, hongos y en caldos de enriquecimiento (88).

6.2 Tinción de Gram

Además del cultivo, existe otra herramienta dentro de las técnicas de diagnóstico microbiológico que destaca por su sencillez, disponibilidad e inmediatez de sus resultados: la tinción de Gram. Si bien la información que aporta es más limitada respecto a la que expresa el cultivo, presenta la ventaja de la rapidez, que puede ayudar en la toma de decisiones ante la sospecha de infección.

Descrito por primera vez hace más de 130 años, se trata de un test que permite diferenciar entre microorganismos grampositivos y gramnegativos de acuerdo con la estructura de su pared celular y que ofrece información sobre la morfología bacteriana (espiral, bacilo, coco). Incluso puede distinguir entre la presencia de bacterias y hongos, cuyo tratamiento es totalmente diferente. Se trata por tanto de una prueba que puede ofrecer información importante de cara al diagnóstico de infección y la orientación clínica. Entre las utilidades de la misma, destaca su valor en aportar una primera aproximación al diagnóstico de infección, pudiendo revelar el agente responsable de la misma o detectando microorganismos inesperados o inusuales. Además, puede dirigir o modificar una antibioterapia antes de disponer del resultado del cultivo definitivo. Todo ello tratándose de

una técnica accesible, relativamente fácil de llevar a cabo por personal especializado y que no implica un gasto sanitario significativo (89,90).

6.2.1 Tinción de Gram en líquido biliar

La tinción de Gram presenta un valor importante en la evaluación de muestras clínicas que normalmente son estériles, como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular o bilis. En estos fluidos, la presencia de microorganismos puede ser indicativa de infección, facilitándose así su diagnóstico precoz. Además, permite orientar sobre el tratamiento empírico a iniciar y aconsejar sobre los test que pueden ser necesarios para completar el diagnóstico (89). Por otro lado, la tinción de Gram también sirve como control de calidad del transporte y del procesamiento de la muestra, ya que permite correlacionar los microorganismos aislados en el cultivo con los morfotipos observados en la misma. La sensibilidad de la tinción de Gram en bilis es cercana al 80% (88).

6.2.2 Errores y optimización de la técnica

Como cualquier prueba diagnóstica, la tinción de Gram se encuentra sujeta a errores por fallo de la técnica o por mala interpretación de los resultados. Algunas causas de error pueden ser la contaminación de la muestra, que el paciente se encuentre con tratamiento antibiótico que enmascare la identificación de microorganismos, una mala interpretación del lector o razones técnicas (91). Por ello, el éxito de la misma depende del esfuerzo de todos los profesionales implicados desde la toma de muestra hasta la decisión del tratamiento a administrar y de su constante comunicación (89).

6.2.3 Estudios que plantean tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar

Además de la importancia de la información que ofrece el cultivo microbiológico, algunos autores han planteado considerar también el resultado de la tinción de Gram en bilis para disponer de información microbiológica desde la misma cirugía.

Existe un antecedente en la literatura que comenta la posibilidad de realización de Gram intraoperatorio de bilis en la DPC. En este estudio, los autores indican que la toma de muestra de líquido biliar se realizaba justo después de la transección del conducto biliar. Esta, se enviaba a Microbiología para cultivo y, además, se realizaba una tinción de Gram inmediata. En caso de que se evidenciara la presencia de microorganismos se iniciaba tratamiento antibiótico al menos hasta que el resultado final del cultivo estaba disponible, prolongándose en caso de que presentaran signos de infección (54). En otro estudio, aunque en este caso realizado en pacientes intervenidos de colecistitis aguda, se determinó que la presencia de microorganismos en bilis en la tinción de Gram intraoperatoria fue un factor de riesgo independiente para predecir el desarrollo de ISQ (92).

II. HIPÓTESIS

De acuerdo a lo expuesto en la introducción, las complicaciones infecciosas presentan un papel destacado en la morbilidad de la DPC. Aunque dicha intervención presenta indicación de profilaxis antibiótica, en ocasiones esta resulta insuficiente para cubrir a todos los microorganismos presentes en bilis que pueden contaminar el campo quirúrgico durante la cirugía, fundamentalmente en pacientes con drenaje biliar previo. Para poder disponer de información microbiológica en caso de que aparezcan complicaciones infecciosas se recomienda la toma de muestra de bilis para cultivo en cada intervención. Sin embargo, el resultado del mismo suele tardar varios días en estar disponible, pudiendo condicionar un retraso en el inicio del tratamiento dirigido.

Con el objetivo de prever la presencia de estos microorganismos lo antes posible, la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV) de Málaga realiza una tinción de Gram de líquido biliar de forma sistemática en cada duodenopancreatectomía desde 2016. De esta forma, si la tinción de Gram detecta la presencia de bacterobilia se inicia antibioterapia de acuerdo al morfotipo de los microorganismos observados, la cual se mantiene durante los primeros días del postoperatorio. Por otro lado, si no se observan microorganismos, la antibioterapia se limita a la profilaxis administrada durante la intervención. Aunque el resultado del cultivo definitivo es el que marca el antibiótico específico, la tinción de Gram permite una primera aproximación de tratamiento empírico desde el primer instante.

En este sentido, nuestra hipótesis de trabajo se centra en confirmar que este protocolo de actuación puede contribuir eficazmente al control de las infecciones postoperatorias en la duodenopancreatectomía.

III. OBJETIVOS

- 1.** Evaluar la utilidad del protocolo de antibioterapia basado en la tinción de Gram de líquido biliar para contribuir al control de las complicaciones infecciosas postoperatorias comparándolo con un protocolo de antibioterapia previo.
- 2.** Determinar si el protocolo de antibioterapia propuesto contribuye a que las complicaciones infecciosas en pacientes con DBP disminuyan hasta igualarse con las de los pacientes sin DBP, en los que la incidencia de bacterobilia es sustancialmente inferior.
- 3.** Valorar la utilidad de la tinción de Gram de líquido biliar como prueba para detectar bacterobilia, catalogar el morfotipo de los microorganismos presentes y su correlación con el cultivo definitivo de líquido biliar.
- 4.** Analizar la microbiota de los pacientes intervenidos de tumores periampulares y las diferencias entre pacientes con antecedente de DBP y sin manipulación de la vía biliar.
- 5.** Estimar el impacto clínico de la candidiasis biliar.

IV. MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1 Descripción

Estudio analítico, longitudinal y retrospectivo realizado en pacientes intervenidos de DPC y DPT en el HUVV de Málaga entre los años 2015 y 2021. El trabajo se divide en los siguientes apartados:

- En la primera parte, se realiza una comparación de la morbilidad postoperatoria entre dos grupos de pacientes con diferente protocolo de antibioterapia:
 - o En el primer grupo se incluyeron pacientes que habían recibido el protocolo de antibioterapia previo a la instauración del protocolo guiado por tinción de Gram (GRUPO PROTOCOLO PREVIO). En ellos, la decisión de administrar profilaxis o tratamiento antibiótico mantenido se fundamentaba en el riesgo de bacteremia. De esta forma, en pacientes con antecedente de DBP se administraba antibioterapia desde la intervención quirúrgica mientras que en pacientes sin antecedente de DBP solo se administraba la profilaxis correspondiente durante la cirugía (39).
 - o En el segundo grupo se incluyeron pacientes que habían recibido antibioterapia de acuerdo al resultado de la tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar. Así, si la tinción de Gram detectaba bacteremia se iniciaba antibioterapia mientras que si no se observaban microorganismos en la misma solo se administraban las dosis destinadas a la profilaxis, independientemente del antecedente de DBP (GRUPO GRAM INTRAOPERATORIO).
- En la segunda parte, se elabora un análisis de la morbilidad postoperatoria en pacientes con protocolo de antibioterapia dirigida por tinción de Gram, divididos en dos grupos en función del antecedente de DBP. Así, el primer grupo fue compuesto por pacientes sin DBP (GRUPO SIN DBP) y el segundo grupo por pacientes con antecedente de manipulación de la vía biliar (GRUPO DBP).
- Por último, dentro de la segunda parte del estudio, se valora de forma independiente la repercusión clínica de la candidiasis biliar.

1.2 Población y ámbito del estudio

Pacientes intervenidos de DPC y DPT por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Servicio de Cirugía General y Digestiva del HUVV de la Málaga.

El HUVV tiene una población asignada como Hospital de Atención Especializada superior a los 490.000 habitantes, distribuida en los Distritos Sanitarios de Málaga, Valle del Guadalhorce y Costa del Sol, los cuales integran un total de 18 Zonas Básicas de Salud. Además, es hospital de referencia en determinadas especialidades y procesos

asistenciales del Hospital Costa del Sol de Marbella y del Área Sanitaria de la Serranía de Ronda.

2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

2.1 Bases de datos para la selección de pacientes

Los pacientes fueron seleccionados de la base de datos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Servicio de Cirugía General y Digestiva del HUVV. Se dividieron en los distintos grupos citados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión de cada una de las partes del estudio, los cuales se describirán más adelante. El registro de los datos se realizó consultando la historia clínica digitalizada de cada uno de los pacientes, obteniendo la información de distintas aplicaciones corporativas:

- **Diraya – Estación Clínica:** donde se recoge la hoja de anamnesis, hoja de evolución clínica, hoja quirúrgica e informe de alta de los episodios de los pacientes.
- **Dominion - Farmatools:** donde está registrado todo el tratamiento recibido por cada paciente en cada uno de sus ingresos.
- **Laboratorio Servolab – Microbiología:** donde se incluyen los resultados referentes a los cultivos microbiológicos (microorganismos aislados y patrón de sensibilidad). Destacar que el resultado de la tinción de Gram de cada paciente se registraba además en la hoja quirúrgica del procedimiento correspondiente.
- **Anatomía Patológica:** donde se describe la información referente a la naturaleza histológica de los tumores resecados.

2.2 Técnica quirúrgica

Los pacientes seleccionados para el estudio estaban intervenidos de DPC y DPT. En ellos, el abordaje quirúrgico había sido mayoritariamente mediante laparotomía subcostal bilateral y, de forma ocasional, mediante laparotomía media. Desde el año 2019 se incluyen también pacientes con abordaje híbrido laparoscópico – laparotómico. En ellos, la fase de exéresis o resección se hacía mediante laparoscopia y la fase de reconstrucción, en la que se elaboran las distintas anastomosis, se abordaba mediante minilaparotomía media supraumbilical. Los criterios de selección de pacientes para abordaje híbrido fueron: IMC <30, ausencia de afectación vascular y ausencia de cirugía abdominal previa.

En relación con la resección gastroduodenal, la técnica de elección fue la DPC con preservación pilórica según la técnica de Traverso-Longmire. De igual forma, en algunos casos se realizó DPC con antrectomía si era necesario por criterios de radicalidad oncológica.

Respecto a la reconstrucción, la continuidad del tránsito pancreático se realizó

mediante pancreatoyeyunostomía o pancreatogastrostomía de acuerdo a los siguientes criterios:

- Anastomosis pancreatoyeyunal según la técnica de Blumgart (29) ante la presencia de páncreas de consistencia dura o en caso de conducto de Wirsung con diámetro superior a 3 mm.
- Anastomosis pancreatogástrica si la glándula pancreática presentaba consistencia blanda o el conducto de Wirsung presentaba un diámetro menor de 3 mm. Desde el año 2019 se añade una variante técnica en la cual se constituye la anastomosis con un parche seromuscular gástrico.

La reconstrucción del tránsito biliar se realizó mediante hepaticoyeyunostomía y la reconstrucción digestiva mediante duodenoyeyunostomía o gastroyeyunostomía, en función del tipo de resección gastroduodenal. Por último, si la exéresis del tumor así lo requería podía ser necesario practicar una duodenopancreatectomía total con esplenectomía asociada.

2.3 Drenaje biliar preoperatorio

Se realizó DBP ante la presencia de colangitis, insuficiencia renal o desnutrición asociados a ictericia. También se indicó en casos con bilirrubina elevada (>15 mg/dl) sin posibilidad de cirugía precoz y en pacientes con ictericia que precisaran neoadyuvancia.

La vía de abordaje de elección fue la endoscópica, la cual era realizada por la Unidad de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo del HUVV de Málaga. La técnica se llevó a cabo mediante CPRE con colocación de endoprótesis biliar. En caso de no poder realizarse por esta vía, se optaba por colocar una prótesis mediante coledocoduodenostomía por ecoendoscopia.

Si no existía posibilidad de realizar DBP por ninguna de las opciones endoscópicas se recurría al abordaje percutáneo mediante CPTH, que era llevada a cabo por la Unidad de Radiología Vascular e Intervencionista del HUVV de Málaga. En un caso con colecistitis asociada se optó por colecistostomía como método de drenaje alternativo.

2.4 Análisis microbiológico y tinción de Gram

El estudio microbiológico era llevado a cabo por el Servicio de Microbiología del HUVV de Málaga. La tinción de Gram se realizaba de forma instantánea durante la intervención, informándose al personal de quirófano de forma telefónica. De igual forma, el cultivo se empezaba a procesar tras la realización de la tinción de Gram y se emitía un informe cuando su resultado estaba disponible.

2.5 Variables del estudio

Las variables incluidas para la elaboración del estudio, son las que se detallan a continuación:

a) Variables demográficas:

- Edad, en años (variable cuantitativa).
- Sexo: Masculino, Femenino (variable cualitativa).

b) Antecedentes del paciente:

- Diabetes Mellitus: Sí, No (variable cualitativa).
- Hipertensión Arterial (HTA): Sí, No (variable cualitativa).
- Insuficiencia Renal Crónica (IRC): Sí, No (variable cualitativa).
- Ingreso en UCI las semanas previas a la intervención: Sí, No (variable cualitativa).
- Antecedente de quimioterapia neoadyuvante: Sí, No (variable cualitativa).
- Riesgo anestésico de acuerdo a la clasificación de la American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) (93) (variable cualitativa):
 - o ASA 1: Paciente sano.
 - o ASA 2: Enfermedad sistémica leve sin limitación funcional.
 - o ASA 3: Enfermedad sistémica grave con limitación funcional pero no incapacita la vida ordinaria.
 - o ASA 4: Enfermedad sistémica incapacitante que supone una amenaza para la vida.
 - o ASA 5: Paciente moribundo que no se espera que sobreviva más de 24 horas con o sin intervención.
- Antecedentes de antibioterapia las semanas previas a la intervención: Sí, No (variable cualitativa).
- Diagnóstico preoperatorio de sospecha (variable cualitativa):
 - o Adenocarcinoma de páncreas.
 - o Adenocarcinoma ampular.
 - o Colangiocarcinoma distal.
 - o Adenocarcinoma duodenal.
 - o Tumor quístico.
 - o Tumor neuroendocrino.
 - o Pancreatitis crónica.
 - o Metástasis de otro tumor primario.
 - o Otro.

- Diagnóstico anatomopatológico definitivo (variable cualitativa):
 - Adenocarcinoma de páncreas.
 - Adenocarcinoma ampular.
 - Colangiocarcinoma distal.
 - Adenocarcinoma duodenal.
 - Tumor quístico.
 - Tumor neuroendocrino.
 - Pancreatitis crónica.
 - Metástasis de otro tumor primario.
 - Otro.
- Antecedente de DBP (variable cualitativa):
 - No.
 - Sí.
 - Endoscópico, incluyendo CPRE con colocación de stent y coledocoduodenostomía ecoendoscópica.
 - Percutáneo:
 - CPTH con catéter externo.
 - Colecistostomía.

c) Variables relacionadas con la intervención

- Tipo de resección quirúrgica (variable cualitativa):
 - DPC con preservación pilórica (Traverso-Longmire) o con antrectomía.
 - DPT.
- Tipo de anastomosis pancreática (variable cualitativa):
 - Pancreatoyeyunal.
 - Pancreatogástrica.
- Necesidad de resección vascular (variable cualitativa):
 - No.
 - Sí.
 - Venosa.
 - Arterial.
- Trasfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes (variable cualitativa):
 - No.
 - Sí.
- Tiempo entre DBP y cirugía, en días (variable cuantitativa).

d) Variables relacionadas con el protocolo de antibioterapia

- Tipo de antibioterapia perioperatoria (variable cualitativa):
 - Solo profilaxis antibiótica.
 - Profilaxis y antibioterapia de ciclo corto.
- Antibiótico elegido para la profilaxis (variable cualitativa).
- Fármaco elegido para la antibioterapia de ciclo corto (variable cualitativa).
- Duración de la antibioterapia en días (variable cuantitativa).

e) Variables relacionadas con los cultivos microbiológicos

- Resultado de tinción de Gram (variable cualitativa):
 - No se evidencian microorganismos
 - Se aprecian microorganismos:
 - Bacilos gramnegativos.
 - Cocos grampositivos.
 - Bacilos grampositivos.
 - Levaduras.
- Resultados de cultivo microbiológico (variable cualitativa):
 - Líquido biliar (BACTEROBILIA):
 - No bacterobilia.
 - Sí bacterobilia.
 - Nombre del microorganismo.
 - Patrón de sensibilidad.
 - Muestras obtenidas en el postoperatorio ante la sospecha de infección (exudado de herida, líquido peritoneal, hemocultivo...):
 - Negativo.
 - Positivo.
 - Nombre del microorganismo.
 - Patrón de sensibilidad.

f) Variables de morbimortalidad

- Fístula pancreática, de acuerdo a la definición de actualización del grupo internacional de estudio y categorización de la FPPO (ISGPS) de 2016 (45) (variable cualitativa):
 - No o Fístula Bioquímica (sin repercusión clínica).
 - Fístula Grado B: repercusión clínica, colecciones intraabdominales, necesidad de intervención endoscópica, radiológica o angiográfica.
 - Fístula Grado C: desarrolla fallo orgánico, precisan reintervención quirúrgica o condicionan exitus.
- Fístula biliar postoperatoria, de acuerdo a la definición del grupo internacional de cirugía hepática de 2010 (49) (variable cualitativa):
 - No.
 - Grado A: fuga biliar que no requiere cambios en el tratamiento del paciente o solo cambios leves.
 - Grado B: fuga biliar que requiere un cambio en el manejo clínico del paciente sin necesidad de reintervención o fístula grado A mantenida más de una semana.
 - Grado C: fuga biliar que requiere reintervención.
- Retraso del Vaciamiento Gástrico de acuerdo a la definición sugerida por el grupo internacional de estudio de cirugía pancreática (ISGPS) en 2007 (variable cualitativa):
 - No.
 - Grado A: necesidad de mantenimiento de sonda nasogástrica hasta los días 4 a 7 del postoperatorio o necesidad de su recolocación más allá del tercer día postoperatorio.
 - Grado B: necesidad de mantenimiento de sonda nasogástrica hasta los días 8 a 14 del postoperatorio o necesidad de su recolocación más allá del séptimo día postoperatorio.
 - Grado C: necesidad de mantenimiento o reinserción más allá del día 14 del postoperatorio.
- Complicaciones hemorrágicas (variable cualitativa):
 - No.
 - Hemoperitoneo.
 - Hemorragia intraluminal.
- Complicaciones isquémicas (variable cualitativa):
 - No.
 - Trombosis de vaso nativo.
 - Trombosis de injerto vascular.

- Infección de sitio quirúrgico, de acuerdo a la definición del National Healthcare Safety Network (NHSN) (94) (variable cualitativa):
 - No.
 - ISQ superficial: aquella que compromete a la piel y al tejido celular subcutáneo.
 - ISQ profunda: aquella que afecta a tejidos blandos profundos (planos aponeurótico y muscular).
 - ISQ órgano-cavitaria: localizada en zona anatómica de la intervención (cavidad peritoneal).
- Sepsis, de acuerdo a la definición del tercer consenso internacional para las definiciones de sepsis y shock séptico de la American Medical Association (95): No, Sí (variable cualitativa).
- Shock séptico, de acuerdo a la definición del tercer consenso internacional para las definiciones de sepsis y shock séptico de la American Medical Association (95): No, Sí (variable cualitativa).
- Bacteriemia: No, Sí (variable cualitativa).
- Infección relacionada con catéter venoso central: No, Sí (variable cualitativa).
- Infección respiratoria: No, Sí (variable cualitativa).
- Infección de tracto urinario (ITU): No, Sí (variable cualitativa).
- Disfunción multiorgánica: No, Sí (variable cualitativa).
- Mortalidad a 90 días tras la intervención: No, Sí (variable cualitativa).
- Estancia hospitalaria en días (variable cuantitativa).
- Morbimortalidad de acuerdo clasificación de Clavien-Dindo sobre las complicaciones quirúrgica (96) (variable cualitativa):
 - Grado I. Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico. Sí se permiten tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
 - Grado II. Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
 - Grado III. Requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica:
 - Grado IIIa. Intervenciones sin anestesia general.
 - Grado IIIb. Intervenciones bajo anestesia general.
 - Grado IV. Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas complicaciones del sistema nervioso central).
 - Grado IVa. Disfunción de un único órgano.
 - Grado IVb. Disfunción multiorgánica.
 - Grado V. Exitus del paciente.

3. DISTINTAS PARTES EN LAS QUE SE DIVIDE EL ESTUDIO

3.1. PRIMERA PARTE

3.1.1. Selección de pacientes

Se incluyeron pacientes intervenidos de DPC y DPT por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Servicio de Cirugía General y Digestiva del HUVV entre los años 2015 y 2018 de acuerdo a los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión

- Adultos con edad mayor de 18 años.
- Intervenidos mediante DPC con anastomosis pancreatoyeyunal o pancreatogástrica.
- Intervenidos mediante DPC con preservación pilórica o con antrectomía.
- Intervenidos mediante DPT y esplenectomía con preservación pilórica o antrectomía.

Criterios de Exclusión

- Resección de colon u otros órganos asociada.
- Incumplimiento del protocolo de antibioterapia establecido para ambos grupos.
- No se había tomado cultivo de líquido biliar durante la cirugía

3.1.2. Diseño

Se establecieron dos grupos de pacientes correlativos en el tiempo quedando configurados de la siguiente forma (Figura 7):

- En el primer grupo (**GRUPO PROTOCOLO PREVIO**) se incluyeron los últimos veinticinco pacientes que recibieron el protocolo de antibioterapia perioperatoria que estaba implementado antes de iniciar el que está basado en el Gram intraoperatorio. En el mismo, la decisión de administrar solo profilaxis o antibioterapia desde la intervención se fundamentaba en el riesgo de bacterobilia de acuerdo al antecedente de DBP (39). De esta forma, en pacientes sin DBP se administraba profilaxis con cefazolina limitada al acto quirúrgico mientras que en casos con antecedente de DBP se prescribía antibioterapia de ciclo corto con piperacilina-tazobactam o, si se disponía de cultivos microbiológicos recientes, un antibiótico ajustado a los mismos. Este tratamiento se mantenía durante cinco días y se suprimía siempre que no existiera ningún proceso infeccioso intercurrente y se acompañara de descenso de Proteína C Reactiva respecto al primer día postoperatorio. En todos los casos se realizaba una toma de muestra de líquido biliar para cultivo, con el objetivo de ajustar el tratamiento antibiótico en función de su

resultado o para guiar la antibioterapia en caso de que aparecieran complicaciones infecciosas postoperatorias.

- En el segundo grupo **(GRUPO PROTOCOLO GRAM INTRAOPERATORIO)** se incluyeron los primeros veinticinco casos que recibieron el protocolo de antibioterapia perioperatoria dirigido por tinción de Gram de líquido biliar. En primer lugar, se administraba una dosis de cefazolina durante la inducción anestésica. A continuación, en los primeros momentos de la intervención, se tomaba una muestra de bilis mediante punción del conducto hepático común con aguja subcutánea. Esta se enviaba al laboratorio de Microbiología donde, además de procesarse para cultivo, se le realizaba un análisis inmediato mediante tinción de Gram. Una vez obtenido el resultado, en una hora aproximadamente, el equipo quirúrgico era informado. Si no se apreciaban microorganismos la administración de antibióticos se limitaba a la profilaxis, añadiendo las dosis necesarias en función de la duración de la intervención. Cuando la tinción de Gram identificaba algún microorganismo, se prescribía antibioterapia dirigida con intención de tratar de la siguiente forma (o adaptada al resultado de cultivos preoperatorios en caso de su existencia):

- Bacilos gramnegativos: Piperacilina-Tazobactam, Cefalosporinas 3ª generación,
- Cocos grampositivos: Vancomicina o Linezolid
- Bacilos grampositivos: Metronidazol
- Levaduras: Fluconazol

Ante la presencia de varios tipos de microorganismos podía administrarse una combinación de antibióticos. Este tratamiento se mantenía durante cinco días y se suprimía de acuerdo a los mismos criterios que en el grupo anterior. De igual forma, se adaptaba al resultado del cultivo si era necesario. En la figura 7 se presenta el diseño del estudio y el protocolo de antibioterapia en cada grupo.

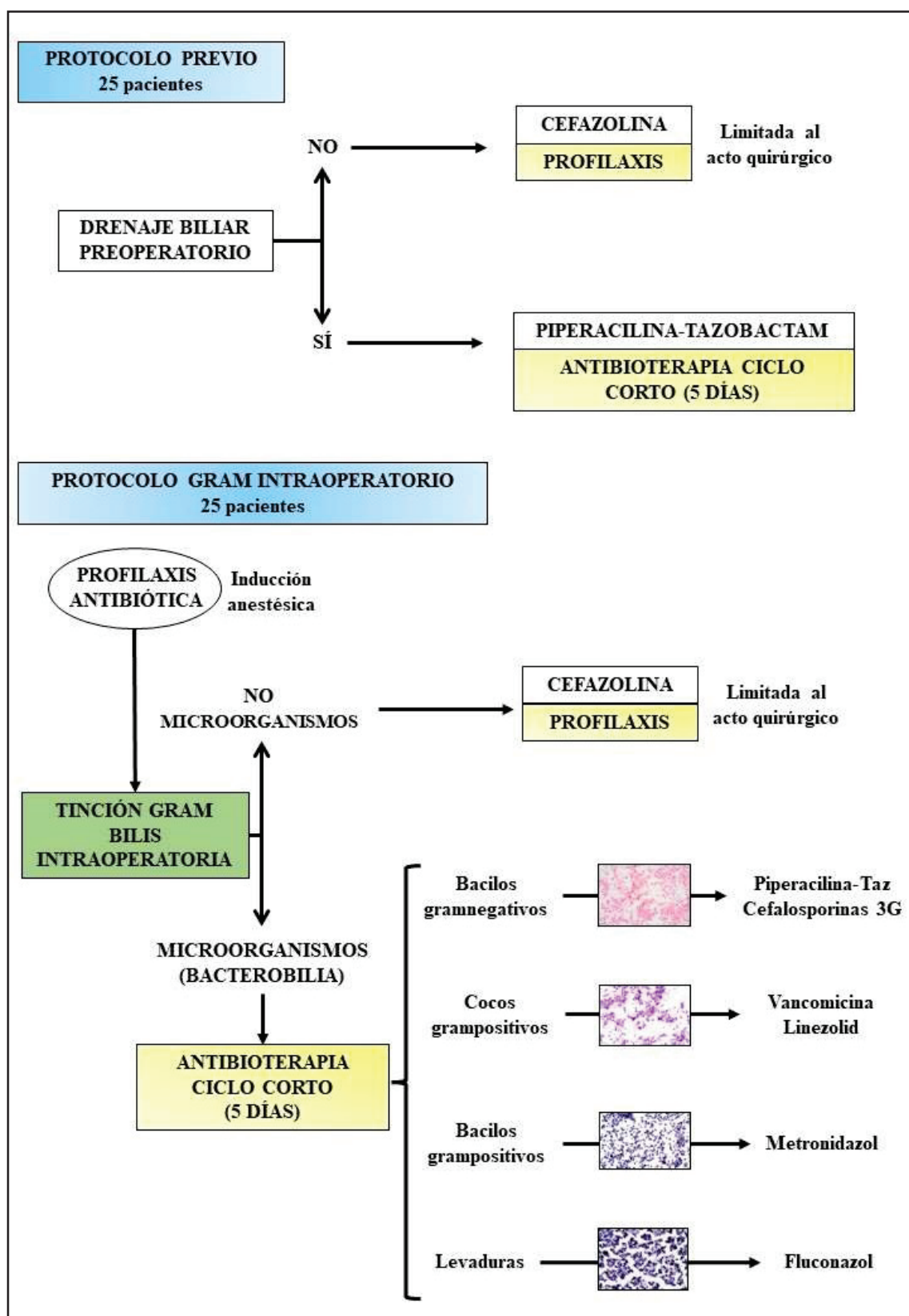


Figura 7. Diagrama de flujo. Protocolo de antibioterapia en cada uno de los grupos de la primera parte del estudio.

3.1.3. Objetivo

Comparar de forma retrospectiva la morbilidad postoperatoria entre los pacientes de cada grupo, centrando la atención fundamentalmente en las infecciones postoperatorias. La finalidad es detectar si el protocolo de antibioterapia basado en la tinción de Gram intraoperatoria contribuye a un mejor control de las complicaciones infecciosas.

3.1.4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-IBM®. Además, se contó con el asesoramiento del equipo de Apoyo Estadístico y Metodológico de FIMABIS (Fundación Pública Andaluza para la Investigación en Biomedicina y Salud de Málaga).

Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y tanto por ciento. Para realizar el análisis de la morbilidad en cada grupo del estudio se utilizó el test de Chi-cuadrado.

Debido a que el tamaño de la muestra en cada grupo es inferior a 30 de entrada no era posible aceptar distribución normal y las variables cuantitativas se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico. Por tanto, la comparación de las mismas en cada grupo del estudio (estancia, días de antibioterapia, etc.) se realizó con el test U Mann Whitney-Wilcoxon. En relación con la variable edad, se demostró que presentaba distribución normal mediante el test Shapiro-Wilk. Por ello, se expresó mediante la media y la desviación típica y la comparación entre ambos grupos del estudio se realizó con el test t-student.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando presentaron un valor $p < 0,05$. Para el control de las variables de confusión se realizó modelo de regresión logística por pasos hacia atrás, valorando la odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%.

3.2. SEGUNDA PARTE

3.2.1. Selección de pacientes

Pacientes intervenidos de DPC y DPT por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Servicio de Cirugía General y Digestiva del HUVV entre los años 2016 y 2021 de acuerdo a los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión

- Adultos con edad superior a 18 años.
- Intervenidos mediante DPC con anastomosis pancreatoyeyunal o pancreatogástrica.
- Intervenidos mediante DPC con preservación pilórica o con antrectomía.
- Intervenidos mediante DPT y esplenectomía con preservación pilórica o antrectomía.
- Protocolo de antibioterapia basado en la realización de una tinción de Gram de bilis.

Criterios de Exclusión

- Resección de colon o de otros órganos.
- No se había tomado cultivo de líquido biliar.
- No se había cumplido de forma estricta el protocolo de antibioterapia.

3.2.2. Diseño

Todos los pacientes del estudio habían recibido el protocolo de antibioterapia fundamentado en la tinción de Gram de líquido biliar. De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión y a la finalidad del estudio, los pacientes fueron distribuidos de la siguiente forma (Figura 8):

- Por un lado, se seleccionaron los primeros treinta pacientes dentro de este protocolo que no presentaban antecedente de DBP (**GRUPO NO DBP**).
- Por otro lado, se seleccionaron los primeros treinta pacientes de este protocolo de antibioterapia con antecedente de DBP (**GRUPO DBP**).

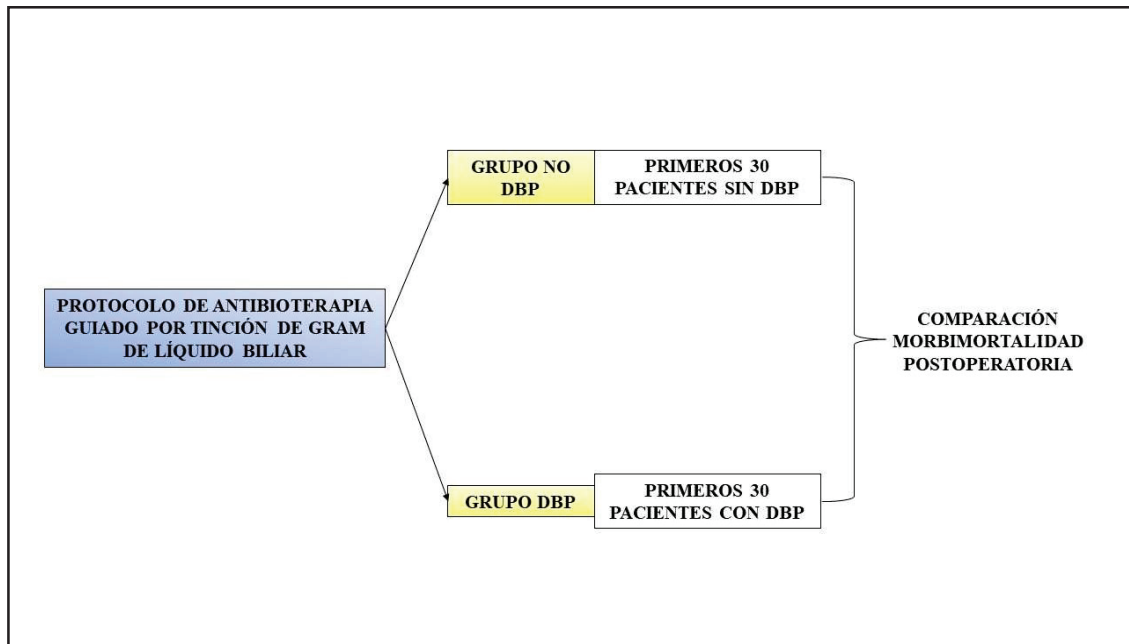


Figura 8. Diseño de la segunda parte del estudio

El protocolo de antibioterapia administrado en todos ellos se detalla a continuación:

En primer lugar, se administraba una dosis de antibiótico en la inducción anestésica (cefazolina). A continuación, en los primeros momentos de la intervención, se tomaba una muestra de bilis mediante punción del conducto hepático común con aguja subcutánea. Esta se enviaba al laboratorio de Microbiología donde, además procesarse para cultivo, se le realizaba un análisis inmediato mediante tinción de Gram. Una vez obtenido el resultado, en una hora aproximadamente, el equipo quirúrgico era informado. Si no se apreciaban microorganismos la administración de antibióticos se limitaba a la profilaxis, añadiendo las dosis necesarias en función de la duración de la intervención. Cuando la tinción de Gram identificaba algún microorganismo, se prescribía antibioterapia dirigida con intención de tratar de la siguiente forma (o adaptada a el resultado de cultivos preoperatorios en caso de su existencia):

- Bacilos gramnegativos: Piperacilina-Tazobactam o Cefalosporinas de 3ª generación.
- Cocos grampositivos: Vancomicina o Linezolid.
- Bacilos grampositivos: Metronidazol.
- Levaduras: Fluconazol.

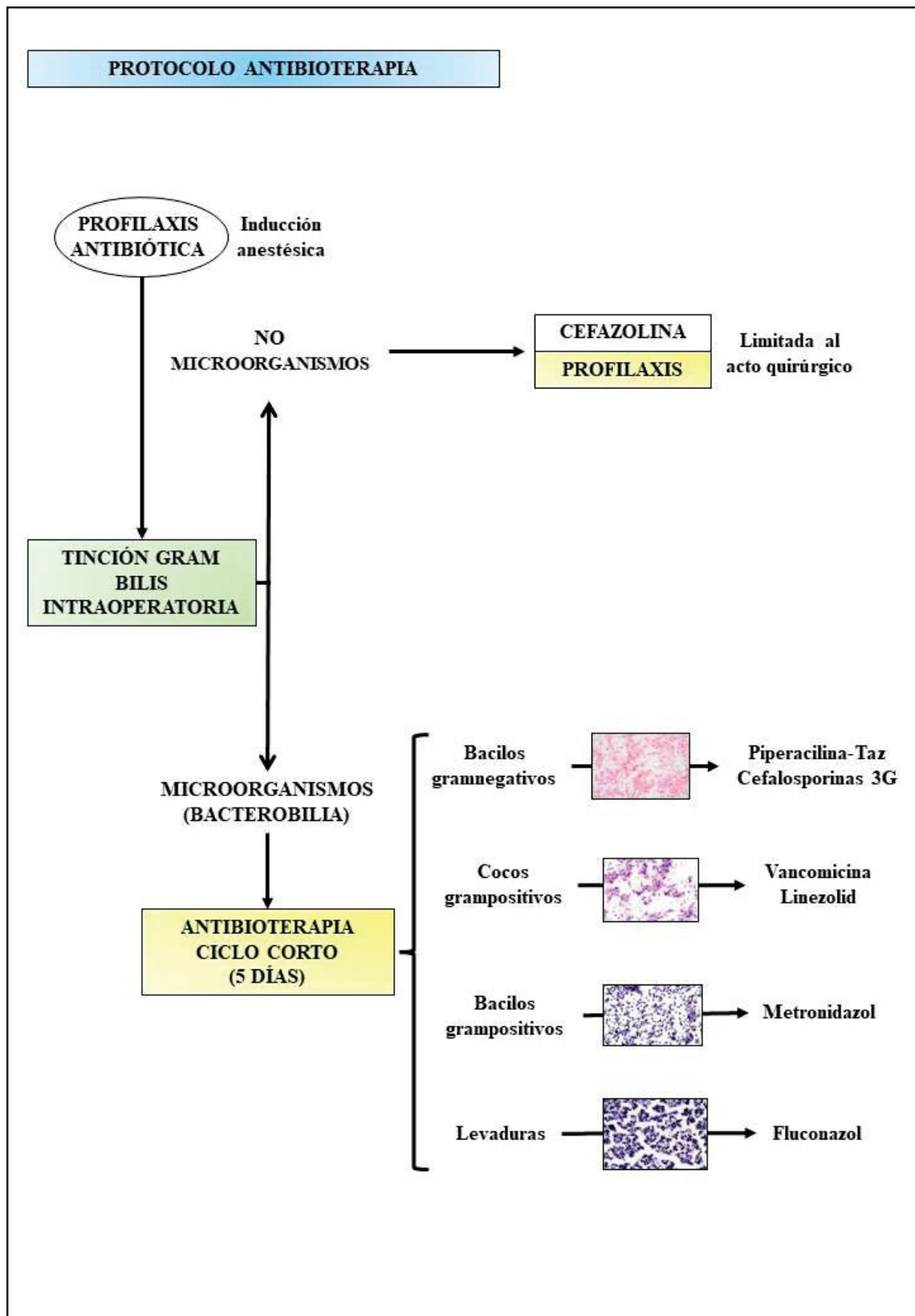


Figura 9. Protocolo de antibioterapia basado en tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar. Administrado en ambos grupos del estudio.

Ante la presencia de varios tipos de microorganismos podía administrarse una combinación de antibióticos. Este tratamiento se mantenía durante al menos cinco días y se suprimía siempre que no existiera ningún proceso infeccioso intercurrente y se acompañara de descenso de Proteína C reactiva respecto al primer día postoperatorio. De igual forma, una vez obtenida la información definitiva del cultivo microbiológico, se adaptaba al resultado del mismo si era necesario.

3.2.3. Objetivos

Comparar la morbilidad postoperatoria entre los pacientes de cada grupo, centrando la atención fundamentalmente en las complicaciones infecciosas. La finalidad es evaluar si el protocolo de antibioterapia guiado por tinción de Gram condiciona un descenso en la morbilidad infecciosa postoperatoria independientemente del antecedente de DBP.

3.2.4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-IBM®. Además, se contó con el asesoramiento del equipo de Apoyo Estadístico y Metodológico de FIMABIS (Fundación Pública Andaluza para la Investigación en Biomedicina y Salud de Málaga).

Las variables cuantitativas fueron expresadas mediante la mediana y el rango intercuartílico, y comparadas con el test U Mann Whitney-Wilcoxon (la edad se expresó mediante la media y la desviación típica y se comparó con el test t-student, dado que se demostró distribución normal mediante el test Shapiro-Wilk).

Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y tanto por ciento, y se compararon con el test exacto de Fisher.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando presentaron un valor $p < 0,05$.

3.3. TERCERA PARTE: CANDIDIASIS BILIAR

Como trabajo complementario, se realizó un análisis descriptivo de la candidiasis biliar. Para ello, se identificaron y seleccionaron los pacientes en los que se había detectado *Candida spp* en el cultivo de bilis.

El objetivo de este análisis fue el de valorar los antecedentes de los pacientes con candidiasis biliar, su morbilidad postoperatoria, las distintas especies de *Candida spp* detectadas, su sensibilidad antifúngica y las bacterias que se aislaron de forma conjunta con las mismas.

V. RESULTADOS

1. PRIMERA PARTE DEL ESTUDIO

1.1. Análisis Descriptivo

Los datos más relevantes del análisis descriptivo aparecen en la tabla 2. En ella se aprecia homogeneidad de ambos grupos, sin detectar diferencias significativas en cuanto a la edad, el sexo, el riesgo anestésico, el tipo de tumor intervenido, el antecedente de DBP, la incidencia de bacterobilia y otras variables relacionadas con la intervención.

VARIABLES	PROTOCOLO PREVIO	GRAM INTRAOPERATORIO	Valor <i>p</i>
Edad	65.8 (+/-11)	64.5 (+/-7)	0,6
Sexo			0,7
- Mujer	10 (40%)	11 (44%)	
- Varón	15 (60%)	14 (56%)	
Riesgo anestésico			0,5
- ASA II	12 (48%)	11 (44%)	
- ASA III	12 (48%)	14 (56%)	
- ASA IV	1 (4%)	0%	
Tipo de tumor			0,5
-Adenocarcinoma de páncreas	16 (64%)	15 (60%)	
-Adenocarcinoma ampular	4 (16%)	4 (16%)	
-Colangiocarcinoma	0 (0%)	2 (8%)	
-Tumor quístico pancreático	3 (12%)	1 (4%)	
-Tumor neuroendocrino	1 (4%)	1 (4%)	
-Metástasis de ca renal	0 (0%)	1 (4%)	
-Pancreatitis crónica	1 (4%)	0 (0%)	
-Leiomioma ampular	0 (0%)	1 (4%)	
Bacterobilia	10 (40%)	9 (36%)	0,7
Drenaje biliar preoperatorio			0,5
- CPRE	6 (24%)	8 (32%)	
- CPTH	6 (24%)	7 (28%)	
	0 (0%)	1 (4%)	
Tiempo entre DBP y cirugía	45 (29,49)	42.5 (31, 59)	0,9
Intervención quirúrgica			1,0
- DPC	21 (84%)	21 (84%)	
- DPT	4 (16%)	4 (16%)	
Anastomosis pancreática			0,9
- No	4 (16%)	4 (16%)	
- Pancreatoyeyunal	11 (44%)	12 (48%)	
- Pancreatogástrica	10 (40%)	9 (36%)	
Resección vascular (venosa)	5 (20%)	2 (8%)	0,2
Transfusión hemoderivados durante la cirugía	10 (40%)	9 (36%)	0,7

Tabla 2. Análisis descriptivo. Características de cada grupo del estudio.

Variables cualitativas calculadas mediante Chi-cuadrado. Se expresan mediante número absoluto y porcentaje (entre paréntesis). La variable edad se calculó mediante el test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas. Se expresa la media de cada grupo y, entre paréntesis, la desviación típica. La variable tiempo entre drenaje y cirugía se expresa mediante el test U de Mann Whitney-Wilcoxon. Se expresa la mediana y entre paréntesis el rango intercuartílico.

1.2. Análisis de la morbilidad postoperatoria

En la tabla 3 se presenta la morbilidad postoperatoria en cada grupo del estudio. Por un lado, destacar que no se encontraron diferencias significativas en la aparición de FPPO, fístula biliar ni complicaciones hemorrágicas. Tampoco se apreciaron diferencias en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad. Sin embargo, hemos de destacar una menor incidencia de bacteriemia, shock séptico, sepsis e infección órgano-cavitaria en los pacientes con antibioterapia guiada por Gram intraoperatorio, presentando las dos últimas variables citadas relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

COMPLICACIONES	PROTOCOLO PREVIO	GRAM INTRAOPERATORIO	Valor <i>p</i>
FPPO	3 (12%)	2 (8%)	0,6
-Grado B	2 (4%)	1 (4%)	
-Grado C	1 (4%)	1 (4%)	
Fístula biliar	2 (8%)	0	0,1
-Grado A	0	0	
-Grado B	2 (8%)	0	
-Grado C	0	0	
RVG	1 (4%)	1 (4%)	1,0
-Grado A	1 (4%)	1 (4%)	
-Grado B	0	0	
-Grado C	0	0	
Complicaciones hemorrágicas	4 (16%)	5 (20%)	0,7
-Hemoperitoneo	2 (8%)	3 (12%)	
-Endoluminal	3 (12%)	2 (8%)	
Complicaciones isquémicas	1 (4%)	0 (0%)	0,3
ISQs	1 (4%)	3 (12%)	0,3
ISQp	4 (16%)	3 (12%)	0,7
ISQ órgano-cavitaria	6 (24%)	1 (4%)	0,04
Bacteriemia	6 (24%)	2 (8%)	0,1
Sepsis	8 (32%)	1 (4%)	0,01
Shock séptico	3 (12%)	1 (4%)	0,3
Disfunción multiorgánica	5 (20%)	3 (12%)	0,4
Mortalidad a 90 días	3 (12%)	1 (4%)	0,3
Estancia hospitalaria	7 (6,13)	7 (6,8)	0,2
Morbilidad Clavien-Dindo			0,8
-0	14 (56%)	15 (60%)	
-I	0 (0%)	0 (0%)	
-II	3 (12%)	4 (16%)	
-IIIa	0 (0%)	0 (0%)	
-IIIb	2 (8%)	1 (4%)	
-IV	3 (12%)	4 (16%)	
-V	3 (12%)	1 (4%)	

Tabla 3. Morbilidad en cada grupo del estudio. Variables cualitativas calculadas mediante Chi-cuadrado. Se expresan mediante número absoluto y porcentaje (entre paréntesis). La variable estancia hospitalaria se calculó mediante el test U de Mann Whitney-Wilcoxon. Se expresa mediante la mediana y el rango intercuartílico (entre paréntesis).

1.2.1 Variables de Confusión

Se consideraron como potenciales variables de confusión el antecedente de DBP, la presencia de bacterobilia y la antibioterapia de mantenimiento. Se analizaron con un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás donde la variable dependiente fue infección órgano-cavitaria y la independiente fue el tipo de protocolo de antibioterapia, controlando las variables potencialmente confusoras. La antibioterapia guiada por Gram intraoperatorio actuó como factor de protección frente al desarrollo de infección órgano-cavitaria, con $OR=0,087$ ($0,039-0,508$) independientemente de los potenciales factores de confusión. Además, el antecedente de DBP actuó como factor de riesgo para el desarrollo de infección órgano-cavitaria, con $OR=6,9$ ($1,1-53,6$).

Se realizó el mismo procedimiento para la variable sepsis. De igual forma, la antibioterapia guiada por tinción de Gram resultó ser factor de protección frente al desarrollo de sepsis, con $OR=0,047$ ($0,001-0,372$) independientemente de las potenciales variables confusoras. El DBP también actuó como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis, con $OR=9,3$ ($1,5-82,3$).

1.3. Microorganismos detectados en cultivos

En las figuras 10 y 11 se expresan los microorganismos hallados en las diferentes muestras microbiológicas en cada grupo del estudio. En primer lugar, en la figura 10 se representan aquellos que fueron detectados en líquido biliar, tanto mediante un diagrama de barras (Diagrama A) como en una tabla de datos numéricos. En ambos grupos destaca la presencia de *Enterococcus spp* y de *Klebsiella spp*, sin identificar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los microorganismos detectados.

Por otro lado, en la figura 11 apreciamos los microorganismos que aparecen en cultivos tomados durante el postoperatorio ante el desarrollo de complicaciones infecciosas, representados también mediante diagrama de barras (Diagrama B) y tabla de datos. Al igual que en bilis, en el grupo del protocolo de antibioterapia previo destaca la presencia de *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* y *Escherichia coli*. En cambio, en el grupo con protocolo según Gram intraoperatorio se observa un descenso de *Enterococcus spp* y de *Klebsiella spp* ($p<0,05$), en favor de otros microorganismos como *Staphylococcus epidermidis*.

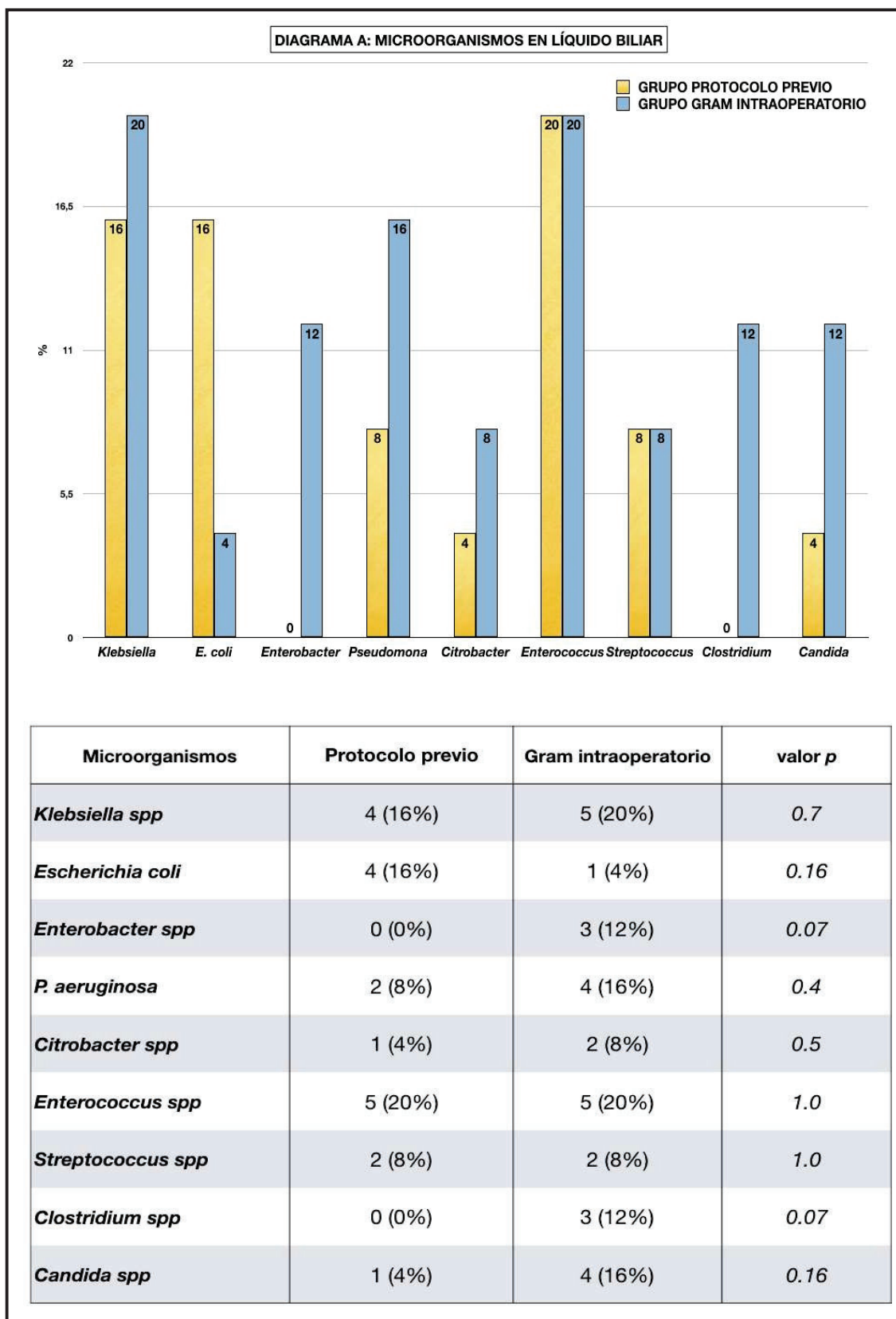


Figura 10. Microorganismos detectados en cultivos de líquido biliar en cada grupo del estudio: expresados de forma gráfica en diagrama de barras (Diagrama A) y de forma numérica en tabla adjunta. En el grupo *Clostridium* se incluye también *C.perfringens*.

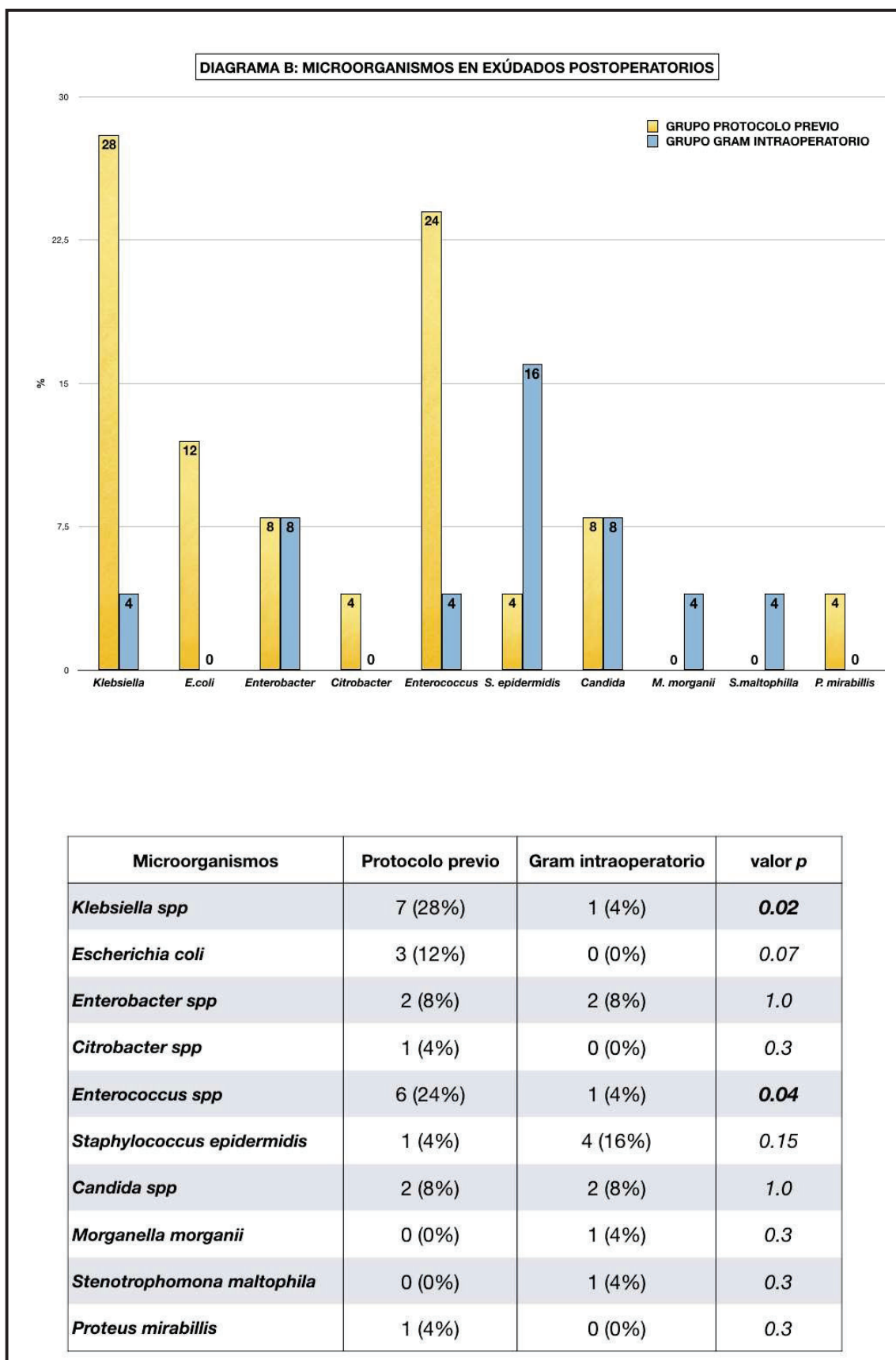


Figura 11. Microorganismos detectados en cultivos postoperatorios en cada grupo del estudio: expresados de forma gráfica en diagrama de barras (Diagrama B) y de forma numérica en tabla adjunta.

1.4. Antibioterapia y patrón de sensibilidad

La administración de antibióticos en cada grupo se expresa en la figura 12. La antibioterapia se limitó a profilaxis con cefazolina en el 64% de los casos del protocolo previo y en el 56% de los casos del grupo del Gram intraoperatorio ($p=0,6$). Por otro lado, se administró antibioterapia de ciclo corto en el 36% de los pacientes del protocolo previo y en el 44% de los casos del protocolo según Gram intraoperatorio ($p=0,6$). En los diagramas de sectores se aprecia la mayor variabilidad de fármacos utilizados en el grupo del Gram intraoperatorio, así como sus combinaciones.

El análisis de sensibilidad de los microorganismos detectados en bilis reveló un 60% de *Enterococcus spp* resistentes a piperacilina-tazobactam. Por otro lado, la sensibilidad de este grupo de microorganismos a vancomicina y linezolid fue del 100%. Destacar que el 50% de *Enterococcus spp* correspondió con *E. faecium*. Se calculó también la resistencia a piperacilina-tazobactam de *Klebsiella spp* y de *Pseudomona aeuroginosa*, siendo del 22,2% y 16,6%, respectivamente. Además, la resistencia de *Klebsiella spp* a cefazolina fue del 77,7%. Al comparar a posteriori el antibiograma de los cultivos de bilis con la antibioterapia utilizada, observamos que el 92% de los pacientes del grupo Gram intraoperatorio había recibido tratamiento que cubría todos los microorganismos desde la intervención, circunstancia que solo se cumplió en el 68% de los casos del protocolo previo ($p=0,03$).

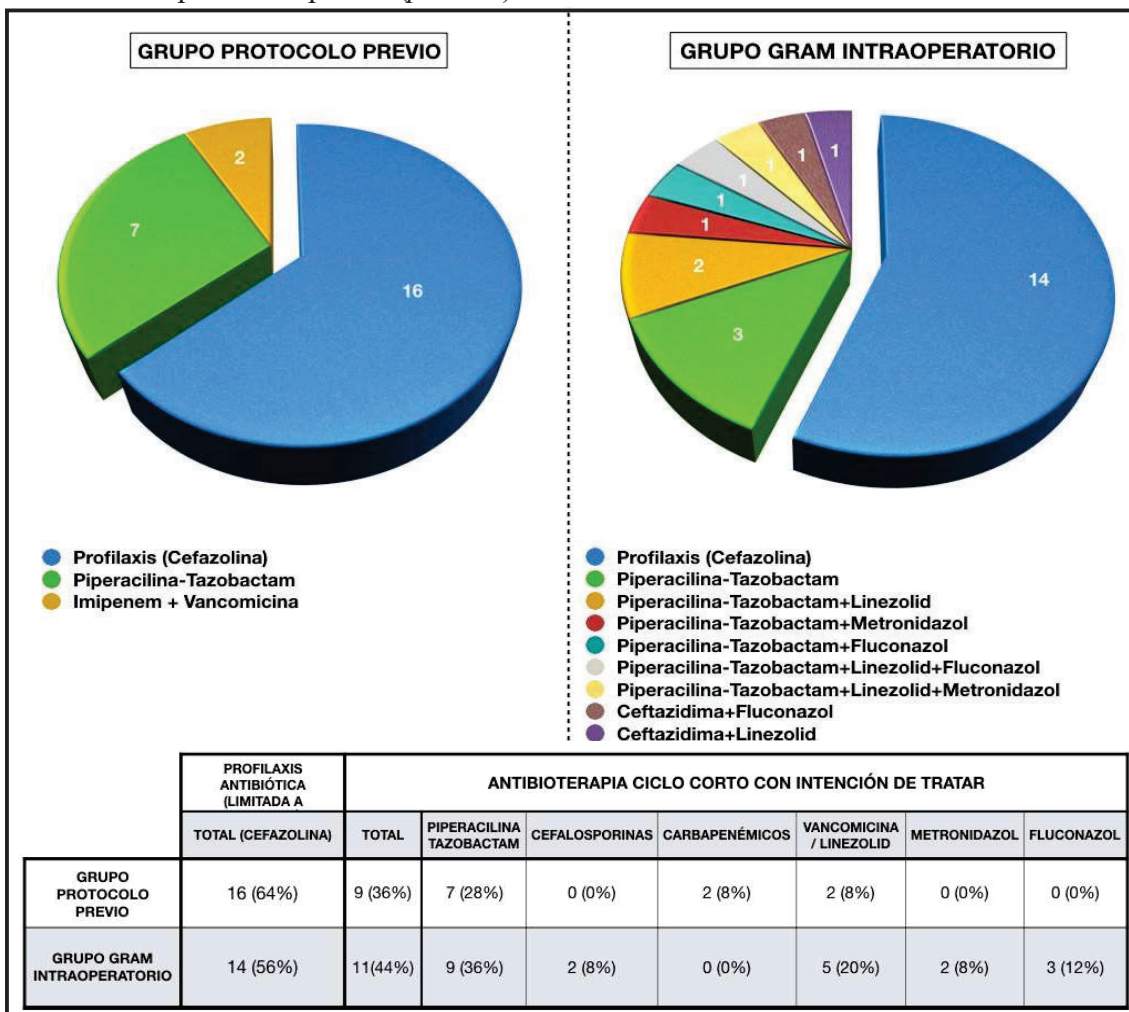


Figura 12. Profilaxis antibiótica y antibioterapia de ciclo corto empleada en cada grupo

1.5. Validez interna y externa de la tinción de Gram en bilis

El cálculo de la validez interna y externa de la tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar queda reflejado en la tabla 4. En ella se exponen los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) respecto a su capacidad para detectar bacterobilia, bacilos gramnegativos, cocos grampositivos, bacilos grampositivos y levaduras en los pacientes pertenecientes al grupo Gram intraoperatorio de esta parte del estudio.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
BACTEROBILIA	88%	94%	88%	94%
BACILOS GRAMNEGATIVOS	71%	94%	83%	89%
COCOS GRAMPOSITIVOS	66%	95%	80%	90%
BACILOS GRAMPOSITIVOS	100%	100%	100%	100%
LEVADURAS	33%	95%	50%	91%

Tabla 4. Validez interna y validez externa de la tinción de Gram para la detección de microorganismos en líquido biliar.

2. SEGUNDA PARTE DEL ESTUDIO

2.1. Análisis descriptivo

Los resultados del análisis descriptivo de la segunda parte del estudio aparecen en la tabla 5, en la que se presentan las características más representativas de cada uno de los grupos del estudio. De acuerdo a sus resultados apreciamos que ambos grupos son comparables en cuanto a edad, distribución por sexos, riesgo anestésico, antecedente de neoadyuvancia, características tumorales y variables relacionadas con la intervención (tipo de anastomosis, necesidad de resección vascular y de transfusión intraoperatoria). Sin embargo, hemos de destacar mayor proporción de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico en las semanas previas a la intervención en el grupo con DBP, siendo una diferencia estadísticamente significativa, y una esperable mayor incidencia de bacterobilia en este grupo.

	GRUPO NO DBP	GRUPO DBP	Valor p
Diabetes Mellitus	8 (26.7%)	12 (40.0%)	0,41
IRC	1 (3.3%)	0 (0%)	1,0
HTA	11 (36.7%)	21 (70%)	0,02
ATB en ingresos previos	5 (16.7%)	24 (80%)	<0,0001
Neoadyuvancia	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0,35
Edad	64.1 (+/-9)	65.4 (+/-8)	0,6
Sexo			1,0
- Mujer	14 (46.7%)	14 (46.7%)	
- Varón	16 (53.3%)	16 (53.3%)	
ASA			0,35
- I	3 (10%)	0 (0%)	
- II	13 (43.3%)	13 (43.3%)	
- III	14 (46.7%)	16 (53.3%)	
- IV	0 (0%)	1 (3.3%)	
Tipo de tumor:			0.81
-Adenomioma	1(3.3%)	0 (0%)	
-Ampuloma	3(10%)	2(6.7%)	
-Adenocarcinoma páncreas	20(66.7%)	23(76.7%)	
-Colangiocarcinoma	2 (6.7%)	4(13.3)	
-Leiomioma	1 (3.3%)	0 (0%)	
-Metástasis ca renal	1(3.3%)	0 (0%)	
-Pseudotumor infl	1(3.3%)	0 (0%)	
-Tumor quístico	1(3.3%)	1(3.3%)	
Bacterobilia	4 (13.3%)	27 (90%)	<0.0001
Anastomosis pancreática			0,78
-No	0 (0%)	1 (3.3%)	
-Pancreatogástrica	10 (33.3%)	8 (26.7%)	
-Pancreatoyeyunal	20 (66.7%)	21 (70%)	
Resección vascular	1 (3.3)	2 (6.7%)	1.0
Transfusión hemoderivados durante la cirugía	9 (30%)	5 (16.7%)	0.36

Tabla 5. Análisis descriptivo de cada grupo del estudio. Variables cualitativas calculadas mediante Test exacto de Fisher. Se expresan mediante número absoluto y porcentaje (entre paréntesis). La variable edad se calculó mediante el test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas. Se expresa la media de cada grupo y, entre paréntesis, la desviación típica.

2.2. Análisis de la morbilidad postoperatoria

Los resultados de morbilidad se representan en la tabla 6. En relación con las complicaciones infecciosas, no existen diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes sin DBP destaca la presencia de ISQs, ISQp e ISQ órgano-espacio en el 6.7% de los casos respectivamente e infección relacionada con catéter venoso central en el 10% de los casos. En los pacientes con DBP, apareció ISQs, ISQp e ISQ órgano-espacio en el 10%, 13.3% y 13.3% de los casos respectivamente e infección de catéter venoso central en el 10% de los casos.

	GRUPO NO DBP	GRUPO DBP	Valor p
FPPO	3 (10%)	3 (10.3%)	1,0
-Grado B	1 (3.3%)	1 (3.4%)	
-Grado C	2 (6.7%)	2 (6.9%)	
Fístula biliar	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1,0
-Grado A	1 (3.3%)	1 (3.3%)	
-Grado B	0 (0%)	0 (0%)	
-Grado C	1 (3.3%)	1 (3.3%)	
RVG	3 (10%)	2 (6.7%)	1,0
-Grado A	2 (6.7%)	1 (3.3%)	
-Grado B	1 (3.3%)	1 (3.3%)	
-Grado C	0 (0%)	0 (0%)	
Complic. hemorrágicas	4 (13.3%)	4 (13.3%)	1,0
-Hemoperitoneo	2 (6.7%)	2 (6.7%)	
-Endoluminal	3 (10%)	2 (6.7%)	
Complicaciones isquémicas	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1,0
ISQ superficial	2 (6.7%)	3 (10%)	1,0
ISQ profunda	2 (6.7%)	4 (13.3%)	0,67
ISQ órgano-cavitaria	2 (6.7%)	3 (10%)	1,0
Sepsis	0 (0%)	2 (6.7%)	0.49
Shock séptico	0 (0%)	1 (3.3%)	1,0
Bacteriemia	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1,0
Inf. catéter venoso central	3 (10%)	3 (10%)	1,0
Inf. Respiratoria	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1,0
ITU	0 (0%)	0 (0%)	
Clavien-Dindo			0,65
0	16 (53.3%)	15 (50%)	
I	1 (3.3%)	2 (6.%)	
II	6 (20%)	3 (10%)	
IIIa	0 (0%)	3 (10%)	
IIIb	1 (3.3%)	1 (3.3%)	
IV	3 (10%)	3 (10%)	
V	3 (10%)	3 (10%)	
Estancia hospitalaria	7 (6-10)	7 (6-14)	0,9
Mortalidad a 90 días	3 (10%)	3 (10%)	1,0

Tabla 6. Morbilidad en cada grupo del estudio. Variables cualitativas expresadas mediante Teste exacto de Fisher. Se expresan mediante número absoluto y porcentaje (entre paréntesis). La variable estancia hospitalaria se calculó mediante el test U de Mann Whitney-Wilcoxon. Se expresa mediante la mediana y el rango intercuartílico (entre paréntesis).

Respecto al resto de complicaciones, tampoco existen diferencias significativas. Destacar una incidencia de FPPO del 10% en pacientes sin DBP y del 13.3% en casos con DBP o una incidencia de fistula biliar del 3.3% en ambos grupos. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue del 13.3% en el grupo sin DBP y del 23.3% en pacientes con DBP, aunque sin tratarse de una diferencia estadísticamente significativa.

Por último, en relación con la estancia hospitalaria tampoco se aprecian diferencias significativas, siendo de 7 (6-10) días en pacientes sin DBP y de 7 (6-14) en casos con DBP.

2.3. Microorganismos detectados en cultivos

En la figura 13, compuesta por un diagrama de barras y por una tabla de datos, se muestran los resultados relacionados con los cultivos microbiológicos de líquido biliar en cada grupo del estudio.

Por un lado, la incidencia de bacterobilia en pacientes sin antecedente de DBP fue del 13.3%. Los microorganismos detectados fueron *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* y *Streptococcus spp*, los cuales aparecieron en un 6.7%, 3.3% y 3.3% de los casos respectivamente.

Por otro lado, la incidencia de bacterobilia en pacientes con antecedente de DBP fue del 90%. Los microorganismos más frecuentes fueron *Klebsiella spp* (56.7%), *Enterococcus spp* (43.3%), *Enterobacter spp* (33.3%), *Candida spp* (26.7%) y *Escherichia coli* (23%).

De esta forma, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin DBP y con DBP respecto a la aparición de bacterobilia y, concretamente, en relación con la presencia de *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Candida spp* y *Escherichia coli*.

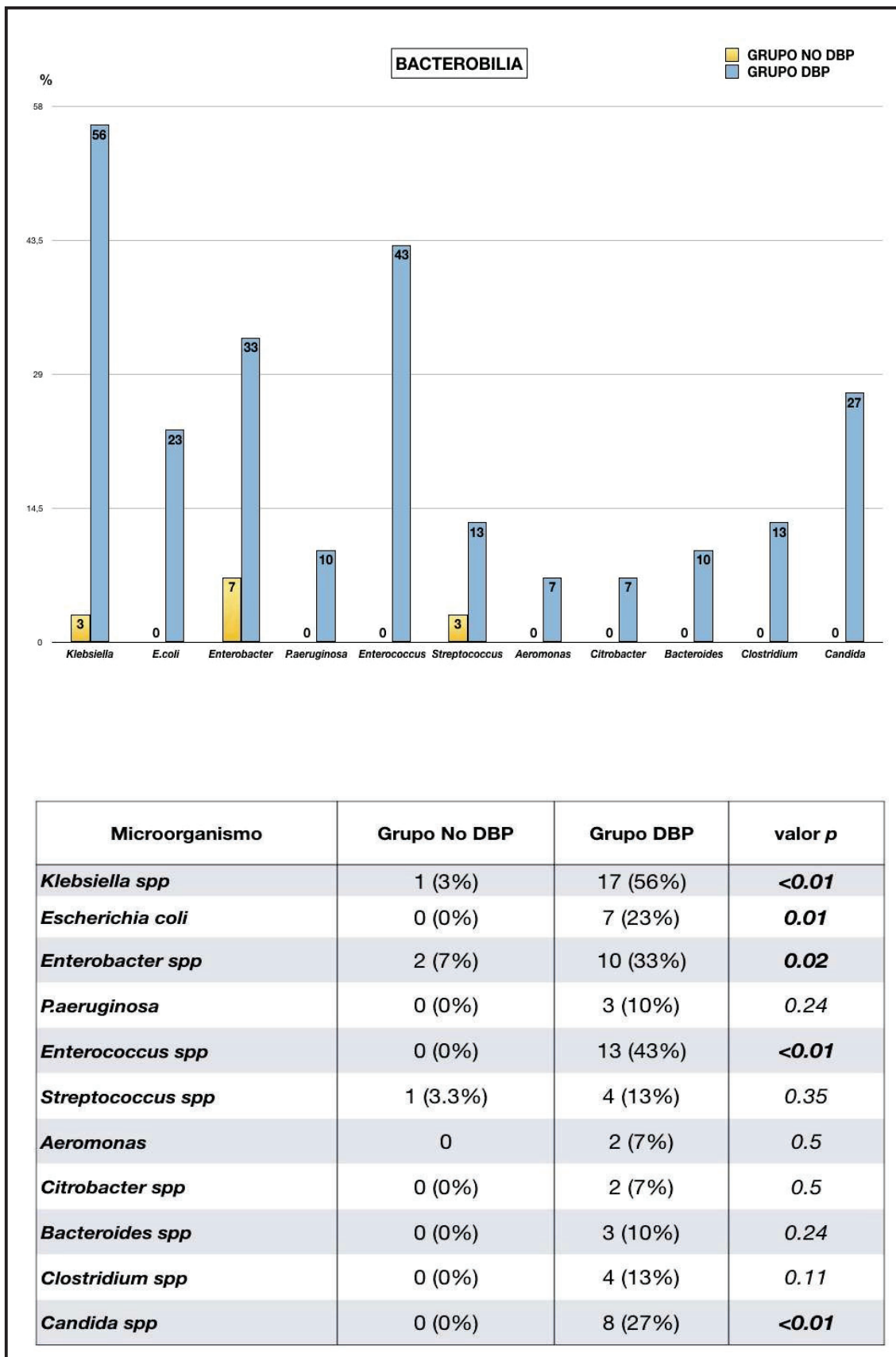


Figura 13. Microorganismos detectados en cultivos de líquido biliar en cada grupo del estudio: expresados de forma gráfica en diagrama de barras y de forma numérica en tabla adjunta. Bajo el término *Clostridium* se incluye también *C.difficile*.

2.4. Antibioterapia y patrón de sensibilidad

En la figura 14 se representa la administración de antibioterapia en cada grupo de pacientes. Por un lado, en el grupo sin DBP la antibioterapia estuvo limitada a la profilaxis en el 76.7% de los casos, mientras que se administró antibioterapia de ciclo corto desde la intervención en el 23.3% de los casos. Por otro lado, en los pacientes con DBP la elección mayoritaria fue la administración de antibioterapia de ciclo corto, hecho que se realizó en el 80% de los casos, limitándose la decisión a la profilaxis al 20% de los casos.

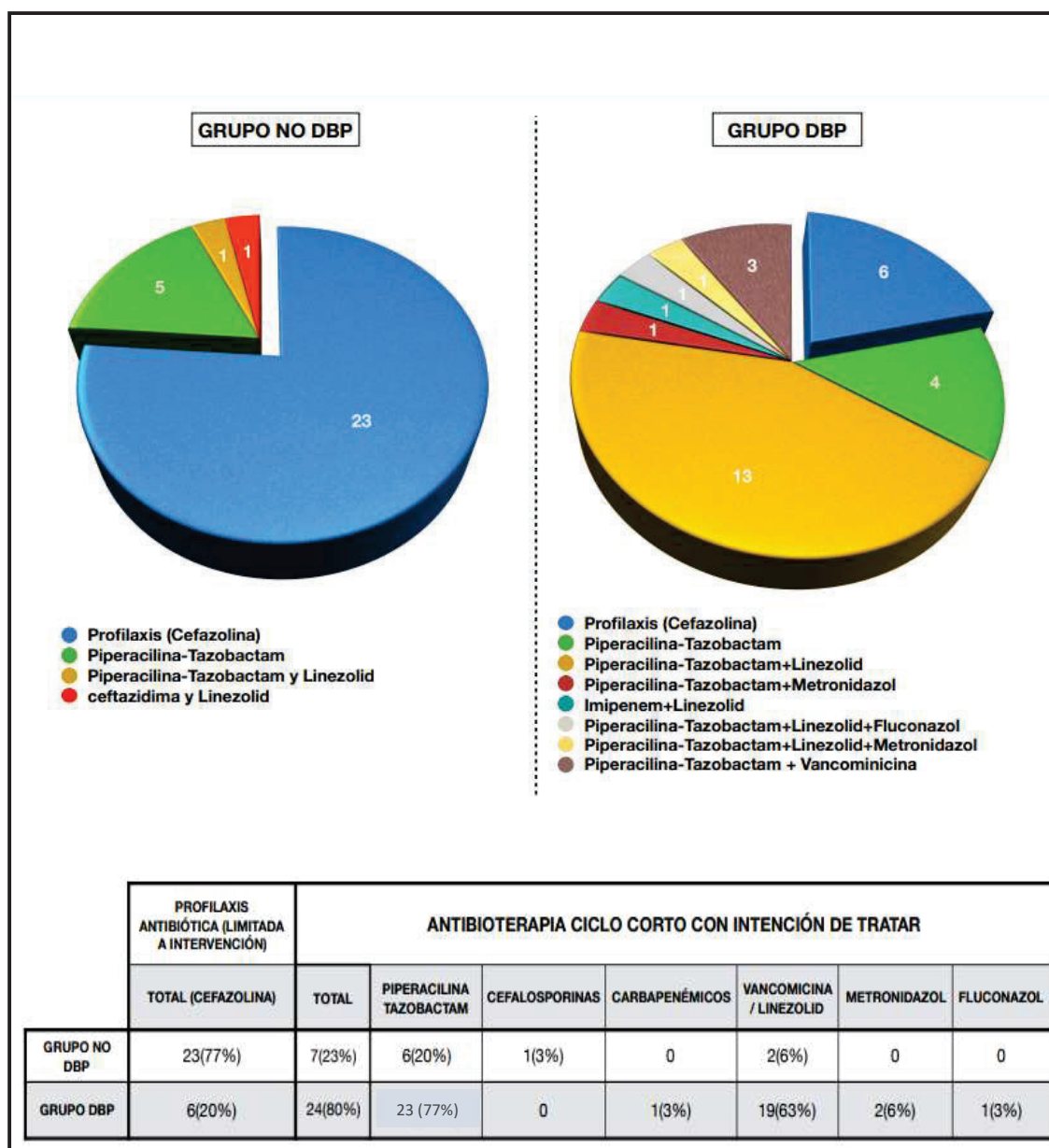


Figura 14. Profilaxis antibiótica y antibioterapia de ciclo corto empleada en cada grupo.

El análisis de sensibilidad de los microorganismos detectados en bilis reveló un 46% de *Enterococcus spp.* resistentes a piperacilina-tazobactam. La sensibilidad de este grupo de microorganismos a vancomicina y linezolid fue del 100%. Cabe destacar que el

38% de *Enterococcus spp.* correspondió con *E. faecium*. La resistencia de *Klebsiella spp.* a Piperacilina-Tazobactam y a Cefazolina fue 16.7% y del 72.2% respectivamente. Al comparar a posteriori el antibiograma de los cultivos de bilis con la antibioterapia perioperatoria utilizada (profiláctica y con intención de tratar), observamos que se habían cubierto todos los microorganismos desde la intervención en el 100% de los casos sin DBP y en el 76.7% de los casos con DBP.

2.5. Validez interna y externa de la tinción de Gram en bilis

El cálculo de la validez interna y externa de la tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar queda reflejado en la tabla 7. En ella se exponen los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo respecto a su capacidad para detectar bacterobilia, bacilos gramnegativos, cocos grampositivos, bacilos grampositivos y levaduras.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
BACTEROBILIA	90.3	89.6	90.3	89.6
BACILOS GRAMNEGATIVOS	89.2	96.8	96.1	91.2
COCOS GRAMPOSITIVOS	86.7	82.2	61.9	94.8
BACILOS GRAMPOSITIVOS	66.7	96.1	75	94.2
LEVADURAS	16.7	100	100	91

Tabla 7. Validez interna y validez externa de la tinción de Gram para la detección de microorganismos en líquido biliar.

3. TERCERA PARTE DEL ESTUDIO: CANDIDIASIS BILIAR

Se detectó candidiasis biliar en 8 casos de los 60 pacientes de la muestra, lo que supone una incidencia del 13.3%. Todos ellos presentaban antecedente de drenaje biliar preoperatorio, el 87.5% (7 pacientes) mediante CPRE y el 12.5% (1 paciente) mediante colecistostomía.

En la tabla 8 se recogen las variables demográficas, así como los antecedentes más relevantes de cada paciente. Entre ellos, destacar que el 87.5% (7 pacientes) había recibido tratamiento antibiótico prolongado en las semanas previas a la intervención. Todos los pacientes fueron intervenidos por enfermedad maligna, apreciándose adenocarcinoma de páncreas en el 87.5% (7 pacientes) y colangiocarcinoma distal en el 12.5% (1 paciente) de los casos. Se recoge también la antibioterapia administrada en cada individuo, de acuerdo al cultivo microbiológico, y el tratamiento antifúngico. En relación con este último solo se dio un caso de resistencia a fluconazol, siendo necesario administrar itraconazol. Mientras que el tratamiento antibiótico se inició de acuerdo al resultado de la tinción de Gram en cada caso, el tratamiento antifúngico solo se inició en la intervención en un caso, ya que la tinción de Gram presentó una sensibilidad del 16.7% para la detección de levaduras. Sin embargo, cuando el cultivo microbiológico mostraba la presencia de dicha familia de microorganismos se iniciaba tratamiento antifúngico, sin esperar a conocer la especie definitiva (hecho que ocurría habitualmente entre dos y tres días después de iniciar el procesamiento del cultivo de bilis).

En la tabla 9 aparecen las complicaciones postoperatorias en cada paciente. Destacar la ausencia de complicaciones infecciosas y de mortalidad postoperatoria en nuestra serie. Respecto al resto de complicaciones, resaltar que dos pacientes presentaron eventos hemorrágicos postoperatorios. Uno de ellos presentó hemorragia digestiva alta autolimitada y otro, hemorragia intraabdominal secundaria a pseudoaneurisma de la arteria hepática que precisó reintervención urgente con evolución favorable posterior.

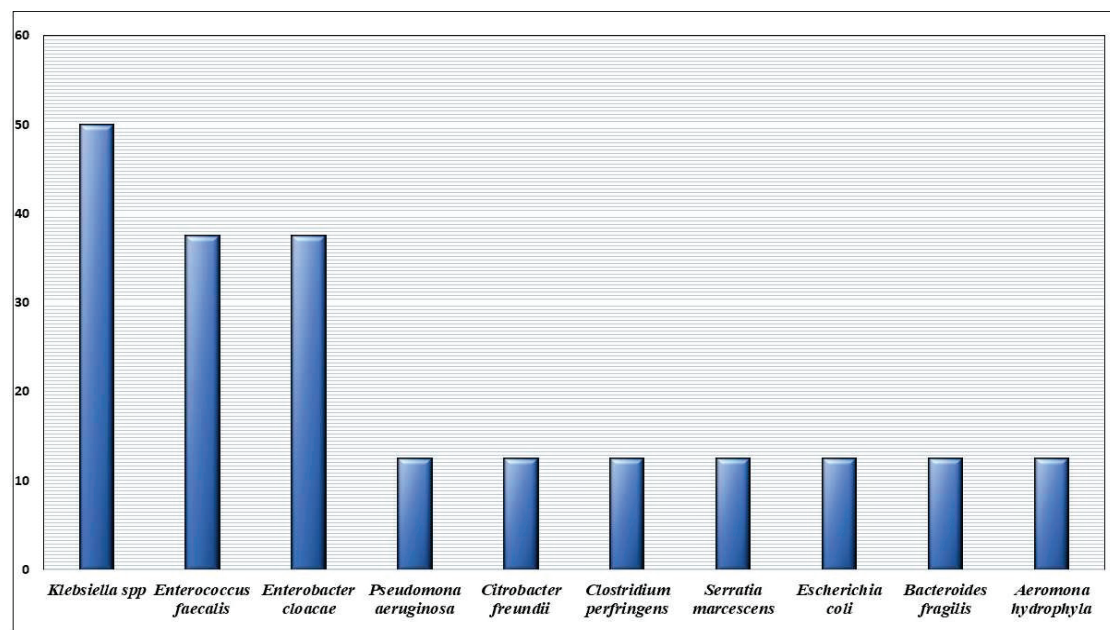
Por último, en la figura 15 se ilustran los microorganismos detectados en los cultivos de líquido biliar. Por un lado, se muestran las distintas especies de *Candida spp* aisladas (*Candida albicans* en 6 casos, *Candida parapsilosis* en un caso y *Candida glabrata* en el paciente restante). Por otro lado, se recogen los distintos microorganismos bacterianos que acompañan a cada especie de *Candida spp* en cada paciente. Entre ellos, destaca la presencia de *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis* y *Enterobacter cloacae*.

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	55	75	77	67	65	60	61	74
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Varón
ATB previo >7 días	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Ingreso UCI semanas previas	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Neoadyuvancia	No	No	Sí	No	No	No	No	No
Tumor	Adenocarcinoma páncreas	Adenocarcinoma páncreas	Adenocarcinoma páncreas	Colangiocarcinoma distal	Adenocarcinoma páncreas	Adenocarcinoma páncreas	Adenocarcinoma páncreas	Adenocarcinoma páncreas
DBP	CPRE	CPRE	CPRE	CPRE	CPRE	Colecistostomía	CPRE	CPRE
Tiempo DBP hasta cirugía (días)	90	32	100	13	21	14	18	42
Técnica quirúrgica	DPC	DPC	DPT	DPC	DPC	DPC	DPC	DPC
Anastomosis pancreática	Pancreato-gastrostomía	Pancreato-yeyunostomía	No	Pancreato-yeyunostomía	Pancreato-yeyunostomía	Pancreato-gastrostomía	Pancreato-yeyunostomía	Pancreato-yeyunostomía
Antibioterapia	Piperacilina-Tazobactam, Linezolid	Piperacilina-Tazobactam, Linezolid	Piperacilina-Tazobactam, Linezolid	Piperacilina-Tazobactam	Piperacilina-Tazobactam, Linezolid	Piperacilina-Tazobactam, Linezolid	Piperacilina-Tazobactam	Piperacilina-Tazobactam, Linezolid
Tratamiento antifúngico	Fluconazol	Fluconazol	Fluconazol	Fluconazol	Fluconazol	Fluconazol	Fluconazol	Itraconazol

Tabla 8. Variables descriptivas de cada paciente con candidiasis biliar.

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8
ISQ superficial	No	No	No	No	No	No	No	No
ISQ profunda	No	No	No	No	No	No	No	No
ISQ órgano-cavitaria	No	No	No	No	No	No	No	No
Sepsis	No	No	No	No	No	No	No	No
Shock séptico	No	No	No	No	No	No	No	No
FPPO	No	No	No	No	No	No	No	No
Fístula biliar	No	No	No	No	No	No	No	No
Complicaciones hemorrágicas	No	No	No	Hemorragia digestiva alta	No	Pseudoaneurisma arteria hepática derecha	No	No
Reintervención quirúrgica	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Reingreso	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No
Estancia hospitalaria	6	6	7	17	9	35	5	17
Mortalidad 90 días	No	No	No	No	No	No	No	No

Tabla 9. Morbimortalidad de cada paciente con candidiasis biliar



Caso	Especies de Candida	Especies bacterianas asociadas
1	<i>Candida albicans</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
2	<i>Candida albicans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3	<i>Candida albicans</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Clostridium perfringens</i>
4	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
5	<i>Candida albicans</i>	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i>
6	<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
7	<i>Candida albicans</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>
8	<i>Candida glabrata</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>

Figura 15. Microorganismos detectados en el estudio. Especies de *Candida spp* y bacterias aisladas junto a las mismas.

VI. DISCUSIÓN

Las infecciones postoperatorias pueden aparecer en más de un tercio de los pacientes intervenidos de DPC, siendo una de las complicaciones más graves de esta cirugía junto a la FPPO y a la hemorragia postpancreatectomía (40,41,54). Además de su repercusión en el curso clínico de los pacientes, condicionan también una mayor estancia hospitalaria, un incremento del coste sanitario, un aumento del riesgo de recurrencia oncológica y un retraso en el inicio de tratamiento adyuvante (55,97,98), hechos que justifican los esfuerzos para evitar su aparición. En este sentido, se plantea en este estudio un protocolo de antibioterapia que tiene como objetivo detectar y tratar las infecciones lo antes posible para disminuir la morbimortalidad de la DPC.

Uno de los principales factores de riesgo relacionados con su aparición es la presencia de microorganismos en bilis en el momento de la intervención (41,55). En la mayoría de los casos, el origen de la bacterobilia reside en el paso de microorganismos entéricos tras la realización de DBP (56,57). La bilis, que habitualmente es estéril, puede estar colonizada en más del 90% de los casos con antecedente de CPRE con colocación de stent (4,59,60). Aunque es variable entre unas instituciones y otras, en general los microorganismos más frecuentes son enterobacterias como *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Citrobacter spp* (4,55,58,59). Destacar también microorganismos grampositivos como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* por su elevada incidencia y su repercusión clínica (4,55,57–59,61). La presencia de hongos como *Candida spp* es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, con antibioterapia previa y con antecedente de manipulación de la vía biliar. De igual forma, su presencia en bilis se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas (62,99,100). En concordancia con estos datos, tal y como apreciamos en la segunda parte de nuestro estudio, la incidencia de bacterobilia en pacientes con antecedente de DBP fue del 90%, y entre los microorganismos más frecuentemente aislados destacaron *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Candida spp* y *Escherichia coli*.

Aunque en menor medida, en pacientes sin manipulación preoperatoria de la vía biliar también existe riesgo de bacterobilia. Esto es debido a que el estasis biliar condicionado por la obstrucción tumoral puede favorecer la colonización bacteriana (54,55). Así, en pacientes sin DBP puede aparecer bacterobilia entre el 10 y el 18% de los casos (58,59), destacando la presencia de enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y otros microorganismos como *Streptococcus spp* y *Enterococcus faecalis* (4,58). De acuerdo con estos datos, en la segunda parte de nuestro estudio se apreció bacterobilia en el 13.3% de los pacientes sin DBP, y los microorganismos detectados fueron *Enterobacter spp* (6.7%), *Klebsiella spp* (3.3%) y *Streptococcus spp* (3.3%).

A pesar de los datos expuestos, una cuestión a considerar es si la presencia de microorganismos en bilis constituye en sí misma una indicación de antibioterapia. De hecho, los pacientes cuando son intervenidos no deben presentar signos de infección activa. Sin embargo, más allá de que el tracto biliar sea un compartimento estéril y la presencia de microorganismos en el mismo pueda considerarse un hallazgo patológico,

se pueden plantear una serie de consideraciones a favor de la administración de tratamiento antibiótico en estos casos:

- En primer lugar, destacar que existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de cultivos de bilis positivos intraoperatorios y el desarrollo de complicaciones infecciosas y, en general, de una mayor morbilidad postoperatoria (54,65). Este hecho puede ser debido a que la bilis que se vierte en el campo operatorio tras la sección del conducto hepático durante la intervención puede contener microorganismos resistentes a la antibioterapia empleada como profilaxis, fundamentalmente en pacientes con antecedente de DBP (59,65,83).
- Otro de los hechos a favor del efecto perjudicial de la presencia de microorganismos en bilis en el momento de la intervención es la correlación de los mismos con los responsables de las complicaciones infecciosas postoperatorias (55,66). En el estudio de Herzog et al (55) se apreció una relación significativa hasta el 59% de los casos entre los microorganismos presentes en bilis y aquellos aislados en caso de ISQ. Entre los mismos se incluían bacterias como *Enterococcus spp*, *Escherichia.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente, Enterobacterias productoras de betalactamasas e incluso hongos como *Candida spp*. Este hallazgo es indicativo de que las infecciones postoperatorias a menudo están causadas por los mismos microorganismos que se encuentran en bilis, lo que justifica la realización de cultivos biliares de forma rutinaria en cada intervención (55). De acuerdo con esta afirmación, centrándonos en la primera parte de nuestro estudio, en las figuras 10 y 11 apreciamos como en los pacientes que fueron atendidos con el protocolo de antibioterapia previo existe correlación entre los microorganismos presentes en bilis y los aislados en las infecciones postoperatorias, siendo los más frecuentes en ambos casos *Klebsiella spp*. y *Enterococcus spp*. Sin embargo, el hecho de iniciar antibioterapia desde la propia intervención dirigida por la tinción de Gram hace que esa correlación desaparezca. De esta forma, mientras que los microorganismos más frecuentes en bilis en los pacientes del grupo del Gram intraoperatorio fueron *Klebsiella spp*. y *Enterococcus spp*, estos presentaron una baja incidencia en cultivos postoperatorios predominando otras bacterias como *Staphylococcus epidermidis*.

En cirugía pancreática, especialmente en la duodenopancreatectomía, se recomienda la administración de profilaxis antibiótica, una de las medidas más eficaces para prevenir infecciones postoperatorias (81). Sin embargo, la elevada incidencia de complicaciones infecciosas en la DPC hace que se cuestione si esta puede ser insuficiente, particularmente en pacientes con antecedente de DBP con bacterobilia (4,41,54,55,101). En este sentido, son varios los estudios que han valorado los efectos de una antibioterapia mantenida desde la cirugía (39,40,83). Un aspecto común de sus conclusiones es que la prolongación del tratamiento antibiótico en pacientes con bacterobilia parece condicionar una disminución de complicaciones infecciosas. Además de la duración, otra de las cuestiones a considerar es el tipo de fármaco a administrar en cada caso, ya que el DBP induce una modificación en la microbiota biliar que debe ser tomada en cuenta para adaptar

la antibioterapia (102). De esta forma, varios autores proponen diferenciar entre pacientes con bajo y alto riesgo de infección biliar para recurrir a antibióticos de amplio espectro en estos últimos (83,101). Gavazzi et al (103) incluso sugieren añadir antibióticos con acción frente a *Enterococcus spp* dada su elevada prevalencia en cultivos biliares. De un modo u otro, es recomendable conocer la microbiota de cada institución para ajustar los protocolos de antibioterapia perioperatoria (57,104).

En este contexto, en nuestro estudio planteamos un protocolo cuya finalidad es detectar la presencia de microorganismos en bilis en la propia intervención, para así administrar antibioterapia solo en los casos con bacterobilia confirmada mediante tinción de Gram. Además, el tratamiento es diferente en función del morfotipo de los microorganismos encontrados, con lo que se administra una antibioterapia dirigida e individualizada. Por otro lado, se ofrece la posibilidad de tratar desde la intervención a pacientes sin antecedente de DBP en los que se detecte bacterobilia y que, a priori, podían ser considerados como casos de bajo riesgo de infección biliar. Aunque la tinción de Gram es una técnica microbiológica elemental, para su correcta interpretación se hace indispensable la labor del microbiólogo. De ahí la importancia de su atención continuada, no solo para el diagnóstico de infección, sino por su participación activa en el tratamiento de la misma.

Con el protocolo de antibioterapia planteado, la incidencia de complicaciones infecciosas en nuestros pacientes es inferior a la reconocida por otros autores en la literatura, quienes la sitúan en torno al 33% (40,41,54). Por un lado, en la primera parte del estudio, se objetiva una disminución en las infecciones postoperatorias en pacientes con antibioterapia guiada por tinción de Gram de bilis respecto a aquellos que fueron tratados con el protocolo previo. Esta afirmación adquiere significación estadística en las variables infección órgano-cavitaria y sepsis, las cuales pasan de una incidencia del 24 y el 32 % respectivamente, a aparecer en solo el 4% de los casos en los pacientes del protocolo guiado por Gram intraoperatorio. Por otro lado, en la segunda parte de nuestro estudio, a pesar de que la incidencia de bacterobilia es significativamente mayor en pacientes con DBP, no existen diferencias entre los dos grupos respecto al desarrollo de infecciones postoperatorias. Estos resultados se traducen en una estancia hospitalaria mediana de 7 días, independientemente del antecedente de DBP.

Una de las medidas para controlar la presencia de bacterobilia es limitar la realización de DBP a los casos en los que sea estrictamente necesario. Sin embargo, en pacientes con colangitis y con ictericia asociada a disfunción renal, hepática o hematológica el drenaje biliar es una medida imprescindible antes de afrontar una intervención (55,57,77). En la actualidad, otra circunstancia que puede condicionar un incremento en los pacientes que son intervenidos con drenaje previo y, por tanto, con mayor probabilidad de bacterobilia es la administración de neoadyuvancia. Esta práctica se encuentra en auge gracias al efecto favorable sobre la supervivencia demostrado en casos de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, especialmente con el empleo de Folfirinox (79,80,105). En estas circunstancias, el retraso de la intervención puede hacer necesaria la realización de DBP para garantizar un adecuado flujo biliar en pacientes que van a recibir un tratamiento quimioterápico (60). En ellos, la realización de tinción de Gram de bilis en la cirugía puede ser una herramienta útil para detectar y tratar a los microorganismos presentes.

Otro de los aspectos que merece una valoración es el papel de la candidiasis biliar en la DPC. Las infecciones por *Candida spp* presentan un interés creciente, debido a su relación con la aparición de infecciones nosocomiales, y cada vez son más los artículos que tratan el tema de la candidiasis biliar (62–64). En primer lugar, uno de los aspectos a aclarar es si la presencia de hongos en bilis puede considerarse como una infección. Diversas especies de *Candida spp* forman parte de la microbiota de la cavidad oral y del tracto digestivo, actuando como microorganismos comensales (62). Sin embargo, el tracto biliar es un compartimento estéril y la presencia de *Candida spp* a este nivel debe ser considerada como un hallazgo patológico (62,106). Al igual que las bacterias, estos microorganismos pueden infectar la bilis por vía ascendente desde el tracto intestinal, fundamentalmente en casos con DBP (57,58,60). De hecho, la CPRE ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de candidiasis biliar (63) y se ha documentado una gran concordancia entre las especies de *Candida spp* detectadas en líquido biliar y aquellas presentes en el tracto intestinal (7). Además de la vía ascendente, también se ha descrito la posibilidad de infección por vía hematógena en casos de funguemia (62). Otros factores de riesgo para la aparición de candidiasis biliar son la antibioterapia prolongada en las semanas previas a la cirugía, la inmunosupresión y la edad avanzada (62,63). De acuerdo con estas afirmaciones, todos los pacientes con candidiasis biliar de nuestra serie en la tercera parte del estudio presentaban antecedente de DBP, y en el 87.5% de los mismos el drenaje se había realizado mediante CPRE. De igual forma, el 87.5% de los pacientes con candidiasis biliar había recibido antibioterapia prolongada en las semanas previas a la duodenopancreatectomía. Respecto a su repercusión en la morbilidad postoperatoria, la candidiasis biliar se ha relacionado con un mayor riesgo de ISQ de forma significativa (100,107). Una característica a considerar de las especies de *Candida spp* es su capacidad para favorecer el crecimiento bacteriano. Por un lado, la infección por *Candida spp* genera un daño tisular que facilita la coinfección por parte de otros microorganismos y, además puede estimular directamente el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* y *Streptococcus faecalis* (108). De acuerdo con estas afirmaciones, se recomienda la administración de tratamiento antifúngico siempre que se detecte candidiasis biliar, incluso en casos sin síntomas aparentes (107). Esta afirmación adquiere especial importancia en pacientes oncológicos e inmunocomprometidos, en los que el diagnóstico e inicio precoz del tratamiento antifúngico es crucial (109). En relación con nuestros resultados, hemos de reconocer que la tinción de Gram no es una técnica con elevada sensibilidad para el diagnóstico precoz de la candidiasis biliar, tal y como apreciamos en las tablas 4 y 7. Sin embargo, el hecho de realizar cultivos de bilis en todos los casos intervenidos de DPC permite que se pueda iniciar tratamiento antifúngico desde que se advierta la presencia de levaduras, por lo general solo varios días después de la toma de muestra. De hecho, de acuerdo a los resultados descritos en la tabla 9, ninguno de los pacientes de nuestra serie con candidiasis biliar desarrolló complicaciones infecciosas postoperatorias.

Un tema de interés a valorar es la repercusión del tratamiento antibiótico que se plantea en este estudio sobre el gasto sanitario. Aunque la antibioterapia de ciclo corto supone un incremento del mismo respecto a la administración exclusiva de profilaxis, la prevención de complicaciones postoperatorias puede suponer un ahorro que, en balance, genere un resultado positivo (40). En este sentido, el estudio de Degrandi et al (83) concluye que el mayor coste de antibioterapia que implica el protocolo que describen

(piperacilina-tazobactam de forma sistemática en pacientes con DBP) se compensa por la reducción de la estancia y las complicaciones postoperatorias en pacientes intervenidos de DPC. Además, independientemente del coste, el control de las infecciones postoperatorias es reconocido como un indicador de calidad en la asistencia de los pacientes intervenidos de cirugía pancreática (110), por lo que se puede justificar el uso de un protocolo de antibioterapia siempre que disminuya las complicaciones infecciosas.

En conclusión, a pesar del descenso experimentado en las tasas de mortalidad en cirugía pancreática en las últimas décadas (111), la morbilidad sigue siendo elevada, en parte debido a las complicaciones infecciosas (32,38–42). En este sentido, la identificación precoz de los microorganismos responsables y la instauración de una antibioterapia tan pronto como sea posible se reconocen como medidas eficaces para contribuir al control de las infecciones postoperatorias y a la disminución de la morbilidad (31,39,61).

VII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

A pesar de los resultados obtenidos en relación con las complicaciones infecciosas, debemos reconocer una serie de limitaciones, las cuales se plantean a continuación:

- Por un lado, destacar que el diseño retrospectivo y el tamaño muestral de las distintas partes del estudio hacen que los resultados deban ser considerados con cautela hasta que sean confirmados por trabajos prospectivos, aleatorizados y con mayor número de pacientes.
- De forma general, puede cuestionarse la indicación de antibioterapia con fármacos de amplio espectro ante el hallazgo de microorganismos en líquido biliar. Sin embargo, consideramos que la elevada incidencia de complicaciones infecciosas descritas en cirugía pancreática justifica este uso de medicamentos. Diferenciando por grupos de antibióticos, reconocemos que puede discutirse el hecho de iniciar tratamiento con glucopéptidos o linezolid ante la presencia de cocos grampositivos en bilis. Aunque en nuestro caso puede justificarse por la elevada tasa de resistencia a penicilinas del género *Enterococcus spp*, reconocemos que esta indicación se encuentra sujeta a un contexto epidemiológico y no debe extrapolarse de forma generalizada. Un análisis similar requiere la combinación de metronidazol y piperacilina-tazobactam cuando se identifican bacilos gramnegativos y grampositivos. Dado que la sensibilidad de *Clostridium spp* y *Clostridioides difficile* a piperacilina-tazobactam en nuestro estudio es del 66,6%, podría revisarse la necesidad de combinar estos dos fármacos. Otro aspecto a considerar podría ser priorizar el uso de cefalosporinas ante la presencia de bacilos gramnegativos, en vez de estandarizar la administración de piperacilina-tazobactam. Aunque en el diseño de nuestro protocolo incluimos la alternativa de administrar cefalosporinas de tercera generación ante la presencia de bacilos gramnegativos en la tinción de Gram, a efectos prácticos la utilización de piperacilina-tazobactam adquiere total protagonismo.
- Por último, para obtener un protocolo completo respecto a la detección intraoperatoria de microorganismos en bilis puede ser necesario considerar otras pruebas de diagnóstico precoz de levaduras, como puede ser la tinción calcoflúor (112).

Entre las fortalezas, destacar que se plantea antibioterapia solo en casos con bacterobilia confirmada mediante tinción de Gram. A pesar de que la información que ofrece esta técnica no siempre se correlaciona con el resultado del cultivo definitivo, puede aportar datos muy valiosos acerca de los microorganismos presentes en líquido biliar y permitir un tratamiento dirigido desde la intervención que ayude a prevenir la aparición de complicaciones postoperatorias graves. Aunque la tinción de Gram ha sido planteada anteriormente para el diagnóstico de infección intraoperatoria por otros estudios (54,92), la mayoría de los autores que sugieren antibioterapia lo hacen en función del riesgo de bacterobilia, sin confirmar la existencia de contaminación biliar hasta obtener el resultado del cultivo microbiológico (39,40,83).

VIII. CONCLUSIONES

- El propósito de esta investigación se centró en la detección temprana de bacterobilia en pacientes intervenidos de duodenopancreatectomía mediante tinción de Gram intraoperatoria para establecer una antibioterapia dirigida de forma precoz. En base al análisis realizado, se puede concluir que la implantación de este protocolo contribuyó a la reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas.
- La antibioterapia guiada por tinción de Gram consiguió, además, que la incidencia de dichas infecciones postoperatorias fuera similar a la obtenida en pacientes sin manipulación biliar preoperatoria.
- En consonancia con las conclusiones anteriores, podemos afirmar que la tinción de Gram es una prueba útil para detectar bacterobilia durante la duodenopancreatectomía y para establecer una primera aproximación del morfotipo de los microorganismos presentes.
- La microbiota de pacientes intervenidos de duodenopancreatectomía en nuestra institución está constituida por una amplia variedad de microorganismos como *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp* o *Candida spp*, fundamentalmente en pacientes con DBP. La presencia de bacterobilia en pacientes sin drenaje biliar es sustancialmente menor, siendo los microorganismos más frecuentes *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *Streptococcus spp*.
- La candidiasis biliar se relaciona con una mayor incidencia de ISQ. Aunque la capacidad de la tinción de Gram para detectar *Candida spp* es inferior que para otros microorganismos, el examen de nuestros datos reveló que el inicio precoz de la terapia antifúngica ante la presencia de levaduras minimiza la repercusión de la candidiasis biliar.

IX. ANEXOS

1. Lista de figuras

Figura 1. Región periampular y tumores más frecuentes localizados en la misma. Modificada de Hank et al (2)

Figura 2. Intervención original de Whipple. Modificada de Whipple et al (8).

Figura 3. DPC con antrectomía. Modificada de Clancy et al (7)

Figura 4. DPC con preservación pilórica (Descrita por Traverso y Longmire). Modificada de Clancy et al (7)

Figura 5. Anastomosis pancreato-yeyunal ductomucosa según técnica de Blumgart. Modificada de Olakowski et al (19)

Figura 6. Anastomosis pancreatogástrica con invaginación del remanente pancreático en la pared del estómago. Modificada de Osman et al (22).

Figura 7. Diagrama de flujo. Protocolo de antibioterapia en cada uno de los grupos de la primera parte del estudio.

Figura 8. Diseño de la segunda parte del estudio.

Figura 9. Protocolo de antibioterapia basado en tinción de Gram intraoperatoria de líquido biliar.

Figura 10. Microorganismos detectados en cultivos de líquido biliar en cada grupo del estudio: expresados de forma gráfica en diagrama de barras (Diagrama A) y de forma numérica en tabla adjunta.

Figura 11. Microorganismos detectados en cultivos postoperatorio en cada grupo del estudio: expresados de forma gráfica en diagrama de barras (Diagrama B) y de forma numérica en tabla adjunta.

Figura 12. Profilaxis antibiótica y antibioterapia de ciclo corto empleada en cada grupo (primera parte).

Figura 13. Microorganismos detectados en cultivos de líquido biliar en cada grupo del estudio: expresados de forma gráfica en diagrama de barras y de forma numérica en tabla adjunta.

Figura 14. Profilaxis antibiótica y antibioterapia de ciclo corto empleada en cada grupo (segunda parte).

Figura 15. Microorganismos detectados en el estudio. Especies de *Candida spp* y bacterias aisladas junto a las mismas.

2. Lista de tablas

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes detectados en bilis en pacientes con antecedente de DBP de acuerdo a la literatura.

Tabla 2. Análisis descriptivo. Características de cada grupo del estudio (primera parte).

Tabla 3. Morbimortalidad en cada grupo del estudio (segunda parte).

Tabla 4. Validez interna y validez externa de la tinción de Gram para la detección de microorganismos en líquido biliar (primera parte).

Tabla 5. Análisis descriptivo de cada grupo del estudio (segunda parte).

Tabla 6. Morbimortalidad en cada grupo del estudio (segunda parte).

Tabla 7. Validez interna y validez externa de la tinción de Gram para la detección de microorganismos en líquido biliar (segunda parte).

Tabla 8. Variables descriptivas de cada paciente con candidiasis biliar.

Tabla 9. Morbimortalidad de cada paciente con candidiasis biliar.

3. Diccionario de abreviaturas

ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status

ATB: Antibioterapia

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CPTH: colangiografía percutánea transhepática

DBP: Drenaje biliar preoperatorio

DPC: Duodenopancreatectomía cefálica

DPT: Duodenopancreatectomía total

FPPO: Fístula pancreática postoperatoria

HTA: Hipertensión arterial

HUVV: Hospital Universitario Virgen de la Victoria

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

ISGPS: International study group of pancreatic surgery

ISQ: infección del sitio quirúrgico

ITU: infección de tracto urinario

NHSN: National Healthcare Safety Network

RVG: Retraso de vaciamiento gástrico

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

4. Trabajo científico relacionado con la tesis

4.1. Publicaciones científicas que avalan la tesis doctoral

1. Hinojosa Arco LC, Roldán de la Rua JF, Carranque Chaves GA, Mora Navas L, de Luna Diaz R, Suárez Muñoz MA. Tinción de Gram intraoperatoria en bilis para la prevención de complicaciones infecciosas en la duodenopancreatectomía. Cir Esp. 2022;100(8):472-80. doi: 10.1016/j.cireng.2022.05.015.

2. Hinojosa Arco LC, Roldán de la Rua JF, Carranque Chaves GA, Eslava Cea Y, Suárez Muñoz MA. Clinical Impact of Biliary Candidiasis in Pancreatoduodenectomy: A Series of Cases. Surgical Case Reports. June 2021. doi: 10.31487/j.SCR.2021.06.04

4.2. Comunicaciones en congresos

1. Hinojosa Arco LC, Roldán de la Rua JF, Gómez Pérez R, Carranque Chaves GA, de Luna Díaz R, Suárez Muñoz MA. Infectious complications in pancreatoduodenectomy. ¿is it possible to reduce their incidence? Pancreatology, April 2022. 22(3):e9-e10. doi: 10.1016/j.pan.2022.02.032
XVII Reunión de la Asociación Española de Pancreatología
2. Hinojosa Arco LC, Roldán de la Rua JF, Carranque Chaves GA, Eslava Cea Y, Mora Navas L, Suárez Muñoz MA. An antibiotherapy protocol based on intraoperative Gram staining of bile in pancreatoduodenectomy. HPB. January 2021. 23:S760. doi: 10.1016/j.hpb.2021.08.179
The 14th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association
3. Hinojosa Arco LC, Ávila García NS, Ortega Martínez A, Roldán de la Rua J, de Luna Díaz R, Suárez Muñoz MA. Protocolo para una antibioterapia dirigida en la duodenopancreatectomía cefálica. Cir Esp. 2020;98(Espec Congr 1):745
XXXIII Congreso Nacional de Cirugía (Asociación Española de Cirujanos)
4. Hinojosa Arco LC, Corrales Valero E, Roldán de la Rua J, Mora Navas L, Carranque Chaves G, Monje Salazar C, de Luna Díaz R, Suárez Muñoz MA. Gram intraoperatorio como herramienta para una profilaxis individualizada en la cirugía hepatobiliopancreática. Cir Esp. 2017;95(Espec Congr):14
XXI Reunión Nacional de Cirugía (Asociación Española de Cirujanos)

3. Premio en Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos



Dr. L.C. Hinojosa-Arco

Premio a la Mejor Comunicación Oral

XV CONGRESO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE CIRUJANOS (ASAC)

TORREMOLINOS 21 – 22 - 23 JUNIO 2017

La Comunicación Oral titulada **“GRAM INTRAOPERATORIO PARA UNA PROFILAXIS INDIVIDUALIZADA”** de los autores L.C. Hinojosa-Arco, E. Corrales-Valero, J. Roldán-de la Rua, L. Mora-Navas, G. Carranque-Chaves, L. Pico-Sánchez, R. de Luna-Díaz, M.A. Suárez-Muñoz (H.U. Virgen de la Victoria, Málaga), ha sido galardonado con el Premio a la Mejor Comunicación Oral (ex aequo) del XV Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos, celebrado en Torremolinos del 21 al 23 de Junio, 2017. El premio está dotado con una Inscripción al próximo Congreso o Reunión para el primer autor, donado por la ASAC.

Torremolinos 23 de Junio de 2017

Fdo. Luis Tomás Ocaña Wilhelmi

Secretario de la ASAC

Fdo. Pablo Torné Poyatos

Presidente de la ASAC

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Klimstra DS, Pitman MB, Hruban RH. An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(3):454–64.
2. Hank T, Klaiber U, Sahora K, Schindl M, Strobel O. Surgery for periampullary pancreatic cancer. *Chirurg*. 2021;92(9):776–87.
3. Adler H, Redmond CE, Heneghan HM, Swan N, Maguire D, Traynor O, et al. Pancreatectomy for metastatic disease: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):379–86.
4. Windisch O, Frossard JL, Schiffer E, Harbarth S, Morel P, Bühler L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20(8):677–82.
5. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: A multicentre study of the French Surgical Association. *Hpb*. 2014;16(1):46–55.
6. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: Early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *Hpb*. 2011;13(6):377–84.
7. Clancy TE, Ashley SW. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation). *Surg Oncol Clin N Am*. 2005;14(3):533–52.
8. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 1935;102(4):763–79.
9. Cardenal S. Contribución al estudio de la cirugía del páncreas. *Rev Clin Madrid*. 1909;7:241–7.
10. Dominguez Navarro L. Linfosarcoma del páncreas. *Cir Gin Urol*. 1953;5:37–41.
11. Sabater Ortí L, Martín Pérez E, Artigas Raventós V. Inicios de la cirugía pancreática oncológica en España. Un tributo a los pioneros. *Cir Esp*. 2017;95(4):190–8.
12. Díaz Domínguez J. Historia de la cirugía biliar en España. Madrid: Grupo Pacífico. 2005.
13. Puig de la Calle J. Neoplasias de páncreas y ampulomas. En: Arias Vallejo E. 28 lecciones y 7 mesas redondas de enfermedad digestiva. XIX Curso de Especialización en el Servicio Escuela del INP. Madrid: Lab. Liade. 1976.
14. Estrada L. El páncreas en la historia de la cirugía. Discurso de ingreso en la Real Academia del Distrito Universitario de Oviedo. Oviedo; 1973.
15. García-Cosío J. Discurso de contestación al discurso de ingreso del Dr. Luis Estrada a la Real Academia del Distrito Universitario de Oviedo. Oviedo; 1973.

16. González-Martínez J, Barnes-Sosa M. Neoplasias de páncreas. En: Estrada González L, Aza González III J, editors. *Curso de Cirugía sobre Problemas y Controversias en Cirugía Digestiva*. Oviedo: Hospital Nuestra Señora de Covadonga, Instituto Nacional de Salud. 1985.
17. Warshaw AL, Thayer SP. Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(6):733-41.
18. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in Pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;146(6):959-62
19. Tran KTC, Smeenk HG, Van Eijck CHJ, Kazemier G, Hop WC, Greve JWJ, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: A prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240(5):738-45.
20. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1999;86(5):603-7.
21. McClusky DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Harbinger or hermit? Pancreatic anatomy and surgery through the ages - Part 1. *World J Surg*. 2002;26(9):1175-85.
22. Collins JJ, Craighead JE, Brooks JR. Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. *N Engl J Med*. 1966;274(11):599-602.
23. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
24. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma: A contraindication for resection? *Ann Surg*. 1996;224(3):342-9.
25. Hunt VC. Surgical Management of carcinoma of the ampulla of Vater and of the periampullary portion of the duodenum. *Ann Surg*. 1941;114(4):570-602.
26. Li Z, Wei A, Xia N, Zheng L, Yang D, Ye J, et al. Blumgart anastomosis reduces the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-12.
27. Olakowski M, Grudzińska E, Mrowiec S. Pancreaticojejunostomy—a review of modern techniques. *Langenbeck's Arch Surg*. 2020;405(1):13-22.
28. Warren KW, Cattel RB. Basic techniques in pancreatic surgery. *Surg Clin North Am*. 1956;36(3):707-24.
29. Blumgart LH, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. New York:Saunders Co Ltd; 2000.
30. Xiang Y, Wu J, Lin C, Yang Y, Zhang D, Xie Y, et al. Pancreatic reconstruction techniques after pancreaticoduodenectomy: a review of the literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):797-806.

31. Osman MM, Abd El Maksoud W. Evaluation of a new modification of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: Anastomosis of the pancreatic duct to the gastric mucosa with invagination of the pancreatic remnant end into the posterior gastric wall for patients with cancer head of pancreas and periampullary carcinoma in terms of postoperative pancreatic fistula formation. *Int J Surg Oncol*. 2014;2014:490386.
32. Clerveus M, Morandeira-Rivas A, Picazo-Yeste J, Moreno-Sanz C. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(9):1693–704.
33. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):1–14.
34. De Rooij T, Van Hilst J, Van Santvoort H, Boerma D, Van Den Boezem P, Daams F, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): a multicenter patient-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2019;269(1):2–9.
35. Van Hilst J, De Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, Van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(3):199–207.
36. Wang M, Li D, Chen R, Huang X, Li J, Liu Y, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:438–47.
37. Shyr YM, Wang SE, Chen SC, Shyr BU, Shyr BS. Robotic pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer and periampullary lesions. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021;5(5):589–96.
38. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman JA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1199–211.
39. Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *Hpb*. 2013;15(6):473–80.
40. Fathi AH, Jackson T, Barati M, Eghbalieh B, Siegel KA, Siegel CT. Extended perioperative antibiotic coverage in conjunction with intraoperative bile cultures decreases infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg*. 2016;2016:3031749.
41. Okano K, Hirao T, Unno M, Fujii T, Yoshitomi H, Suzuki S, et al. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br J Surg*. 2015;102(12):1551–60.

42. Sabater L, Mora I, Gámez del Castillo JM, Escrig-Sos J, Muñoz-Forner E, Garcés-Albir M, et al. Outcome quality standards in pancreatic oncologic surgery in Spain. *Cir Esp*. 2018;96(6):342–51.
43. Sugiura T, Mizuno T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Kawamura I, et al. Impact of bacterial contamination of the abdominal cavity during pancreaticoduodenectomy on surgical-site infection. *Br J Surg*. 2015;102(12):1561–6.
44. Parra Membrives P, Martínez Baena D, Lorente Herce J, Jiménez Riera G, Sánchez Gálvez MÁ, Martín Balbuena R. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones y secuelas de la cirugía pancreática. Evidencias y desavenencias. *Cir Andal*. 2019;30(2):186–94.
45. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584–91.
46. 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(1):20–5.
47. 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.
48. Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. 2015;220(4):530–6.
49. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149(5):680–8.
50. 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.
51. Hanna MM, Tamariz L, Gadde R, Allen C, Sleeman D, Livingstone A, et al. Delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy - Does gastrointestinal reconstruction technique matter? *Am J Surg*. 2016;211(4):810–9.
52. Malleo G, Vollmer CM. Postpancreatectomy complications and management. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1313–36.
53. Ryska M, Rudis J. Pancreatic fistula and postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):268–75.
54. Augenstein VA, Reuter NP, Bower MR, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RCG. Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2010;102(5):478–81.

55. Herzog T, Belyaev O, Akkuzu R, Hölling J, Uhl W, Chromik AM. The impact of bile duct cultures on surgical site infections in pancreatic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(4):443–9.
56. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):230–9.
57. Krüger CM, Adam U, Adam T, Kramer A, Heidecke CD, Makowiec F, et al. Bacterobilia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(41):6238–47.
58. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with perianipillary cancer. *Br J Surg*. 2017;104(2):e182–8.
59. Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahora 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.
60. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: a meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939–50.
61. Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Enterococcal bactibilia in patients with malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci*. 2000;45(11):2183–6.
62. Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(3):480–7.
63. Lenz P, Eckelskemper F, Erichsen T, Lankisch T, Dechêne A, Lubritz G, et al. Prospective observational multicenter study to define a diagnostic algorithm for biliary candidiasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12260–8.
64. Domagk D, Fegeler W, Conrad B, Menzel J, Domschke W, Kucharzik T. Biliary tract candidiasis: Diagnostic and therapeutic approaches in a case series. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2530–6.
65. Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagam A, Tait P, Jackson J, et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery*. 2007;142(3):313–8.
66. Saleh MMA, Norregaard P, Jorgensen HL, Andersen PK, Matzen P. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4):529–34.
67. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1–11.

68. Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):380–9.
69. Rizzo A, Ricci AD, Frega G, Palloni A, De Lorenzo S, Abbati F, et al. How to choose between percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage in malignant obstructive jaundice: an updated systematic review and meta-analysis. *In Vivo*. 2020;34(4):1701–14.
70. Covey AM, Brown KT. Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2008;11(1):14–20.
71. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):986–95.
72. Moses PL, Alnaamani KM, Barkun AN, Gordon SR, Mitty RD, Branch MS, et al. Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic vs partially covered metal stents. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8638–46.
73. Romero Vázquez FJ, Pellicer-Bautista FJ. Manejo endoscópico instrumental de la estenosis malignas de la vía biliar: ventajas de los nuevos stent. *Cir Andal*. 2019;30(2):206–12.
74. Van Der Gaag NA, Rauws EAJ, Van Eijck CHJ, Bruno MJ, Van Der Harst E, Kubben FJGM, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362(2):129–37.
75. Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): cross sectional study. *Int J Surg*. 2018;52:383–7.
76. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9(9):CD005444.
77. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50(9):910–30.
78. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg*. 2016;264(3):457–61.
79. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515–21.
80. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):801–810

81. del Toro López MD, Arias Díaz J, Balibrea JM, Benito N, Canut Blasco A, Esteve E, et al. Executive summary of the Consensus Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39(1):29–40.
82. Crader MF, Varacallo M. Preoperative antibiotic prophylaxis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
83. Degrandi O, Buscail E, Martellotto S, Gronnier C, Collet D, Adam JP, et al. Perioperative antibiotherapy should replace prophylactic antibiotics in patients undergoing pancreaticoduodenectomy preceded by preoperative biliary drainage. *J Surg Oncol*. 2019;120(4):639–45.
84. Haga N, Ishida H, Ishiguro T, Kumamoto K, Ishibashi K, Tsuji Y, et al. A Prospective randomized study to assess the optimal duration of intravenous antimicrobial prophylaxis in elective gastric cancer surgery. *Int Surg*. 2012;97(2):169–76.
85. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996–2005.
86. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al. Perioperative antibiotics covering bile contamination prevent abdominal infectious complications after pancreatoduodenectomy in patients with preoperative biliary drainage. *World J Surg*. 2014;38(11):2952–9.
87. Mohammed S, Evans C, Vanburen G, Hodges SE, Silberfein E, Artinyan A, et al. Treatment of bacteriobilia decreases wound infection rates after pancreaticoduodenectomy. *Hpb*. 2014;16(6):592–8.
88. García-García I, García-Garrote F, García-Sánchez JE, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. En: Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 2011. 1–50 .
89. Boyanova L. Direct Gram staining and its various benefits in the diagnosis of bacterial infections. *Postgrad Med*. 2018;130(1):105–10.
90. Thairu Y, Usman Y, Nasir I. Laboratory perspective of Gram staining and its significance in investigations of infectious diseases. *Sub-Saharan African J Med*. 2014;1(4):168.
91. Samuel LP, Balada-Llasat JM, Harrington A, Cavagnolo R. Multicenter assessment of Gram stain error rates. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1442–7.
92. Nishida Y, Otagiri N, Yoshifuku S, Misawa K, Ko K, Sasahara K, et al. Gram staining of gallbladder bile samples is useful for predicting surgical site infection in acute cholecystitis patients undergoing an early cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020;27(12):962–7.
93. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JYS. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*. 2015;18:184–90.

94. National Healthcare Safety Network, Center for Disease Control and Prevention. Surgical site infection (SSI) event. 2017. <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf>
95. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
96. 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(2):205–13.
97. Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A, et al. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):856–63.
98. Van Der Gaag NA, Harmsen K, Eshuis WJ, Busch ORC, Van Gulik TM, Gouma DJ. Pancreatoduodenectomy associated complications influence cancer recurrence and time interval to death. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):551–8.
99. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):903–8.
100. Kato H, Iizawa Y, Nakamura K, Gyoten K, Hayasaki A, Fujii T, et al. The Critical role of biliary candidiasis in development of surgical site infections after pancreatoduodenectomy: results of prospective study using a selective culture medium for *Candida* species. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5–12.
101. Stecca T, Nistri C, Pauletti B, Greco A, Di Giacomo A, Caratozzolo E, et al. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates Surg*. 2020;72(4):1073–80.
102. Zarzavadjian Le Bian A, Fuks D, Dalla Valle R, Cesaretti M, Violi V, Costi R. Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status. *Surg Today*. 2018;48(4):371–9.
103. Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):1–11.
104. Dimitriou I, Bultmann U, Niedergethmann M. Perioperative antibiotic prophylaxis for pancreas resections with and without preoperative bile drainage: Is there room for improvement? *Chirurg*. 2019;90(7):557–63.
105. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sann N, Schirren R, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:96–106.
106. Asciglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with

cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. Clin Infect Dis. 2002;34(1):7–14.

107. Kato H, Iizawa Y, Kishiwada M, Usui M, Nakamura A, Murata Y, et al. Negative impact of biliary candidiasis on early and late postoperative complications after pancreatoduodenectomy. Usfulness of the CHROMagar Candida plate for identification. Pancreas. 2016;45(9):e45-7
108. Carlson E. Enhancement by *Candida albicans* of *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, and *Streptococcus faecalis* in the establishment of infection in mice. Infect Immun. 1983;39(1):193–7.
109. Pacholczyk MJ, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Chmura A. Invasive fungal infections following liver transplantation - risk factors, incidence and outcome. Ann Transplant. 2011;16(3):14–6.
110. Kent TS, Sachs TE, Callery MP, Vollmer CM. The burden of infection for elective pancreatic resections. Surgery. 2013;153(1):86–94.
111. Gouma DJ, Van Geenen RCI, Van Gulik TM, De Haan RJ, De Wit LT, Busch ORC, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg. 2000;232(6):786–95.
112. Chen B, Li W, Pang Y, Zhang N, Bian S, Liu C, et al. Rapid detection of fungi from blood samples of patients with candidemia using modified calcofluor white stain. J Microbiol Methods. 2021;184:106202.