

Cirugía pancreática: apuntes para una reseña histórica

Autores: Rolando Dario Rosales Campos¹, Daniela Martínez Vega², Crilla Verónica Vanin Cedeño³

- 1- Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante de Oncología. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1. Orcid: <http://orcid.org/0000-0003-2711-9004>
- 2- Estudiante de 3^{er} año de Medicina. Alumna Ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1.
- 3- Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Alumna Ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1.

Autor para la correspondencia: Rolando Dario Rosales Campos. Teléfono: 54965418. Correo electrónico: rolandodrc@infomed.sld.cu

Resumen

Una variedad de enfermedades de naturaleza inflamatoria, tumoral, traumática y congénita, son las patologías quirúrgicas del páncreas, cuya diferencia con otras responde a la gravedad de la presentación más que a una distinción etiológica. Realizándose una revisión bibliográfica cuyo objetivo fue describir los momentos trascendentales en la evolución del tratamiento quirúrgico de las pancreatopatías, utilizando los motores de búsqueda de MEDLINE, SCOPUS y Google Académico, 33 artículos en formato digital se consultaron; empleando el método de análisis-síntesis. El desarrollo de la cirugía pancreática, está marcado por el progreso de la humanidad, en el presente trabajo se narra cronológicamente los hechos significativos para esta. Disímiles fueron las personalidades que en la historia realizaron aportes a su desarrollo; Trendelenburg, Whipple y Brunschwig, marcaron un antes y un después en la cirugía pancreática, esencial para el abordaje de las pancreatopatías, cuya conducción quirúrgica continúa siendo insuficiente frente a su alta mortalidad a escala mundial.

Palabras clave: Cirugía pancreática; pancreatectomía, Whipple.

Introducción

El páncreas por su peculiar situación retroperitoneal ha sido siempre un órgano misterioso y poco conocido. Su estudio inicia con el que muchos consideran el padre de la anatomía científica, Herófilo (335-289 a.C.) natural de Calcedonia, Grecia, anatomista y cirujano de la Escuela de Medicina de Alejandría, el cual hace las primeras descripciones del órgano, siendo en sus inicios torpemente interpretadas. Sin embargo, no es hasta 400 años más tarde, entre el primer y segundo siglo a.C. que Ruphos, anatomista y cirujano de Ephesos, nombra al páncreas como tal (del griego, pan=todo y kreas=carne).^{1,2}

La primera investigación sobre la embriología del páncreas fue realizada por Meckel en 1806, y el estudio de la anatomía comparada del páncreas se inicia con los reportes de Goette en 1861. El primer descubrimiento verdadero de la función del páncreas en la digestión fue hecha por Claude Bernard (1813-1878). Sus trabajos sobre la digestión pancreática los llevo a cabo entre 1849 a 1856, demostrando que el jugo pancreático era igualmente importante para la fisiología de la digestión; porque antes de sus descubrimientos la digestión gástrica era considerada como la única en la fisiología digestiva. Eberle (1843) sugirió que el jugo pancreático emulsificaba las grasas y Valentin (1844) demostró que actuaba sobre el almidón.³

Y a pesar de la antigüedad de los hechos, la historia del páncreas ha sido una historia de jóvenes pioneros, como lo demuestran, solo por citar, estos dos ejemplos: Regnier de Graaf el cual tenía 22 años cuando en 1663 en Leiden demostró inequívocamente que el páncreas es una glándula exocrina; y Johann Brunner el cual era un estudiante cuando en 1673 en París comenzó a realizar las primeras pancreatomecías experimentales en animales.⁴

En su publicación de 1761 "Los asientos y las causas de las enfermedades", el profesor de anatomía patológica italiano en Padua, Giovanni Battista Morgagni [1682-1771] informó de varios casos de "escirro" pancreático, que muchos consideran que son los primeros relatos registrados de adenocarcinoma pancreático (PDAC). Sin embargo, la falta de una evaluación microscópica y la terminología ambigua de la época hacen imposible saber si sus descripciones representan PDAC genuino, por lo que se cree

que algunos de los casos fueron pancreatitis crónica y otros pueden haber sido cáncer de duodeno ampulares, de las vías biliares inferiores o metastásico.^{5,6} No siendo hasta 1858 que se produjo un avance importante, cuando Jacob Méndez Da Costa revisó el trabajo original de Morgagni y también describió el primer diagnóstico microscópico de adenocarcinoma, que manifiesta el cáncer de páncreas como una enfermedad verdadera⁷.

En el 2020 el cáncer de páncreas (CDP) fue el duodécimo cáncer más común y la séptima causa de mortalidad por cáncer, según datos estadísticos del Observatorio Mundial del Cáncer. Las tasas de incidencia varían significativamente entre regiones, siendo más altas en Asia con el 47,1% de los casos, y solo el 3,4% en África, en 2020.⁸ El CDP ocupa el cuarto lugar en frecuencia como causa de muerte en los Estados Unidos.⁹ Estudios prevén que si las previsiones se sostienen, el cáncer de páncreas superará a los cánceres de mama, de próstata y colorrectal, terminando en segundo lugar solo respecto al cáncer de pulmón como el cáncer más letal del país, en el año 2030.¹⁰ Así mismo este tumor de gran grado de malignidad¹¹, cuya mortalidad se debe principalmente a su diagnóstico tardío,¹² presenta una proporción de fallecidos del 95% al cabo de los cinco años¹³.

Actualmente existe un gran interés en las lesiones benignas, a pesar de que muchas veces estas lesiones no revisten importancia, en muchas otras se ha diagnosticado la presencia de una lesión benigna pero con potencial de malignizar, ya que la mayor probabilidad de éxito del tratamiento se da cuando el cáncer de páncreas se detecta de forma temprana. Este es el motivo por el cual las investigaciones en curso se centran en determinar y usar análisis de sangre especiales, herramientas de diagnóstico por imágenes y otros enfoques para detectar el cáncer pancreático en sus primeros estadios antes de que se disemine. Estas lesiones, generalmente algún tipo de quiste de páncreas (las más conocidas son el cistoadenoma mucinoso y sobretodo el tumor papilar mucinoso intraductal o TPPI), suponen una oportunidad única de tratar el cáncer de páncreas antes de que éste aparezca^{14,15}. Esto incluye detectarlo en estadios precancerosos, conocidos como neoplasia intraepitelial pancreática (pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) o lesiones PanIN.

La cirugía pancreática es necesaria con frecuencia para tratar muchas de las enfermedades que afectan a esta glándula. Siempre ha sido un reto para el cirujano, desde las primeras investigaciones en animales hasta la realización de trasplantes. Estas dificultades han venido dadas por la complejidad de las diferentes técnicas quirúrgicas y por los problemas que condicionan las distintas anastomosis que deben realizarse para la posterior reconstrucción de la continuidad digestiva. Además, a lo largo de la historia se ha observado que el tipo de cirugía debe ser diferente en las intervenciones por tumores y en el caso de pancreatitis aguda, crónica o quística. La cirugía de esta glándula todavía es técnicamente complicada y requiere una gran experiencia y un buen juicio clínico.¹⁶ A la luz de los elementos planteados anteriormente, los autores se motivaron para describir los momentos trascendentales que han constituido pautas en la evolución histórica del tratamiento quirúrgico de las enfermedades pancreáticas.

Problema científico: ¿Cuáles han sido los momentos trascendentales que han constituido pautas en la evolución histórica del tratamiento quirúrgico de las enfermedades pancreáticas?

Justificación de la investigación: El conocimiento del desarrollo que ha tenido la cirugía pancreática a lo largo de la historia de la humanidad permitirá realizar un análisis crítico de las condiciones que hicieron posible el avance de esta ciencia en determinado momento y lugar, así como profundizar en los aspectos teóricos que salieron a la luz con cada uno de los descubrimientos y como han evolucionado hasta la actualidad. También constituirá una fuente de consulta actualizada para futuras investigaciones sobre el tema debido a la antigüedad de las fuentes de información consultadas.

Desarrollo

Inicio de la cirugía pancreática

Un relato publicado en la Revista médica británica, por James Marion Sims, describe lo que en apariencia fue la primera colecistostomía realizada por ictericia obstructiva en carcinoma de páncreas. Fecha a nota el 18 de abril, reporta reblandeciendo y dolor

alrededor del tumor, agravado este por la presión, se logró la sedación mediante los vapores de éter, donde luego de la incisión de la membrana peritoneal, no sin antes controlar todo el sangrado de los vasos divididos, con trocar de Dieulafoy del tamaño más grande se introdujo en el tumor y se extrajeron veinticuatro onzas de un líquido marrón oscuro, que se supuso era bilis y tan pronto fue vaciado el quiste, se incautó con fórceps y se extrajo, posteriormente de determinar que se encontraban ya en la vesícula biliar, se le realizó una incisión y se extrajeron sesenta cálculos biliares, concluyendo con la creación de una salida fistulosa. El paciente falleció a los 8 días tras una hemorragia, la autopsia médico-legal no se encontraron elementos de culpa.⁴

Las primeras noticias sobre la cirugía pancreática se remontan a noviembre de 1841, cuando el médico alemán Friedrich Wilhelm Wandersleben drenó un pseudoquiste secundario a un traumatismo abdominal no penetrante en un paciente que sobrevivió 5 meses. En 1862, Auguste Le Dentu también drenó un gran quiste en París, mientras que, en 1867, George Albert Lücke llevó a cabo en Berna, con éxito, la extirpación de un tumor quístico pancreático del que se conoce. Años más tarde, en 1881, Carl Thiersch publicó el caso del posible primer superviviente de una cirugía pancreática, al que se le realizó el drenaje de un quiste. Dada la falta de antecedentes traumáticos, probablemente se trataba de un quiste de complicación de pancreatitis aguda, por lo que puede considerarse uno de los primeros tratamientos quirúrgicos de esta enfermedad.¹⁶

En 1880, aunque otros autores lo sitúan en 1882, Alexander von Winiwarter realizó la primera operación paliativa por ictericia obstructiva por adenocarcinoma de páncreas practicando el primer bypass bilioentérico, realizando una anastomosis entre la vesícula biliar y el colon. Debido a complicaciones anastomóticas, se convirtió en una colecistoyunostomía funcional.^{16,17}

La primera resección anatómica de un tumor de páncreas sólido fue una pancreaticoduodenectomía, realizada por Friedrich Trendelenburg en julio de 1882. Procedimiento de 1,5 horas para resecar un carcinoma masivo de células fusiformes del páncreas en bloque de cola en una paciente de 41 años esplenectomía por lesión esplénica intraoperatoria y se ligó el remanente proximal. A pesar de la infección de la

herida y la desnutrición severa, el paciente insistió en ser dado de alta del hospital y, según los informes, murió en su casa unas semanas después. A pesar de la tórpida evolución del paciente, el procedimiento de Trendelenburg demostró la viabilidad técnica de una resección pancreática mayor y marca el nacimiento de una cirugía de cáncer de páncreas que continuó avanzando lentamente y durante más de 2 décadas entre 1882 y 1905. Solo 21 cirujanos diferentes realizaron 24 pancreatectomías distales (incluido Trendelenburg).^{16, 17, 18,19}

En diciembre de 1882 o 1883, Karl Gussenbauer hizo el primer diagnóstico preoperatorio de un quiste pancreático y describió el primer drenaje externo, por marsupialización, de un quiste a la pared abdominal. El paciente sobrevivió más de 8 años. Este autor realizó otras 3 operaciones similares a lo largo de su vida. Su técnica representó el estándar de oro para el tratamiento de los quistes pancreáticos hasta la década de 1920 e incluso se utilizó hasta 1950.^{16,18}

En 1884, el cirujano vienés Theodor Billroth realizó con éxito una pancreatectomía total. Un año después, realizó la que se considera la primera resección pancreática central, removiendo un gran quiste del cuerpo del páncreas, sin cerrar el páncreas residual.¹⁶

El destacado cirujano estadounidense Nicolas Senn en 1886 describe que, en comparación con la cabeza del páncreas, el cuerpo y la cola eran más fácilmente accesibles y susceptibles de resección sin necesidad de reconstrucción pancreática, biliar o gastrointestinal. Además, con menos vasos vasculares importantes, la hemorragia era menos preocupante y era menos probable que los tumores causaran ictericia obstructiva con su coagulopatía concomitante. También afirma que el cáncer de páncreas suele comenzar en la cabeza del órgano, con ictericia y ocasionalmente obstrucción duodenal, lo que a su vez dificulta el tratamiento quirúrgico.^{18,20}

Siete años después, de la publicación de James Marion Sims, un cirujano suizo llamado Kappeler realizó una colecistoyeyunostomía en un tumor de la cabeza del páncreas, logrando el paciente sobrevivir durante 18 meses. En la escuela francesa, otros cirujanos optaron por anastomosar las vesículas biliares con el estómago; dicha técnica fue realizada por primera vez en 1886 por Felix Terrier, un cirujano de París.⁴

Nicholas Senn también consideró en 1886 que la intervención quirúrgica en la fase temprana de la enfermedad era ineficaz y arriesgada. Sin embargo, Reginald Fitz creyó unos años más tarde que la cirugía era un tratamiento exitoso en una etapa temprana. A principios del siglo pasado se pensaba que la intervención quirúrgica era la mejor terapia; así Arthur William Mayo-Robson, Johann von Mickulicz Radecki, y, especialmente, Berkeley Moynihan comenzaron a realizar laparotomías con drenaje del saco menor y colocación de gasas para lograr una buena limpieza de la necrosis pancreática y evitar un falso cierre de la cavidad que originaba. Hasta la década de 1930, la cirugía era el tratamiento de elección, a pesar de su tasa de mortalidad superior al 50%.¹⁶

En 1887, el cirujano suizo Otto Kappeler realizó lo que él creía que era la primera colecisión en una etapa planificada- toyeyunostomía en un paciente con carcinoma de páncreas. Sin embargo, sin que él lo supiera, un cirujano ruso, Monastyrski ya la había realizado la misma operación un mes antes pero al haberla publicado en ruso, no se extendió por la comunidad médica de la época, las cuales preferían el francés y el alemán, en la comunicación científica. Cabe señalar que ambos pacientes sobrevivieron a la operación.²¹

Años después del procedimiento realizado por von Winiwarter, dos cirujanos adaptaron independientemente su procedimiento, Nestor Dmitrievic Monastyrski en Rusia y Otto Kappeller en Suiza realizaron en 1887, con un mes de diferencia entre sí, la primera colecistoyeyunostomía paliativa para la ictericia en el cáncer de páncreas, planificada en una etapa, del paciente de Kappeler se conoce que sobrevivió 14 años y medio después de la operación.^{16,17,19}

También en 1887, August Socin, profesor de cirugía en Basilea, drenó un quiste pancreático que causó obstrucción intestinal en una mujer de 45 años que murió en 24 horas. El quiste resultó ser un hematoma de la cabeza pancreática que muy probablemente se desarrolló a partir de una pancreatitis aguda. Luego, en 1889, Louis Felix Terrier había realizado la primera colecistodudenostomía y, en 1891, Oskar Sprengel de Dresde, la primera coledocoduodenostomía exitosa. Estas técnicas

abrieron la posibilidad de realizar la resección de la cabeza pancreática junto con la porción de la vía biliar intrapancreática.¹⁶

A fines del siglo, finalmente comenzaron a surgir informes de resecciones de la cabeza pancreática por tumores sólidos, pero en su mayoría fueron resecciones limitadas. En septiembre de 1889 Giuseppe Ruggi había realizado la primera enucleación de una masa pancreática, que resultó ser un adenocarcinoma, en una mujer de 50 años con un tumor epigástrico y posteriormente la resección parcial de la cabeza con preservación del duodeno por Domenico Biondi en 1894, cuyo paciente desarrolló una fístula biliar y pancreática postoperatoria que curó a los 25 días.^{16,17,19}

Sin embargo, 12 años después de la presentación de Senn, el 9 de febrero de 1898, Alessandro Codivilla realizó la primera pancreatoduodenectomía por epiteloma, o carcinoma como otras fuentes aseguran, de cabeza de páncreas, en Imola, Italia. En el paciente masculino de 46 años con 20 días de distensión abdominal y vómitos, hubiera preferido enuclearlo, pero por ser adherente al duodeno se optó por la escisión en bloque de una parte importante del estómago distal, duodeno proximal, conducto biliar distal y cabeza del páncreas. Se cerró el píloro, se invaginó la terminación del duodeno y luego se ligó el conducto común seccionado. Se realizó una gastroyeyunostomía para restablecer la continuidad, un "botón" de Roux-Y y una colecistoyeyunostomía. Si bien es cierto que no hay discusión sobre el manejo de Codivilla del muñón pancreático en la escasa documentación del procedimiento, lo más probable es que fuera ligado, es decir, no realizó anastomosis del conducto pancreático al tracto digestivo, basado en la práctica típica de resecciones distales y sus escritos sobre el tema de la cirugía pancreática. Al quinto día de la operación, el paciente desarrolló drenaje continuo de líquido seroso de la herida quirúrgica seguido de "coágulos lechosos" que sugieren una fístula pancreática. Luego, el paciente inició con una diarrea intratable y murió de caquexia resultante de la esteatorrea 24 días después, otra versión cuenta que el paciente murió a los 18 días, y otra, que la autopsia reveló metástasis generalizada.^{16,17,18,19,20,22}

Solo 5 días después del procedimiento de Codivilla, aunque otros autores lo ubican en 1899, William Stewart Halstead realizó la primera resección exitosa de cáncer

periampular en el Hospital Johns Hopkins en Baltimore, una mujer de 60 años con 6 meses de ictericia silenciosa y antecedentes de operación por cálculos biliares. Utilizando un abordaje transduodenal, resecó en bloque una gran porción en forma de cuña del duodeno que rodeaba el crecimiento papilar con segmentos cortos de los conductos biliares y pancreáticos adyacentes. A continuación, se reimplantaron los conductos en el duodeno, incorporándolos al cierre primario del defecto duodenal. La paciente sobrevivió al procedimiento, pero 3 meses después desarrolló estenosis del conducto y murió 6 meses después, falleciendo finalmente ese mismo año por complicaciones relacionadas con la recidiva local de su cáncer reportadas en la autopsia. Con este proceder se marcaba un hito en la historia de la cirugía pancreática.^{16,17, 18,19,20,21,23}

También en 1898 cuando el cirujano alemán Werner Körte hizo la primera diferenciación entre verdaderos quistes pancreáticos, pseudoquistes y tumores quísticos, lo que supuso un gran avance en la comprensión del comportamiento de estas lesiones.¹⁶

El siglo de oro de la cirugía pancreática

Desde la intervención llevada a cabo por Gussenbauer, las operaciones sobre las diferentes formas quísticas se han incrementado de forma espectacular. Así, en 1900 se habían descrito 149 casos de cirugía de quistes, pseudoquistes y tumores quísticos: la mortalidad fue del 19% en los casos de resección y del 3% en los de marsupialización.¹⁶

La evolución más importante de la cirugía pancreática se produjo cuando Ambrose Monprofit realizó la primera colecistoyeyunostomía en Y de Roux en 1904. Utilizando una adaptación de la gastroyeyunostomía descrita recientemente por Cesar Roux para la cirugía del cáncer con la colecistoyeyunostomía realizada por Otto Kappeller y Nestor Monastyrski. Pudo diseñar una extremidad de yeyuno disfuncional para que sirviera de conducto para restaurar la continuidad del sistema biliodigestivo, y 4 años más tarde, el sueco Robert Dahl realizó una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. Una configuración similar de Roux-Y con una reconstrucción de colecistoyeyunostomía biliar más tarde

serviría como columna vertebral para la pancreatoduodenectomía en dos etapas revisada de Whipple. ^{16,17}

Frank en 1900 describe la pancreatectomía total y Rockey la realiza en 1904 por carcinoma, aunque el paciente falleció 15 días después de la resección. No es hasta 1944 que los cirujanos Priestley, Comfort y Radcliffe, la sistematizan, considerándose actualmente una operación de último recurso en la que otros procedimientos quirúrgicos han fracasado por su mortalidad y las secuelas postoperatorias que ocasiona. En la actualidad, sus indicaciones son precisas. ^{18,23}

Desjardins en 1907 y Sauve en 1908, por la creencia anterior de que el duodeno era esencial para la supervivencia humana, por lo que era impropio su escisión completa, fueron los primeros cirujanos en informar la viabilidad de realizar la duodenectomía, aunque solo se intentó en cadáveres humanos y sugirió la implantación de un muñón pancreático en el intestino. ²²

Nicholas Senn observó, a través de estudios experimentales e investigaciones clínicas, que el drenaje externo de los quistes pancreáticos dañaba gravemente la piel de los pacientes. Esta observación fue tomada en cuenta por Louis Ombrédanne, cirujano francés, para realizar en 1911 la primera anastomosis interna de un pseudoquiste utilizando la primera pancreaticocistoduodenostomía, aunque lamentablemente el paciente falleció al undécimo día después de la intervención, debido a la tensión y dehiscencia de la sutura. ^{16,18}

Y es también de 1911 la primera exploración laparoscópica en la que se describe el páncreas, detallada por Bertram M. Bernheim de la Universidad John Hopkins. ¹⁶

A partir de este momento, se probaron diferentes tipos de anastomosis internas, que gradualmente se encontró que disminuían el riesgo de infección. De esta forma, Rudolf Jedlicka practicó en 1921, aunque otros autores sugieren que se llevó a cabo en 1915 y publicado en 1923; en Praga, lo que se considera la primera pancreaticocitogastrostomía. Resecó gran parte del quiste y su remanente lo anastomosa a la pared gástrica posterior; fracasó porque la ubicación de la

anastomosis en la curvatura menor del estómago era demasiado alta para el drenaje adecuado del pseudoquiste. ^{16,18}

En 1923 el cirujano alemán Adolf Henle realizó una cistoyeyunostomía. El bucle de Braun, aunque algunos autores consideran que O. Hahn fue el primero en publicar este tipo de intervenciones en 1927, que Ducombe modificó para un bucle en Y de Roux, y es el que se utiliza actualmente. ^{16,18}

Hammesfahr, también en 1923, realizó la primera cistocolecistostomía, que fue abandonada por una sepsis que provocó un mal drenaje. ¹⁸

El profesor polaco de cirugía Anton Jurasz, publicó 4 años después la primera pancreaticocistostomía transgástrica, con anastomosis entre la pared del quiste y la pared gástrica posterior. Llamado procedimiento de Jurasz, se estandarizó como tratamiento para pseudoquistes maduros que entraron en contacto con el estómago debido a algunas complicaciones. ¹⁶

Kerschner realizó la primera cistoduodenostomía transduodenal exitosa en 1929, técnica que aún está vigente y se considera la intervención de elección cuando la proximidad del quiste al duodeno lo permite. Juracs, en 1931 informó sobre el primer drenaje transgástrico (cistogastrostomía) de un pseudoquiste, técnica que actualmente se utiliza con éxito. Doubilet y Mulholland, en las décadas de 1940 a 1950, popularizaron la esfinteroplastia para el tratamiento de la pancreatitis crónica, basándose en la teoría del reflujo biliar al canal pancreático, por lo que cae en desuso. ¹⁸

Posteriormente, en 1946, a la técnica de pancreatocistoyeyunostomía propuesta por Henle, E. Köning asoció una anastomosis con un bucle en Y de Roux desfuncionalizado con el que se reducía el riesgo de infección al evitar la regurgitación del contenido intestinal hacia el quiste. ¹⁶

Bowers y Greenfield, en 1951, también basados en la teoría del conducto común, realizaron la coledocoyeyunostomía lateral-lateral en Y de Roux, esta se abandonó porque hubo que dividir una vía biliar normal y porque provocó estenosis de la anastomosis. Duval, en 1954, informó pancreaticoyeyunostomía en Y de Roux de extremo a extremo. Puestow y Gillesby, en 1958, registraron la realización de

pancreaticoyeyunostomía de extremo a extremo en Y de Roux para el tratamiento de la pancreatitis crónica, basada en el estrechamiento múltiple del conducto pancreático. Esta técnica fue ampliamente utilizada durante las décadas de 1960 y 1970. ¹⁸

Partington y Rochelle en 1960 modificaron la técnica anterior y conservaron la cola del páncreas y el bazo. En esas mismas décadas, Catell y Mercader informaron sobre la pancreaticoyeyunostomía en asa de Braun. En 1975, BH Rogers de la Universidad de Chicago describió el primer vaciado de un pseudoquistes mediante punción transgástrica realizada a través del canal de biopsia de un endoscopio en una mujer con antecedentes de alcoholismo. ^{16,18}

Perfeccionamiento de las técnicas de resección pancreática

En los años posteriores a los procedimientos emblemáticos de Codivilla y Halsted, una sucesión de descubrimientos allanó el camino para lo que iba a ser la primera pancreatoduodenectomía exitosa. La primera fue que en 1903 el citado premio Nobel, Theodor Kocher, describió en su libro *Mobilisierung des Duodenum* la maniobra quirúrgica muy actual que lleva su nombre, también llamada "movilización del duodeno", ampliamente conocida por los cirujanos, que permite una excelente visualización de la cabeza pancreática y facilita la cirugía en la glándula, fue seguida por su exitosa aplicación a la cirugía pancreática por Pierre Duval en 1906. La "maniobra de Kocher" superó la primera barrera de Mikulicz mejorando significativamente el acceso quirúrgico al páncreas. ^{16,17}

La primera resección de la cabeza pancreática con la transacción del conducto pancreático fue realizada por Domenico Biondi en 1904, por lo que es considerado uno de los pioneros en el manejo del remanente pancreático. Extrajo un fibroadenoma de la cabeza del páncreas y realizó una re aproximación del duodeno y el páncreas residual. El paciente presentó una fístula biliar y posteriormente pancreática, que resolvió. Otro pionero en el manejo del remanente pancreático fue Carl Garre, alumno de Robert Koch y Theodor Kocher, quien en 1905 realizó una transacción completa en el caso de trauma no penetrante con separación total de los márgenes pancreáticos. Estos se volvieron a aproximar y se suturaron con seda, pero no el canal, lo que resultó en una fístula que tardó 2 meses en resolverse. ¹⁶

Y es que erróneamente se consideraba que el conducto pancreático podría ligarse de forma permanente sin secuelas adversas. De hecho, en 1935, Whipple sugirió que los intentos de restablecer la continuidad entre el conducto pancreático y los intestinos irían seguidos de la activación de los fermentos pancreáticos por el jugo duodenal que posteriormente puede comprometer cualquier anastomosis (particularmente en humanos donde el duodeno posterior carece de peritoneo). Desafortunadamente, la ligadura del conducto pancreático dio lugar a una incidencia excesivamente alta de fístulas pancreáticas.²²

Se tuvieron que cruzar dos grandes pasos antes de realizar la duodenopancreatectomía tal como la conocemos hoy. El Dr. Whipple atribuye la idea original de la escisión amplia de cánceres en el área periampular a Desjardins en 1907 y Sauve en 1908. El primero publicó en París una técnica de pancreaticoyeyunostomía de invaginación de extremo a extremo de doble capa similar al método telescópico actual. Un año después, Louis Sauve esbozó un procedimiento similar pero abogó por ambas etapas con varias ideas para tratar el muñón pancreático, incluida la sutura a la herida abdominal para crear una fístula pancreática controlada. En ambos casos, los autores basaron sus informes en disecciones de cadáveres sin ni siquiera realizarlas en una persona viva. En ese momento y durante varias décadas a partir de entonces, la mayoría de las lesiones periampulares se resecaron por vía transduodenal, a pesar de que los conceptos de Halsted sobre la propagación ordenada del cáncer y su extirpación en bloque estaban bien establecidos. El segundo gran paso ocurrió cuando Dragstedt demostró en 1918 la viabilidad de la duodenectomía total en perros y cerdos.^{17,22,24}

El cirujano estadounidense Robert Coffey se basó en estas contribuciones con los resultados previamente obtenidos en 1909 de una serie de pancreaticoenterostomías retrógradas experimentales realizadas en perros. Coffey obtuvo sus mejores resultados al invaginar el muñón pancreático en una rama de drenaje intestinal de un extremo al otro, rodeando el borde cortado del páncreas con un collar protector del intestino cubierto con peritoneo invertido.^{17,23}

La primera pancreaticoduodenectomía exitosa se realizó el 1909, aunque informada en 1912, por Walter Kausch. El paciente masculino, mensajero de profesión, de 49 años

fue intervenido en 2 etapas, ya que presentaba ictericia secundaria a carcinoma de la ampolla de Vater y presentaba riesgo de sangrado (la vitamina K no se sintetizaría hasta 1939), además de la desnutrición severa y para minimizar el riesgo quirúrgico. El 15 de junio se resolvió la ictericia realizando una colecistoyeyunostomía en un bucle de Braun sobre botones de Murphy, los cuales se retiraron los días 10 y 13 del postoperatorio. El 27 de agosto el paciente fue intervenido nuevamente, realizándose gastroenterostomía posterior lateral-lateral con resección de la cabeza del páncreas con el tumor, parte del estómago con la primera y segunda porción duodenal, colédoco y vesícula biliar. Anastomizó la tercera porción del duodeno con el muñón pancreático. La operación duró 4 horas. Como complicación se formó una fístula pancreática que se resolvió, aunque el paciente falleció a los 9 meses de colecistitis aguda tras una colecistostomía urgente luego de varios episodios de colangitis. La autopsia no reveló recurrencia del carcinoma ampular inicial. ^{16,17,18,19,20,22,23,24,25}

Tres años más tarde, Kausch revisó la literatura mundial sobre el cáncer ampular, incluidos sus tres intentos pioneros de resección. El primer paciente de Kausch murió de hemorragia colémica poco después de una operación de bypass inicial, y su tercer paciente desarrolló una fuga anastomótica de la colecistoenterostomía y murió antes de la resección en el día 21 posoperatorio. Quizás por estas razones, Kausch no publicó más trabajos sobre el tema.²³

En las 2 décadas posteriores al procedimiento de Kausch, solo hubo dos informes adicionales de resecciones pancreaticoduodenales exitosas. Aunque los aspectos técnicos del procedimiento habían mejorado mucho, el diagnóstico y la atención perioperatoria (dos de las barreras de Mikulicz para la cirugía PDAC) progresaron más lentamente. Sin la capacidad de diagnosticar eficazmente el cáncer en una etapa más temprana, los cirujanos a menudo se vieron obligados a abortar los procedimientos debido a la enfermedad avanzada que se encuentra en los escáneres. Además, los riesgos inherentes a la cirugía y los recursos limitados disponibles para manejar incluso casos simples hicieron que, en muchos casos, los procedimientos paliativos tuvieran una mejor supervivencia que los intentos de resección curativa. Como resultado, muchos cirujanos abandonaron los esfuerzos para reseccionar cánceres en la cabeza del

páncreas y los cánceres periampulares se resecaron a través del abordaje transduodenal en gran parte infructuoso.¹⁷

Georg Hirschel de Heidelberg realizó, en 1912, tardíamente publicado en 1914, una pancreaticoduodenectomía con anastomosis terminolateral al mismo tiempo en una etapa. Extirpó partes del duodeno, la ampolla, la cabeza del páncreas y la parte inferior del colédoco. La continuidad se estableció mediante la reimplantación del conducto pancreático en la duodenorrafia, gastroenterostomía posterior y puenteo del colédoco al duodeno con la ayuda de un tubo de goma. El paciente falleció un año después, se desconoce la causa o el destino del tubo de goma, ya que nunca se realizó una autopsia. Este procedimiento no implicó la resección completa del duodeno o el páncreas.^{16,22,23}

Tetani, en 1922, también aplicó con éxito la técnica de Kausch en dos tiempos, en un paciente con cáncer de ampolla de Vater en un varón de 43 años. En una primera etapa se realizó gastroenterostomía posterior y coledocoduodenostomía a duodeno inferior. Durante la segunda etapa, realizada un mes más tarde, extirpó porciones del duodeno, la cabeza del páncreas a lo ancho del crecimiento y estableció continuidad con una pancreatoduodenostomía en la parte inferior del duodeno. A pesar de un postoperatorio tormentoso, el paciente vivió 3 años aunque también se recoge que esos tres años fueron el tiempo transcurrido para el informe del caso, al cabo del cual se consideró al paciente como curado. Whipple, Parsons y Mullins aplicaron después esta técnica con éxito, pero también despertaron el interés por este proceder operatorio y la profesión les debe que se convirtiera en un método establecido y utilizado en muchos hospitales y clínicas, en vez de ser una proeza solo al alcance de los cirujanos intrépidos.^{18,19,22,23}

En 1926, Russell M. Wilder, que sería miembro del consejo editorial de Archives of Internal Medicine de 1932 a 1953 y un destacado médico e investigador, le preguntó a William James Mayo, fundador de la Clínica Mayo en Rochester junto con su hermano Charles Horace y otros 5 médicos, quienes operaron a un cirujano de 40 años que tenía frecuentes episodios de inconsciencia que se aliviaban con la ingesta de azúcar. Mayo realizó lo que se considera el primer caso publicado de resección de un tumor neuroendocrino pancreático. El tumor resultó ser un carcinoma de células de los islotes

con metástasis hepáticas, ganglionares y mesentéricas. Desafortunadamente, el paciente falleció un mes después de la intervención.¹⁶

El punto de inflexión para la cirugía pancreática se produjo en 1927, solo 5 años después del descubrimiento histórico de la insulina por Banting y Best cuando Wilder y sus colegas informaron del primer tumor pancreático secretor de insulina. Dos años después, el 15 de marzo de 1929, en Toronto, Roscoe R. Graham realizó la primera resección curativa exitosamente de un insulinoma por enucleación, en una mujer de 52 años, diagnosticada únicamente por los síntomas (episodios repetidos de hipoglucemia, convulsiones y coma) y por los hallazgos físicos del paciente, demostrando así la existencia de una neoplasia de páncreas diagnosticable susceptible de intervención quirúrgica, un tumor que había sido descrito clínicamente en 1902 por Nicholls.^{16,17}

Dr. Allen Whipple impulsor de la cirugía pancreática

Allen Oldfather Whipple, nacido en Irán de padres colonos, se graduó de Princeton en 1904 y del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia en 1908. Su formación como médico se desarrolló en el Hospital Roosevelt durante 2 años y regresando luego a Columbia para unirse al personal quirúrgico. Uno de los primeros mentores de Whipple en la facultad de Columbia fue Joseph Blake, quien lo describió como un cirujano experto. Whipple demostró un don especial para la cirugía, y fue el blanco de muchos de los elogios de Blake, ascendiendo rápidamente en los rangos académicos en Columbia, convirtiéndose en el presidente de cirugía en el Hospital Presbyterian en 1921 y ocupando entre 1930 a 1946 la Cátedra Valentine Mott en Cirugía.²⁶

En 1933, el profesor Whipple invitó a "Hap" Mullins, uno de sus residentes a ir al laboratorio de animales para trabajar en la técnica de resección pancreática. Mullins aceptó, y luego colaboró con el profesor en sus primeras 2 resecciones (en 2 etapas) de carcinoma ampular. Treinta horas después de la resección, el primer paciente murió, como resultado de la disolución de las suturas de catgut utilizadas en la anastomosis pancreática. Whipple estaba angustiado, pero Mullins, le comentó una interrogante muy importante, ¿Por qué no usa suturas de seda como las que usa con los insulinomas?,

gracias a esta observación tan atinada, la segunda y la tercera resección en 2 etapas fueron exitosas. Los pacientes vivieron 8 y 25 meses, respectivamente. Whipple y Mullins habían aprendido que el jugo pancreático disolvería las suturas de catgut. En una entrevista posterior realizada a La Sra. Mullins, comento que: "Aquí en New Hampshire hablamos de la operación Whipple-Mullins",²¹ en referencia a la relevante observación de un alumno que contribuyó a mejorar la vida de muchos pacientes, en una cirugía con un historial de muertes elevado.

En marzo de 1934, el Dr. Allen Oldfather Whipple resecó el cáncer ampular de una mujer en el Presbyterian Hospital de Nueva York. La reconstrucción se realizó con sutura catgut y se interrumpió inmediatamente, provocando la muerte en 48 horas. Cinco meses después, la operación se realizó con seda y el paciente sobrevivió. Los resultados de Whipple de sus primeros tres casos se informaron a la Asociación Estadounidense de Cirugía en su reunión de 1935.^{16,24}

Allen W. también realizó una resección radical del carcinoma de ampolla, mediante pancreaticoduodenectomía. El paciente era un hombre de raza negra de 49 años. El 25 de enero de 1935, como procedimiento principal, realizó una gastroyeyunostomía, colecistogastrostomía y ligadura del colédoco. El 7 de febrero, como segunda operación, se extrajo el duodeno y la cabeza del páncreas, y se cerró el muñón oral y anal del duodeno y el muñón pancreático residual suturando ambos. El paciente sobrevivió durante 24 o 28 meses y murió de metástasis hepática. Sin embargo, la pancreaticoduodenectomía se ha convertido desde entonces en un procedimiento estándar para el carcinoma de ampolla.²⁰

También se informa, en lo que apunta a ser otro caso, que en 1935 Whipple realizó, en el mismo hospital, en un paciente con ictericia por carcinoma ampular, resección parcial del páncreas en dos etapas. En una primera fase se realiza gastroenteroanastomosis y colecistogastrostomía para desviar la bilis, ya las 4 semanas se realiza resección duodenal, con preservación parcial del píloro (lo que conduciría a una reducción significativa de la incidencia de ulceración marginal), incisión en V de la cabeza pancreática y sutura del conducto. El paciente sobrevivió 9 meses y murió de colangitis

como resultado del reflujo del contenido gástrico a través de la colecistogastrostomía y se encontró que tenía estenosis de la anastomosis en la autopsia.^{16,22}

Un tercer caso, que en orden cronológico parece ser el primero se realizó en dos etapas resección radical del duodeno y cabeza del páncreas por cáncer ampular, sin embargo, murió dentro de las primeras 30 horas después de la operación debido a las consecuencias de la rotura anastomótica.²²

Dos factores obstaculizaron el progreso de la resección pancreatoduodenal durante 25 a 30 años. La primera era la creencia común de que las secreciones exocrinas pancreáticas en la luz del tracto intestinal eran fundamentales para la supervivencia, y la segunda era el uso común de la sutura catgut (que Whipple atribuye a la alta incidencia de sangrado posoperatorio, fístulas y peritonitis en los procedimientos sobre el conducto pancreático). Whipple creía que "el tripsinógeno activado digiere el intestino tan rápidamente que el sangrado y las fugas eran casi invariables".²⁴

El éxito de las resecciones pancreáticas para tumores neuroendocrinos renovó el interés en la cirugía pancreática, particularmente en el reconocido Cirujano en Jefe del Columbia Presbyterian Medical Center en Nueva York, Allen Oldfather Whipple. En ese momento, estaba luchando con el abordaje transduodenal para los cánceres periampulares y vio los éxitos de los tumores neuroendocrinos como una oportunidad para revivir técnicas de resección más radicales para "atacar el problema de la malignidad del páncreas y la región periampular". En 1935, publicó su histórico manuscrito, *Tratamiento del carcinoma de ampolla de Vater*, en el que presentó una técnica de dos etapas para la resección radical de cánceres periampulares que consiste en colecistogastrostomía y gastroyeyunostomía de asa posterior seguida de duodenectomía parcial, resección parcial del páncreas. cabeza, y oclusión del muñón pancreático. Poco después, revisó la primera etapa a una colecistoyeyunostomía en Y de Roux (y más tarde una coledocoyeyunostomía) después de que se hizo evidente que el reflujo del contenido gástrico ácido a través de la colecistogastrostomía resultó en colangitis por el reflujo del contenido gástrico y estenosis anastomótica, como en segundo paciente.^{17,22}

La operación informada por Whipple en 1935 consistió en la resección de la segunda y tercera porciones del duodeno, junto con una cuña de tejido pancreático circundante. El tumor, la primera y cuarta porciones del duodeno permanecieron invertidas y cerradas. Se ligó el colédoco, tras colecistogastrostomía previa, y se cosió el borde seccionado del páncreas. Es de destacar que este procedimiento inicial no incluyó anastomosis pancreaticoentérica y no incluyó resección gástrica, preservando así el píloro. Como Whipple informó más adelante en sus recuerdos, había elegido la derivación biliar a través del estómago y no la coledocoduodenostomía habitual, debido a una experiencia difícil y desastrosa en un paciente anterior en el que intentó una resección en manga de la ampolla y el duodeno. Este paciente tenía una anastomosis coledocoduodenal previa, lo que dificultaba indebidamente la resección del manguito. Curiosamente, los dos primeros pacientes de Whipple desarrollaron colangitis, que atribuyó al reflujo del contenido gástrico a través de la colecistogastrostomía. Como resultado, modificó la primera etapa a una colecistoyeyunostomía de Roux-Y.²⁴

Dos años más tarde, Alexander Brunschwig hizo el 8 de enero de 1937, en el Hospital Universitario de Chicago, una resección anatómica con escisión total de la cabeza del páncreas a la derecha de la vena mesentérica superior en un paciente masculino blanco de 69 años. La intervención se realizó en 2 etapas y se conservó el píloro, convirtiéndose en el primero en aplicar con éxito el procedimiento en el adenocarcinoma ductal pancreático.^{16,17,18,20,23}

La laparotomía se realizó después de la raquianestesia, debido a que la cabeza firme del páncreas se movía sobre los tejidos subyacentes, se decidió intentar la resección del mismo mediante dos operaciones del escenario basado en los principios de Whipple. Como primera etapa se realizó gastroenterostomía posterior, colecistoyeyunostomía con asa yeyunal levantada retrocólicamente y enteroenterostomía (anastomosis de Braun) entre asa yeyunal. La segunda etapa tuvo lugar el 11 de febrero de 1937, 34 días después de la primera etapa. Se reabrió el abdomen con el paciente bajo anestesia con etileno. Como no hubo metástasis, se dividió el estómago por el esfínter pilórico, se seccionó el colédoco y se ligó doblemente el extremo superior. La recuperación de la segunda etapa fue inmediata, sin incidentes.

El pequeño drenaje se retiró al quinto día. Una pequeña cantidad de líquido seroso transparente salió del sitio de drenaje y el día 14 se volvió de apariencia biliar y aumentó en cantidad, pero a partir del día 44, el líquido disminuyó y cambió de un carácter biliar a una secreción mucoide blanquecina. El 30 de abril de 1937, el paciente entró en coma y murió. Los principales hallazgos de la necropsia fueron carcinomatosis del peritoneo con ascitis, múltiples metástasis grandes en todo el hígado y una pequeña fístula que sale del muñón duodenal invertido. Según el informe de Brunshwig, la duodenopancreatectomía se ha utilizado generalmente como procedimiento quirúrgico para el tratamiento del carcinoma periampular. Whipple había enfatizado previamente la importancia de un procedimiento por etapas para minimizar el riesgo de hemorragia por obstrucción biliar prolongada.

Debido a que la coagulopatía resultante de la falta de absorción de vitamina K secundaria a ictericia obstructiva, que requería la re-canalización de la bilis hacia el intestino antes de una operación de la magnitud de una pancreatoduodenectomía, el procedimiento desarrollado por el doctor Whipple se planificaba para dos etapas; Mientras tanto, en 1912, otros intentos de dos respetables cirujanos, Upcott y Deaver, pretendían mediante la inyección subcutánea preoperatoria de suero de donantes sanos (incluso de animales) minimizar la coagulopatía,²¹ un esfuerzo que anda cambiado.

Con el advenimiento de la terapia con vitamina K en 1940, Whipple y otros, incluidos Brunshwig en Chicago y Trimble en Baltimore, consideraron realizar el procedimiento de una sola vez. ^{6,8}Todo justificado porque cuando la vitamina K se combina con sales biliares, revirtió eficazmente la coagulopatía causada por la obstrucción biliar prolongada. Esto, junto con la mayor disponibilidad de transfusiones de sangre intraoperatorias, obvió la necesidad de estadificar la operación y el procedimiento de una etapa se convirtió en la operación de elección en la mayoría de los pacientes. ^{17,22,24}

Sin embargo otro acontecimiento histórico, marco el inicio factivo de la realización en una sola etapa de este procedimiento tan arriesgado. En 1940, durante la visita de un grupo de cirujanos europeos, contacto al doctor Whipple para preguntar si podían verlo realizar una resección gástrica, estando él de acuerdo. Programó el caso de un paciente con diagnóstico preoperatorio de cáncer en el antro gástrico.

En la laparotomía, la palpación confirmó la presencia del tumor. Por lo tanto, el estómago fue seccionado en su porción media, según el procedimiento estandar de la época. Solo entonces se reconoció que el tumor estaba en la cabeza del páncreas, y no en el estómago. Con la "flor y nata de los cirujanos europeos" mirando por encima del hombro, tuvo que tomar decisiones en el acto; Whipple procedió a una resección de la cabeza del páncreas en una etapa, que incluía gastrectomía distal y resección de todo el duodeno. Se ligó el conducto pancreático seccionado, ya que la reanastomosis todavía era "demasiado peligrosa". Afortunadamente, el tumor resultó ser un glucagonoma maligno. El paciente sobrevivió durante 9 años. Mientras tanto, al informar sobre el procedimiento 5 años después de la operación, Whipple recomendó su práctica actual de reimplante del conducto. Esto se conocería, en adelante, como la "operación Whipple", no las operaciones de 1934-1935.²¹

Otras publicaciones, difieren del moento y el marco, refieirendo que Whipple realizó su primer procedimiento en un tiempo de manera fortuita, el 6 de marzo de 1940, mientras exploraba a una mujer de 33 años que sufría de dolor abdominal superior y pérdida de peso en la que sospechaba un canal pilórico ulcerado, sin embargo, descubrió que estaba lidiando con un tumor pancreático. Realizó una resección en un tiempo con gastrectomía distal y colangioduodenostomía en un procedimiento muy similar a la pancreatoduodenectomía actual. Whipple aún no lo ha considerado un procedimiento seguro contra la anastomosis pancreática. La lesión era un carcinoma de islotes no funcional y la paciente sobrevivió 8 años.^{23,24}

Otra versión algo diferente afirma que Whipple realizó la primera duodenopancreatodenectomía con resección del páncreas en una sola vez ya que el paciente no presentaba ictericia. El diagnóstico preoperatorio fue carcinoma de antro, pero la pieza quirúrgica reveló que se trataba de un carcinoma de cabeza pancreática. La intervención consistió en gastrectomía parcial, duodenectomía total, extirpación de la cabeza y parte del cuerpo pancreático, gastroenterostomía anterior terminolateral y coledocoenteroanastomosis. A partir de este momento, esta intervención se conoce como la "operación Whipple".¹⁶

Una tercera fuente explica que Whipple realizó la primera pancreaticoduodenectomía en una etapa con éxito como un procedimiento no planificado pero magistralmente improvisado en un paciente que se cree que tenía cáncer gástrico. Después de cortar la parte media del estómago, Whipple se sintió "conmocionado y disgustado" al descubrir que el tumor estaba ubicado en la cabeza del páncreas. Sin embargo, debido a que el paciente no tenía ictericia, se sintió cómodo al proceder con una conversión improvisada a una pancreatectomía de una etapa. Para lograr esto, extendió la resección en bloque habitual para incluir el estómago distal, todo el duodeno y la cabeza pancreática, seguida de gastroyeyunostomía en asa y coledocoyeyunostomía. El paciente se recuperó sin problemas y, aunque la patología reveló un carcinoma de células de los islotes no funcionante, vivió 9 años más antes de sucumbir a la enfermedad metastásica.¹⁷

Al informar el seguimiento de 5 años de este paciente en 1945, Whipple señaló que había realizado 19 resecciones en una etapa, con una tasa de mortalidad del 31%, así como ocho resecciones en dos etapas con una tasa de mortalidad del 38%. En este momento, condenó la resección en dos etapas y abogó no solo por una resección en una etapa, sino también por la implantación del conducto pancreático en el yeyuno.²³

A lo largo de su vida, Whipple realizó 37 pancreatoduodenectomías, 30 por carcinoma y 7 por pancreatitis crónica: marcó el inicio de la técnica moderna de resección de la cabeza pancreática y es considerado el padre de la cirugía pancreática.¹⁶

Más tarde ese año, Verne Hunt en Los Ángeles y Ridgway Trimble en Baltimore también realizaron de forma independiente pancreatoduodenectomías de una etapa con éxito, sin embargo, en el caso de la primera se sabe que el diagnóstico fue cáncer en la ampolla de Vater y el segundo agregó una gastrectomía distal para evitar que el muñón duodenal salga por estallido.^{17,18,22}

Tres años más tarde, 1938, Whipple hacía otra contribución colosal a la comunidad médica internacional en su artículo histórico, aunque menos conocido: '*La terapia quirúrgica del hiperinsulinismo*', en respuesta a la tendencia creciente de realizar pancreatectomías a los pacientes con sospecha de hiperinsulinismo. Desafortunadamente, muchos de estos no parecieron tener resultados tan satisfactorios

y ni siquiera se identificaron lesiones pancreáticas. Whipple destacó la importancia de reconocer correctamente a los pacientes con hiperinsulismo verdadero entre las muchas presentaciones hipoglucémicas. A través de una revisión cuidadosa del número limitado de casos publicados, identificó su tríada de características esenciales que unificaron aquellas en las que se encontraron tumores de células de los islotes. Desde entonces, se han logrado mejoras tanto en la comprensión de la hipoglucemia como, quizás más importante, en la disponibilidad de pruebas de diagnóstico e imágenes. Por tanto, cumplir con los criterios planteados por la tríada de Whipple ya no es suficiente para justificar la laparotomía exploratoria y la pancreatectomía parcial. Sin embargo, los cirujanos y endocrinólogos de todo el mundo todavía enseñan y utilizan las características clínicas descritas por Whipple.²⁷

En 1942, Whipple también había incorporado el término pancreaticoyeyunostomía lateral utilizando una técnica de conducto a mucosa. Más tarde, Whipple describió su procedimiento así: "(I) Al menos dos días de terapia con vitamina K y sales biliares; (II) Se extirparon en masa la mitad distal del estómago, todo el duodeno, la porción terminal del conducto común y la cabeza del páncreas; (III) una rama vertical del yeyuno, comenzando en la unión duodenoyeyunal, se elevó a través de un desgarró en el mesocolon, detrás del colon, con las siguientes anastomosis en secuencia: (i) una coledocoyeyunostomía, término terminal; (ii) una anastomosis entre el conducto pancreático y la pared del yeyuno que abre el tamaño del conducto pancreático, seguida de un clavo del muñón pancreático resecado a la pared del yeyuno; (iii) una gastroyeyunostomía del extremo lateral. Se utilizó un sumidero de drenaje en el lecho duodenal. La técnica de la seda se utilizó en todas partes.¹⁷

Desde Whipple hasta la era actual

En la década de 1940, Oscar T. Clagett (1908-1990) realizó una pancreatectomía total para el manejo del dolor en la pancreatitis crónica. Él y John M. Waugh realizaron la que se considera la primera anastomosis pancreatogástrica después de una duodenopancreatectomía cefálica en la Clínica Mayo de Rochester en 1944. Dos años después publicaron su experiencia sobre 30 casos operados con esta técnica. Con él se logró un menor riesgo de fístula, probablemente debido a la inactivación de las

enzimas pancreáticas por el ácido gástrico. Desde entonces, se han publicado varias series con diferentes pequeñas modificaciones de la técnica inicial.¹⁶

También en 1944, Kenneth Watson publicó un caso de carcinoma de la ampolla de Vater en una mujer de 43 años que se resolvió mediante pancreaticoduodenectomía con preservación del píloro. Consistió en una resección similar al procedimiento de Whipple original en dos etapas con reconstrucción mediante duodenoyeyunostomía terminal en lugar de gastroyeyunostomía en asa.^{16, 17, 18}

Fallis y Szilagyi realizaron con éxito una pancreatectomía total satisfactoria por carcinoma de cabeza de páncreas en 1944, situandolo otras fuentes en 1948. El paciente, un hombre de 44 años, murió 14 meses después de un cáncer recurrente. Poco después de la experiencia de la duodenopancreatectomía para el carcinoma periampular, los cirujanos reconocieron que los resultados quirúrgicos del carcinoma de cabeza de páncreas eran invariablemente peores que los del carcinoma de duodeno, conducto biliar o ampolla.^{20,23}

En 1947, Richard B. Cattell ideó la pancreatoyeyunostomía con cánula de tubo en T lateral para pacientes con cáncer de páncreas irresecable.¹⁶ Elison y Welty, 1948 resecaron los dos tercios distales del páncreas.¹⁸

En 1948 John R. Paxton y J. Howard Payne, luego de revisar 307 casos de pancreatitis, enfatizaron la pobre supervivencia luego de una cirugía temprana, razón por la cual la intervención se consideró innecesaria y dañina. A partir de la década de 1960, dados los malos resultados del tratamiento médico, los cirujanos reconsideraron sus procedimientos y volvieron a indicar la cirugía en las etapas iniciales de la enfermedad. Sin embargo, persistieron altas tasas de mortalidad, por lo que se siguieron ensayando tratamientos farmacológicos y una serie de estudios prospectivos realizados en la década de los 80 demostraron que el tratamiento conservador en pacientes con necrosis estéril podía ser mejor que la cirugía y que si se retrasaba la intervención se obtenían mejores resultados obtenido, lo que nuevamente cambió la estrategia terapéutica. En los casos de necrosis infectada, se propuso realizar desbridamientos, secuestrectomías, lavados (continuos o intermitentes) y lo que se denominó empaque abierto. El abordaje puede ser abdominal o translumbar.¹⁶

El citado William P. Longmire realizó, en 1951, una pancreatocoyeyunostomía término-terminal, popularizada 3 años después por Merlin DuVal para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica recurrente. Sin embargo, esta intervención solo demostró ser efectiva cuando había una estenosis única en el conducto de Wirsung, lo que ocurre raramente.¹⁶

Barret y Bowers, en 1956, describieron una pancreatocoyeyunostomía distal casi total.⁵ Por este motivo, Charles B. Puestow y William T. Gillesby, cirujanos del Hines Veterans Hospital de Illinois, publicaron en 1958 su experiencia sobre los resultados de una nueva técnica quirúrgica que realizaron para el tratamiento del dolor en 21 pacientes con pancreatitis. Recurrencia alcohólica crónica con dilatación en cadena de los lagos del conducto pancreático, lo que permitió drenarlo por completo al intestino. Propusieron realizar una pancreatocoyeyunostomía longitudinal con anastomosis de lado a lado, y así lograron un mejor resultado. La técnica consiste en la apertura longitudinal del conducto de Wirsung en su cara anterior, sobre la cual se sutura un bucle yeyunal disfuncional y abierto longitudinalmente. Se agregan la resección de la cola pancreática y la esplenectomía.¹⁶

Philip F. Partington y Robert EL Rochelle, mientras trabajaban en el Hospital de Veteranos de Cleveland en Ohio, publicaron en 1960 los resultados de una técnica quirúrgica modificada de la descrita por Puestow-Gillesby 2 años antes. Esta intervención evitó la esplenectomía y la resección de la cola pancreática. Realizaron una pancreatocoyeyunostomía de lado a lado (apertura longitudinal del canal de Wirsung hasta 1cm del margen duodenal y la posterior anastomosis de lado a lado a un asa de yeyuno en Y de Roux disfuncional).¹⁶

Fry and Child en 1965 y 1969 registraron sus resultados con el uso de la pancreatocoyeyunostomía distal al 95%. En los Estados Unidos de América, durante las décadas de 1960 y 1970, fue la técnica más utilizada. Este tipo de operación se abandonó, a gran escala, cuando fue posible determinar el calibre del conducto pancreático mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ecografía y tomografía computarizada para posibilitar la pancreatocoyeyunostomía en pacientes con pancreatitis crónica.¹⁸

El "procedimiento de Whipple" siguió siendo la técnica de resección estándar para los cánceres que afectan la cabeza del páncreas hasta que Traverso y Longmire reintrodujeron el concepto de preservación pilórica en 1978 para reducir la incidencia del síndrome posgastrectomía y ulceración marginal. Para la duodenopancreatectomía con preservación del píloro de Traverso y Longmire, que utilizó una duodenoyeyunostomía terminolateral, que luego ganó popularidad debido a su procedimiento simplificado, tiempos quirúrgicos reducidos y la percepción de que reducía las complicaciones relacionadas con la gastrectomía al preservar el mecanismo del estómago y el esfínter pilórico con mejor tolerancia a la alimentación con esta técnica, lo cual no se consigue cuando el 30% del estómago está seco. Alternativamente, muchos creían que una resección y linfadenectomía más limitadas corrían el riesgo de dejar enfermedad microscópica y que un esfínter intacto aumentaba la incidencia de vaciamiento gástrico retrasado.^{16,17,18,23}

Albert Cuschieri de la Universidad de Dundee publicó un artículo en 1978 que describe el papel de la laparoscopia en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de páncreas.¹⁶

En 1979 Stephen G. Gerzof del Boston Veterans Hospital hizo un importante avance al demostrar la utilidad del drenaje de abscesos abdominales mediante ecografía o tomografía computarizada y en 1987 al introducir el uso de punción por aspiración guiada mediante estas técnicas, con el consiguiente cultivo de tejidos y colecciones peripancreáticas, lo que permitió un diagnóstico precoz de la infección.¹⁶

En 1980 Hans Beger, profesor de cirugía en el Hospital Universitario de Ulm (Alemania), describió la técnica que lleva su nombre y que consiste en la resección de la cabeza pancreática con preservación duodenal, evitando así la anastomosis biliar, reduciendo la agresividad quirúrgica y las complicaciones son evitado. Se utiliza en el tratamiento de la pancreatitis crónica.¹⁶

En un estudio retrospectivo observacional publicado en 1982, que describe una muestra de 179 pacientes sometidos a resecciones pancreáticas entre 1940-1978 atendidos en el Servicio de Cirugía del Presbyterian Hospital de Nueva York. Sesenta y cuatro pancreatectomías totales, 102 pancreaticoduodenectomías de Whipple, y 13

pancreatectomías distales (cuerpo y cola) componían el grupo de estudio. La complicación más frecuente en las pancreatectomías totales fue la sepsis intraabdominal con 7 casos de los que fallecieron 6, mientras que la fístula pancreática continuaba siendo la complicación más común en la pancreatoduodenectomía de Whipple con 9 pacientes, sin embargo, sólo falleció un paciente, la pancreatectomía distal por su parte solo reportó 4 casos complicados y 2 fallecidos.²⁸

En 1984 se introdujo la técnica de resección local de la cabeza del páncreas con preservación del duodeno. Warren, en este mismo año, realizó la resección de la cabeza del páncreas, preserva el duodeno, y el corte y denervación del cuerpo y la cola del páncreas.¹⁸

Charles Frederick Frey realizó y publicó, en 1987, cuando era cirujano en Sacramento (California), la técnica quirúrgica que lleva su nombre para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica. Consiste en una resección focal de la cabeza pancreática asociada a una pancreatoyeyunostomía longitudinal del cuerpo y la cola.¹⁶

En 1988, Andrew L. Warshaw, del Hospital General de Massachusetts en Boston, describió una nueva técnica, que lleva su mismo nombre, que consiste en una pancreatectomía distal con conservación del bazo. En él se separa el páncreas del bazo y se realiza una transacción de la arteria y vena esplénicas al final del páncreas para que el bazo se alimente a través de los vasos cortos gástrico y gastroepiploico izquierdo. Esta técnica es rápida y segura y aplicable tanto en pancreatitis y tumores como en traumatismos.¹⁶

M. Cremer del Hòpital Erasme de Bruselas publicó en 1989 su experiencia en el drenaje de pseudoquistes mediante punción endoscópica y colocación de stents a través de la pared posterior gástrica o duodenal. Posteriormente, H. Grimm del Hospital Universitario de Hamburgo demostró la utilidad de la ecografía endoscópica para localizar el mejor sitio de punción en pseudoquistes cercanos a la pared gástrica o duodenal y prácticamente eliminar el riesgo de sangrado en el momento de la punción. Años antes, S. Hancke et al. habían demostrado, en Copenhague, la utilidad del

drenaje externo guiado por ultrasonido y E. van Sonnenberg et al., en San Diego, el guiado por tomografía computarizada.¹⁶

Beger, 1990, realiza una resección local de la cabeza, preserva el duodeno y utiliza dos anastomosis en Y de Roux, una para el resto de la cabeza y otra para el páncreas distal. Frey, 1991, realiza una resección local de la cabeza del páncreas, preserva el duodeno y realiza una pancreaticoyeyunostomía lateral-lateral en Y de Roux en continuidad con el resto de la cabeza, el cuerpo y la cola.¹⁷

En 1994, Constantine T. Frantzides de la Universidad Rush de Chicago planteó la posibilidad de un abordaje laparoscópico para drenar los pseudoquistes al realizar una pancreaticocistoyeyunostomía utilizando esta técnica: de esta forma, se redujo gran parte de la agresividad quirúrgica.¹⁶

La primera resección anatómica laparoscópica fue una pancreatoduodenectomía realizada en 1994 por Gagner y Pomp por pancreatitis crónica.¹⁷ En 1995, Katsumi Amikura en Sacramento (EE. UU.) Realizó la primera enucleación laparoscópica de un tumor de islote pancreático productor de hormona adrenocorticotrópica.¹⁶

Una vez más, Albert Cuschieri presentó en 1996 la primera serie de 5 pacientes con pancreatitis crónica con dolor médicamente intratable que se habían sometido a una pancreatectomía distal al 70% con esplenectomía por vía laparoscópica. Ese mismo año, Luigi A. Sussman publicó el primer caso de pancreatectomía distal laparoscópica en un caso de insulinooma en el Hospital Waikato en Hamilton. Dos años antes, Michel Gagner, en el Hôtel-Dieu de Montreal, había realizado la primera pancreatoduodenectomía laparoscópica en un caso de pancreatitis crónica asociada a páncreas divisum.¹⁶

En 2008 Laureano Fernández-Cruz publicó un estudio, realizado en el Hospital Clínic de Barcelona, en el que aleatorizó a 108 pacientes con diferentes lesiones benignas o malignas de la cabeza pancreática y región periampular y realizó pancreaticoduodenectomía cefálica con preservación pilórica en todos los en ellos, pero en un grupo la anastomosis se realizó mediante pancreaticogastrostomía a la que se añadió partición gástrica y en otro grupo, pancreaticoyeyunostomía terminolateral.

Fernández-Cruz observó que el primer grupo tuvo cierta reducción de complicaciones posoperatorias y fístulas.¹⁶

Es importante señalar que una encuesta de Lovaina encontró que 1842 cirugías de Whipple realizadas entre 2000 y 2004 ocurrieron en 126 hospitales en Bélgica, donde se evidenció que la mortalidad quirúrgica se correlacionó significativamente con la práctica y la falta de ella entre los profesionales, lo cual ha revitalizado una tendencia que aboga por la necesidad de centralización en este tipo de cirugía, con tantas variaciones y una buena dosis de complejidad.²⁹

Consideraciones actuales:

Si el cáncer se detecta en una etapa inicial, cuando la extirpación quirúrgica del tumor es posible, la tasa de supervivencia a 5 años es del 39%. Alrededor de 11% de las personas reciben el diagnóstico en este estadio³⁰. Solo aproximadamente el 20 % de los pacientes con cáncer de páncreas pueden realizarse una cirugía dado que la mayoría de los tipos de cáncer de páncreas se diagnostican por primera vez cuando la enfermedad ya se ha diseminado.

Para la cirugía se recomienda cuando no existe una claridad de la diseminación tumoral por otros órganos o partes de la cavidad abdominal iniciar con una Laparoscopia, si este es el caso, por lo general no se recomienda practicar la cirugía para extirpar el tumor primario. Se usan diferentes tipos de cirugía, según en qué parte del páncreas esté ubicado el tumor. Si el cáncer se encuentra solo en la cabeza del páncreas, el cirujano puede llevar a cabo el procedimiento de Whipple, dicho procedimiento debe ser realizado por un cirujano de cáncer de páncreas con experiencia. Si el cáncer está situado en la cola del páncreas, la cirugía habitual es la pancreatectomía distal. Y si el cáncer se ha diseminado por todo el páncreas u ocupa muchas áreas de este órgano, quizás sea necesaria una pancreatectomía total, en la misma además del páncreas se extirpa, parte del intestino delgado, una porción del estómago, el conducto colédoco, la vesícula biliar y el bazo.³¹

Aproximadamente entre el 10 y el 30 por ciento de estos pacientes presentan una enfermedad en la que la resección puede considerarse una terapia adecuada. Las tasas de supervivencia del cáncer de páncreas son bajas porque es un cáncer bastante

agresivo y de rápido crecimiento. Los pacientes que no tienen tejido canceroso después de la resección (R0) tienen una mejor supervivencia en comparación con los pacientes con cantidades microscópicas (R1) o macroscópicas (R2) de tejido canceroso que quedan después de la resección. Los pacientes se benefician de la cirugía incluso en casos extremadamente difíciles que terminan con una resección de margen positivo, la supervivencia mejora cuando los pacientes reciben terapia multimodal, quimioterapia antes y / o después de la resección.³²

Por otro lado es bastante sorprendente una encuesta que examina el porcentaje de carcinomas de páncreas tempranos no operados en los EE. UU., donde de la Base de datos nacional sobre el cáncer, se constató un total de 9.559 pacientes con tumores de páncreas en estadio I potencialmente resecables entre 1995 y 2004, de los cuales el 71,4% no fue operado, lo que corresponde a cerca de 7.000 pacientes. La intervención estuvo contraindicada en el 6,4% debido a diversas comorbilidades, otro 4,2% no se sometió a cirugía, el 9,1% fue dado de alta por edad avanzada, pero al 38,2% (3644 pacientes) simplemente no se le ofreció la resección, cabe señalar que en este grupo incluía estaban incluidos con mayor frecuencia pacientes negros, con ingresos o educación más bajos o cubiertos por Medicare o Medicaid. Esto vislumbra una realidad marcada por grandes inequidades en el acceso a salud, en países con servicios de salud comercializados.²⁹

El estudio de la relación con el sistema inmune, está actualmente en auge. En estudios se ha podido observar como factores inmunosupresores, en especial la transfusión, pueden tener un efecto negativo en supervivencia, dicho estudio retrospectivo desarrollado por el Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering, denominado Brennan y Fong, compara, por supuesto, retrospectivamente, la supervivencia de 140 pacientes con pancreatoduodenectomía transfundidos y 154 no transfundidos, observándose una diferencia (18 vs 24 meses) fue significativa a favor de los pacientes no transfundidos, lo cual sugiere un efecto perjudicial de la transfusión como factor inmunosupresor, a pesar también es un hecho que la edad, la bilirrubina sérica preoperatoria y los niveles de hemoglobina de los pacientes transfundidos se

correlacionaron con la necesidad de transfusión, lo cual pudiera mediatizar el dato, a pesar de que la diferencia es relevante.²⁹

Estudios actuales apuntan a que los tratamientos novedosos en el marco de la cirugía podrían tender además un efecto positivo. Terapias locales que vulneran el estroma del tumor, factor que contribuye a su mal pronóstico por la protección física que le brinda al funcionar como escudo impenetrable para la quimioterapia o la inmunoterapia, se han evaluado con resultados motivadores, así lo refleja un estudio del Instituto de Investigación Valle de Hebrón (VHIR) en Cataluña, Reino de España, el único estudio multicéntrico aleatorizado a nivel mundial sobre una nueva técnica, que consiste en la introducción de una aguja directamente en el tumor y que permite abrasar y destruir las células tumorales mediante calor, con temperaturas de hasta 80 grados directamente en la zona tumoral, lo cual permite abrasar literalmente el tumor causando la muerte celular y facilitar la exposición de componentes tumorales a las células inmunológicas.³³ Esto ha abierto un capítulo nuevo a la historia del desarrollo de la cirugía pancreática.

Conclusiones

La concepción referente a la necesidad de remoción de los canceres, como vía efectiva para su tratamiento, fue un factor clave como impulsor del desarrollo de métodos quirúrgicos complejos, a diferencia de otras entidades, los cuales distinguieron una cirugía pancreática consolidada, a diferencia de los métodos más simples y limitados que le precedieron para el drenaje de quistes.

Distinguieron al desarrollo de esta cirugía la escasa tasa de éxitos terapéutico y una elevada mortalidad a corto y mediano plazo, asociado a procedimientos más enfocados en la resolución de las complicaciones visibles del desarrollo, principalmente de tumores, que a la solución de la propia enfermedad.

Figuras como Trendelenburg, Whipple y Brunschwig, marcaron un antes y el después en la cirugía pancreática, con trascendentales aportes técnicos y metodológicos, con significado y relevancia aún en la actualidad, marcada por el hecho de ser el abordaje quirúrgico, de las pancreatopatías, una estrategia que continúa siendo insuficiente frente a la alta mortalidad de estas enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. Piriz Momblant Á. Páncreas: técnicas quirúrgicas. La Habana: Ciencias Médicas; 2010.
2. Salvador Navarro. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas. Gastrohep [en línea]. 2014 [citado: 5 dic 2020]; 37(9): 527-34. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-breve-historia-anatomia-fisiologia-una-S021057051400199X>
3. Chávez Rossell M. Historia del Páncreas y de la evolución de los conceptos y la clasificación de Pancreatitis. Rev. gastroenterol. Perú [en línea]. 2002 [citado: 5 dic 2020]; 22(3) Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292002000300008&lang=es
4. Gazzaniga GM, Cappato S. The History of Pancreatic Surgery. En: Surgical Treatment of Pancreatic Diseases. Updates in Surgery. Milano: Springer, 2009. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-88-470-0856-4_1
5. Tsuchiya R, Fujisawa N. Historical survey of carcinoma of pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg. Res [en línea] 1999 [citado: 9 may 2021]; 6: 165-70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1007/s00534005010010>
6. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future Chin J Cancer Res [en línea] 2015 [citado: 9 may 2021]; 27 (4): 332-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4560737/pdf/cjcr-27-04-332.pdf> 11
7. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C., Williamsson C, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. Future Oncology [en línea] 2016 [citado: 9 may 2021]; 12(16), 1929–46. <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2016-0010?src=recsys>

8. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. [en línea] [Actualizado: Diciembre 2020; citado: 9 may 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
9. Smyth E, Cunningham D. Cáncer pancreático. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison: principios de medicina interna. 19ª ed; 2015: vol. 2 p.554-7
10. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 May 19.
11. Servicio de noticias en salud Al Día [sede Web]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; c1999-2021 [actualizado 6 de febrero de 2018; acceso 8 de julio de 2021]. El gen 'SAA1' abre una posible vía terapéutica en cáncer de páncreas; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: <https://boletinaldia.sld.cu/aldia/?s=El+gen+%E2%80%98SAA1%E2%80%B2+abre+una+posible+v%C3%ADa+terap%C3%A9utica+en+c%C3%A1ncer+de+p%C3%A1ncreas>
12. Esther Molina-Montes E. et al. Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses. *Gut*, 2020).
13. Servicio de noticias en salud Al Día [sede Web]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; c1999-2021 [actualizado 3 de noviembre de 2010; acceso 8 de julio de 2021]. El cáncer de páncreas puede permanecer asintomático durante décadas; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <https://boletinaldia.sld.cu/aldia/2010/11/03/el-cancer-de-pancreas-puede-permanecer-asintomatico-durante-decadas/>
14. Cancer.Net. [sede web]. Washington: American Society of Clinical Oncology; 2021 [actualizado mayo del 2018; acceso 12 de junio de 2021]. Cáncer de páncreas: Últimas investigaciones. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-p%C3%A1ncreas/%C3%BAltimas-investigaciones>

15. BarnaClínic+ [sede web]. Barcelona: Grupo Hospital Clínic; 2021[actualizado 16 de abril del 2017; acceso 12 de junio de 2021]. Diagnóstico precoz del cáncer de páncreas ¿cómo?. Disponible en: <https://www.barnaclinic.com/blog/cirugia-del-pancreas/diagnostico-precoz-del-cancer-pancreas/>
16. Salvador Navarro. El arte de la cirugía pancreática. Pasado, presente y futuro. Gastrohep [en línea]. 2017 [citado: 5 dic 2020]; 40(9). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-el-arte-cirugia-pancreatica-pasado-S0210570517301024>
17. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. Chin J Cancer Res [en línea] 2015 [citado: 9 may 2021]; 27 (4): 332-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4560737/pdf/cjcr-27-04-332.pdf>
18. Piriz Momblant Á. Páncreas: técnicas quirúrgicas. La Habana: Ciencias Médicas; 2010.
19. Heywood G, Vezeridis MP, Wanebo HJ. Surgical therapy of pancreatic cancer. Front Biosci [en línea] 1998 Nov 1 [citado: 9 jul 2021]; 3: 175-80. Disponible en: <https://www.fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/a374>
20. Tsuchiya R, Fujisawa N. Historical survey of carcinoma of pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg. Res [en línea] 1999 [citado: 9 may 2021]; 6: 165-70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1007/s005340050100>
21. Howard, J. M. (2007). History of pancreatic head resection—the evaluation of surgical technique. The American Journal of Surgery, 194(4), S6–S10. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.05.029.
22. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. HPB (Oxford) [en línea] 2011 Jun [citado: 9 jul 2021]; 13(6): 377-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103093/>

23. Howard JM. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg* [en línea] 1999 Sep [citado: 9 jul 2021]; 23(9): 901-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10449818/>
24. Peters JH, Carey LC. Historical Review of Pancreaticoduodenectomy. *T Amer J Surg* [en línea] 1991 [citado: 5 dic 2020]; 161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1990875/>
25. Trede M, Saeger HD, Schwall G, Rumstadt B. Resection of pancreatic cancer--surgical achievements. *Langenbecks Arch Surg* [en línea] 1998 Apr [citado: 5 dic 2020]; 383(2): 121-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9641884/>
26. Howard JM. History of pancreatic head resection—the evaluation of surgical technique. *The American Journal of Surgery* [en línea] 1998 [citado: 9 jul 2021]; 194(4), S6–S10. Disponible en: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(07\)00415-1/pdf](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(07)00415-1/pdf)
27. Brown LR. Whipple's triad: the often-overshadowed legacy of Allen Oldfather Whipple. *Br J Surg* 2021 [en línea] Mar 12 [citado: 9 jul 2021]; 108(2): e76. Disponible en: <https://academic.oup.com/bjs/article/108/2/e76/6050080>
28. Herter FP, Cooperman AM, Ahlborn TN, Antinori C. Surgical experience with pancreatic and periampullary cancer. *Ann Surg* [en línea] 1982 Mar [citado: 9 jul 2021]; 195(3):274-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352631/>
29. Oláh A. A pancreas sebészete [Surgery of the pancreas]. *Magy Seb* [en línea] 2008 Dec [citado: 9 jul 2021]; 61(6):381-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073494/>
30. Cancer.Net. [sede web]. Washington: American Society of Clinical Oncology; 2021[actualizado febrero del 2021; acceso 12 de junio de 2021]. Cáncer de páncreas: Estadísticas. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-p%C3%A1ncreas/estad%C3%ADsticas>

31. Cancer.Net. [sede web]. Washington: American Society of Clinical Oncology; 2021[actualizado mayo del 2018; acceso 12 de junio de 2021]. Cáncer de páncreas: Tipos de tratamiento. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pancreas/tipos-de-tratamiento>
32. Arrington AK, Hsu Ch.H., Schaefer KL., O'Grady CL., Khreiss M., Taylor S. Riall TS.: Survival After Margin-Positive Resection in the Era of Modern Chemotherapy for Pancreatic Cancer: Do Patients Still Benefit?, Journal of the American College of Surgeons, 2021, ISSN 1072-7515, <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.020>
33. Servicio de noticias en salud Al Día [sede Web]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; c1999-2021 [actualizado 15 de diciembre del 2018; acceso 8 de julio de 2021]. La radiofrecuencia intraoperatoria ofrece una opción terapéutica en el cáncer de páncreas de peor pronóstico; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <https://boletinaldia.sld.cu/aldia/2018/12/15/la-radiofrecuencia-intraoperatoria-ofrece-una-opcion-terapeutica-en-el-cancer-de-pancreas-de-peor-pronostico/>