



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Pasireotide: su uso en la fístula pancreática postoperatoria

Ciclo de Metodología Científica II-2021 - Grupo 7

Autores: Daiana Micaela Machado Suarez¹, Maria Sofia Mesa Pereyra¹, Constanza Narbondo Hernandez¹, Débora Geovana Pirez Castaño¹, Julieta Rodriguez Caceres¹, Florencia Natali Sosa Goñi¹, Prof. Adj. Dra. Patricia López Penza².

¹ Ciclo de Metodología Científica II-2021, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

² Clínica Quirúrgica 3, Hospital Maciel, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Indice

Resumen.....	3
Abstract	4
Introducción.....	5
Objetivos	9
Metodología.....	9
Resultados	10
<i>Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación y cribado.....</i>	<i>11</i>
<i>Tabla 2. Costos del tratamiento completo con pasireotide (14 dosis.....</i>	<i>15</i>
Discusión.....	17
Conclusiones	19
Declaración de conflicto de intereses.....	19
Anexos	
<i>Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 3. Impacto de distintos SSAs en la FPPO-CR.....</i>	<i>24</i>
Referencias.....	25

Resumen

La fístula pancreática postoperatoria (FPPO) es una de las complicaciones más importantes luego de la cirugía pancreática; tiene altas tasas de morbilidad y aumenta la mortalidad del paciente.

A pesar de la falta de consenso y controversia con respecto a su eficacia en el uso de esta complicación pancreática, los análogos de la somatostatina han sido empleados desde fines de los años 80' para prevenir y tratar la FPPO, disminuyendo el impacto en la calidad de vida del paciente y el sistema sanitario.

El pasireotide es un nuevo análogo de la somatostatina que ha sido objeto de estudio en trabajos recientes, en búsqueda de un mejor tratamiento farmacológico para la FPPO.

Objetivo: Realizar una revisión narrativa sobre el uso del pasireotide en la fístula pancreática postoperatoria.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los artículos publicados en las bases de datos Medline y Cochrane hasta el mes de septiembre del 2021. La búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos MeSH en inglés: “*pasireotide*” AND “*pancreatic fistula*”.

Resultados: La incidencia FPPO clínicamente relevante (FPPO-CR) en la población tratada con pasireotide fue de 1,2% a 25,6% mientras que en el grupo control fue mayor (3,4%-30,1%) sin embargo, estos resultados no fueron significativos en todos los estudios. El uso del pasireotide podría disminuir costos tanto en pacientes sometidos a duodeno-pancreatectomía cefálica (DPC) como pancreatectomía distal (PD), así como también el tiempo de hospitalización. El fármaco demostró mejores resultados en la DPC. No queda claro el beneficio frente al octreotide.

Conclusión: No se ha encontrado evidencia concluyente de que el pasireotide sea una adecuada alternativa terapéutica para la prevención de FPPO, si bien hay estudios que sugieren esta posibilidad. Parecería tener mayor beneficio en la DPC.

Palabras claves: pasireotide, fístula pancreática, duodenopancreatectomía, pancreatectomía distal, análogos de la somatostatina.

Abstract

Postoperative pancreatic fistula remains the most worrisome complication following pancreatic resection to this day. Despite multiple attempts to lower its rate and morbidity through different surgical techniques and various drugs, both have remained roughly the same, unlike mortality, which has dropped from 20-40% to less than 5% thanks to surgical and medical advances.

One of the most novel approaches has been the use of prophylactic synthetic somatostatin analogues which, theoretically, would reduce exocrine pancreatic secretions, thus decreasing fistula rate. Octreotide was one promising contender from this group but trials have yielded contradictory results and its effectiveness is still a matter of debate. In 2014, a new analogue emerged, pasireotide, with the highest binding capacity yet and affinity for 4 out of the 5 somatostatin receptors.

Objective: Given pasireotide's potential in reducing pancreatic fistula and it being relatively unknown in our country, we decided to review the literature hoping to assess this new drug's effectiveness.

Methodology: A comprehensive online search of the Medline and Cochrane databases was performed using the following MeSH terms: "*pasireotide*" AND "*pancreatic fistula*". The latest search was performed on September, 2021.

Results: Incidence of clinically relevant pancreatic fistula when using pasireotide varied from 1.2% to 25.6%, whereas non-treatment showed slightly greater rates (3.4%-30.1%). These however, were rarely significant. Based on the data from the only RCT (randomized control trial), several studies proved its cost-effectiveness, but given its unclear efficacy, off-label use may not be justified. Comparison among synthetic somatostatin analogues yielded heterogenous results.

Conclusion: Evidence regarding pasireotide's efficacy is insufficient, but it appears to decrease pancreatic fistula to some extent. More RCTs, preferably multicenter, are needed to further evaluate.

Key words: pasireotide, pancreatic fistula, pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, somatostatin analogues.

Introducción

La resección pancreática es el tratamiento de elección para múltiples patologías pancreáticas periampulares y/o corporo-caudales. La duodeno-pancreatectomía cefálica (DPC) y la pancreatectomía distal (PD) con o sin preservación esplénica son procedimientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de éstas patologías, tanto malignas como benignas, así como traumas duodeno-pancreáticos con disrupción del conducto pancreático.¹ La DPC está indicada en la resección de tumores de la cabeza, cuello y proceso uncinado del páncreas, mientras que la PD se indica en resecciones pancreáticas por tumores de cuerpo y cola (con o sin esplenectomía).

Ambas (DPC y PD) son procedimientos de alta complejidad y exigencia técnica, que a pesar de los avances científicos y tecnológicos permanecen catalogados como de alto riesgo. Las tasas de mortalidad han disminuido desde un 20-40% inicial a menos del 5% en la mayoría de los centros, gracias al avance en técnicas quirúrgicas y mejor manejo del paciente crítico.²⁻⁴ Sin embargo, esta mejora no se vio reflejada en la morbilidad, que todavía se encuentra entre un 30% y un 60%.³⁻⁹ Las causas de morbilidad incluyen: vaciamiento gástrico retardado, hemorragia intraabdominal, abscesos intraabdominales, formación de pseudoaneurisma, falla de suturas biliodigestiva y gastrointestinales, infección de la herida de la pared, insuficiencia pancreática tanto exocrina como endocrina y fístula pancreática, complicación que nos ocupa en esta revisión.^{4-6,10,11}

La fístula pancreática postoperatoria (FPPO) es una de las complicaciones más preocupantes luego de la cirugía pancreática por el gran impacto que provoca en los resultados clínicos, pudiendo generar aumento en la estadía intrahospitalaria, disminución de la calidad de vida, reingreso e incluso la muerte; resultando además en una mayor demanda de recursos sanitarios y económicos.^{4-6,10,12,13} Es por estas razones que se encuentra entre las principales causas de morbilidad y tiene un gran impacto en el sistema de salud. Aquellos pacientes que agregan una FPPO en su evolución presentan una mortalidad cercana al 25%, cifra que ha descendido en los últimos años gracias a la aparición de unidades específicas especializadas en este tipo de procedimiento quirúrgico y complicación.^{4,6,10} Estudios recientes describen una incidencia de FPPO de entre 2% y 24% (según el estudio y su definición de fístula). Se sabe además que aquellas secundarias a una DPC son de mayor gravedad, implican mayor número de complicaciones infecciosas y necesidad de drenajes, ingresos prolongados y mayor necesidad de cuidado en terapia intensiva que las ocurridas tras una PD.^{4,6,10,12,14,15}

Con respecto a su etiopatogenia, la FPPO se forma ante una falla en la cicatrización de la anastomosis pancreático-entérica o pancreático-gástrica, o secundaria a una mala cicatrización

del muñón pancreático en el caso de PD.¹⁶ Se ha planteado que la fuga en una anastomosis pancreática puede aparecer como resultado de una aguja que al suturar penetra inadvertidamente un conducto pancreático o una sutura que lacera el frágil parénquima. El filtrado resultante de jugos pancreáticos lleva a un aumento de la fuga como consecuencia de la autodigestión alrededor de la anastomosis.¹⁷ De todas las secreciones producidas por el páncreas, las secreciones exocrinas (ricas en amilasa y lipasa) son las responsables de producir este daño.¹⁸

En un intento de prevenir la FPPO varios factores de riesgo han sido identificados. Estos se pueden dividir en factores de riesgo pancreáticos (consistencia, tamaño del conducto pancreático, irrigación sanguínea del muñón, volumen de secreción de jugos pancreáticos y características patológicas), factores propios del paciente (edad, sexo, niveles de bilirrubina y comorbilidades) y factores relacionados con la cirugía (duración, pérdida sanguínea, tipo de anastomosis y uso de stent). Entre todos estos son considerados más significativos: la consistencia pancreática, el tamaño del conducto pancreático, la irrigación al muñón y el volumen de secreción pancreática. Es generalmente aceptado que un páncreas duro facilita la anastomosis pancreático-enterica, mientras que un páncreas blando difícilmente pueda sostener firmemente las suturas, resultando en tasas mayores de FPPO.¹⁹

En 2005, el grupo de estudio internacional de fístula pancreática (*International Study Group in Pancreatic Fistula* → ISGPF) establece criterios diagnósticos, definiendo como FPPO al drenaje de secreción pancreática (cualquiera sea el volumen) a través de una herida abdominal o un tracto de drenaje, con una concentración de amilasa tres veces mayor a la cifra de amilasa sérica, a partir del tercer día de postoperatorio.^{16,20}

Concomitantemente este grupo realiza una clasificación clínica de la fístula pancreática postoperatoria que toma en cuenta tres grados (A, B y C) en función de la gravedad del paciente. En el grado A se incluyeron las fístulas sin impacto clínico y que requieren cambios mínimos (o ninguno) en el manejo, con respecto a las medidas generales. Las fístulas grado B eran aquellas que requieren un ajuste en el tratamiento y cobran relevancia clínica, mientras que en las grado C la estabilidad clínica estaría comprometida, implicando una intervención agresiva.²⁰

En 2016, el ahora grupo de estudio internacional de cirugía pancreática (*International Study Group in Pancreatic Surgery* → ISGPS), realiza una revisión de la literatura con el fin de actualizar los criterios, ratificando la definición previa pero aclarando que ésta debía darse de forma clínicamente relevante. Además, encuentra grandes discrepancias en la literatura con respecto al impacto de la FPPO debido a que muchos autores incluían sólo los grados clínicamente relevantes (grado B y C), dejando al grado A dentro del grupo “no fistula”. Esto plantea la

pregunta de si este grado tiene suficiente relevancia clínica como para configurar una verdadera fístula pancreática. Debido a este cuestionamiento, se establece que la anteriormente conocida como fístula grado A actualmente se redefine como "fuga bioquímica", y ya no es considerada una verdadera fístula. Por otro lado, el grado B toma un carácter más estricto en cuanto a su manejo postoperatorio, de manera que los drenajes se dejan colocados por más de tres semanas o se reposicionan mediante procedimientos endoscópicos y percutáneos; mientras que el grado C queda reservado para aquellas fístulas que requieren una nueva intervención quirúrgica, conducen a un fallo multiorgánico y/o la muerte.²¹

En los últimos años se han creado nuevas técnicas, procedimientos y tratamientos farmacológicos para reducir esta complicación y los eventos asociados. La realización de la pancreatico-gastroanastomosis en lugar de la pancreato-yeyunoanastomosis o la "anastomosis por atadura" ("*binding anastomosis*") en lugar de la anastomosis pancreatoyeyunal término-lateral ducto mucosa convencional luego de resecciones pancreáticas, han sido sugeridos para disminuir la incidencia de complicaciones pancreáticas. Sin embargo, uno de los enfoques más comunes ha sido el farmacológico, con el uso de somatostatina o sus análogos sintéticos como una opción terapéutica para reducir el tiempo de cierre y mejorar los resultados postoperatorios.^{17,22-27}

La somatostatina (SST) es un péptido endógeno que regula funciones del sistema endócrino y del sistema nervioso a través de su unión a los cinco subtipos de receptores específicos para ésta (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Uno de los efectos de esta hormona es el de inhibir las secreciones pancreáticas. La teoría es que, al disminuir el volumen de secreción pancreática, la incidencia de drenaje o fístula pancreática podría disminuir. Considerando que la FPPO puede llegar a ser mortal, un descenso en el número de fístulas pancreáticas clínicamente relevantes (FPPO-CR) podría bajar las tasas de mortalidad, morbilidad y tiempo de estadía intrahospitalaria postoperatoria.^{7,28}

El problema que presenta en la práctica la utilización de SST es que, debido a su alta degradación proteolítica posee una vida media plasmática muy corta (\leq tres minutos), lo que limita su uso terapéutico. Por eso, luego de su caracterización, varios análogos sintéticos de la somatostatina (SSAs) con vida media más larga fueron desarrollados.²² Los SSAs son administrados de forma profiláctica en los procedimientos pancreáticos, sin embargo, continúa siendo controversial, dado que no está claro si su uso preventivo de forma rutinaria es efectivo; y utilizarlos representa un aumento de costo considerable. Al día de hoy, tres de ellos han sido aprobados para la práctica clínica. Los representantes de la primera generación de SSAs son el lanreotide y el octreotide.²⁹

Uno de los más estudiados ha sido el octreotide, tanto en eficacia como en costo-beneficio. En comparación con la SST, el octreotide es más específico, con una vida media treinta veces más larga y una potencia hasta tres veces mayor.^{18,30} A pesar de su rol teórico en reducir las secreciones pancreáticas exocrinas, los estudios han arrojado resultados contradictorios y su eficacia en disminuir la tasa de FPPO continúa siendo tema de debate.^{10,14}

En búsqueda de nuevas opciones terapéuticas surge un nuevo SSA: el pasireotide. Aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2012 para el tratamiento de la enfermedad de Cushing y la acromegalia, este fármaco ha generado gran interés respecto a su potencial utilidad en la prevención de la FPPO y a partir del año 2014 comienzan a desarrollarse ensayos en seres humanos con el fin de evaluar su eficacia en este contexto.³¹⁻³³

El pasireotide, un SSA de segunda generación, es un polipéptido sintético similar a la hormona endógena en su capacidad de regular la actividad endócrina, sin embargo, es metabólicamente estable, lo que determina una vida media más larga (12 horas aprox.). Además, en comparación con otros SSAs, posee una mayor biodisponibilidad y la capacidad de unirse a cuatro de los cinco receptores de la somatostatina (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5).^{32,34} En contraposición, el octreotide solo posee alta afinidad por uno de los receptores (SSTR2) y una afinidad media por otro de ellos (SSTR5), e incluso para estos receptores la afinidad del pasireotide es 30 a 40 veces mayor.^{14,34} Estas ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas, en teoría, harían al pasireotide más eficaz en prevenir FPPOs, presentando así un efecto consistente más confiable en los ensayos clínicos.³⁵

Este fármaco es producido bajo el nombre comercial Signifor® con distintas presentaciones para uso en adultos. Una de sus presentaciones es la suspensión inyectable (para ser administrado por vía intramuscular) de acción prolongada y se comercializa en viales de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg y 60 mg, asociado a 2 ml de su diluyente. La otra forma de presentación (y quizás la más utilizada) es en solución para inyección por vía subcutánea que se comercializa en ampollas de 300 µg, 600 µg y 900 µg en 1 ml de solución.

Considerando que se trata de un nuevo fármaco de alto costo desconocido en nuestro medio, y dadas sus características prometedoras, esta revisión pretende evaluar a partir de la bibliografía existente: la eficacia del pasireotide en la FPPO, su costo-beneficio y cómo se compara con los resultados de los otros SSAs, en especial el octreotide.

Objetivos

Objetivo general:

- Realizar una revisión narrativa sobre el uso del pasireotide en la fístula pancreática postoperatoria.

Objetivos específicos:

- Valorar la efectividad del pasireotide en la fístula pancreática postoperatoria.
- Evaluar costo-efectividad del pasireotide.
- Comparar el uso del pasireotide con otros análogos de la somatostatina.

Metodología

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados en las bases de datos Medline y Cochrane hasta el mes de septiembre del 2021. Para ello se llevó a cabo una búsqueda en inglés, donde se utilizaron las siguientes palabras claves: “*pasireotide*” AND “*pancreatic fistula*” (acordes con la terminología MeSH). La última búsqueda se realizó el 20 de septiembre de 2021.

Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos los siguientes tipos de estudios: ensayos clínicos (ya sean estos aleatorizados o no aleatorizados), estudios observacionales (tanto prospectivos como retrospectivos), revisiones sistemáticas, metaanálisis y análisis de costo-beneficio. Por otro lado, fueron excluidas las publicaciones que fuesen cartas al editor, comentarios, guías, casos o series de casos y resúmenes o actas de congresos o simposios. A su vez, fueron descartados todos aquellos artículos que no estuviesen disponibles de forma gratuita en su totalidad, que no fuesen escritos en alguno de los siguientes idiomas: inglés, español, portugués, francés e italiano; o que no fuesen estudios en seres humanos adultos (mayores de 18 años). Cuando al revisar el título, el resumen, y las palabras clave del artículo existían dudas sobre su inclusión se prosiguió a revisar el texto completo. Se incluyeron sólo los estudios publicados en revistas médicas, ya que, al haber superado un proceso de revisión por pares, resultan más fiables.

Extracción de datos

A partir de los títulos, los resúmenes y del artículo completo (en algún caso del material suplementario del documento), según el caso, y en relación con las preguntas de interés, fueron extraídos los datos tal y como se encontraron en los trabajos al revisarlos.

Los datos a extraer fueron, en primer lugar, las características básicas de los artículos tales como: primer autor, año de publicación, tipo de estudio realizado, tamaño de la muestra (ya sea participantes en el caso de los ensayos o trabajos incluidos en las revisiones sistemáticas y metaanálisis) y su objetivo principal. Luego se obtuvo información relacionada con el diseño de cada estudio y la metodología utilizada como ser: procedimientos incluidos (DPC y PD, solo DPC, solo PD), definición de FPPO, esquema de administración del pasireotide (dosis, duración del tratamiento, vía de administración) y datos sobre otros SSAs a comparar (en los artículos correspondientes). A partir de la lectura completa de los artículos se extrajeron los datos relativos a los resultados obtenidos en cada caso: incidencia de FPPO y/o FPPO-CR, medida de asociación utilizada (*odds ratio*, riesgo relativo), valores monetarios (en los análisis de costo-efectividad), efectos adversos reportados, y otras variables descritas como resultado primario (mortalidad, scores). Además, se buscaron potenciales sesgos, así como las limitaciones de cada trabajo.

Resultados

Proceso de identificación y cribado

La búsqueda inicial arrojó un total de 56 artículos, 11 de los cuales se encontraban duplicados y uno había sido retractado. De los 44 artículos cribados, 7 de ellos no se encontraron disponibles en su totalidad, por lo que fue evaluada la elegibilidad de sólo 37 (de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente). De los artículos restantes, 12 fueron rechazados por ser comentarios o cartas al editor, así como también otros 5 trabajos fueron excluidos por no adecuarse al objetivo de esta revisión. El proceso resultó en la inclusión de un total de 20 artículos. La localización de los artículos, su selección (tanto los incluidos como los excluidos) y la causa de su eliminación se indican en el diagrama de flujo de la FIGURA 1 (construido según el modelo de la declaración PRISMA).³⁶

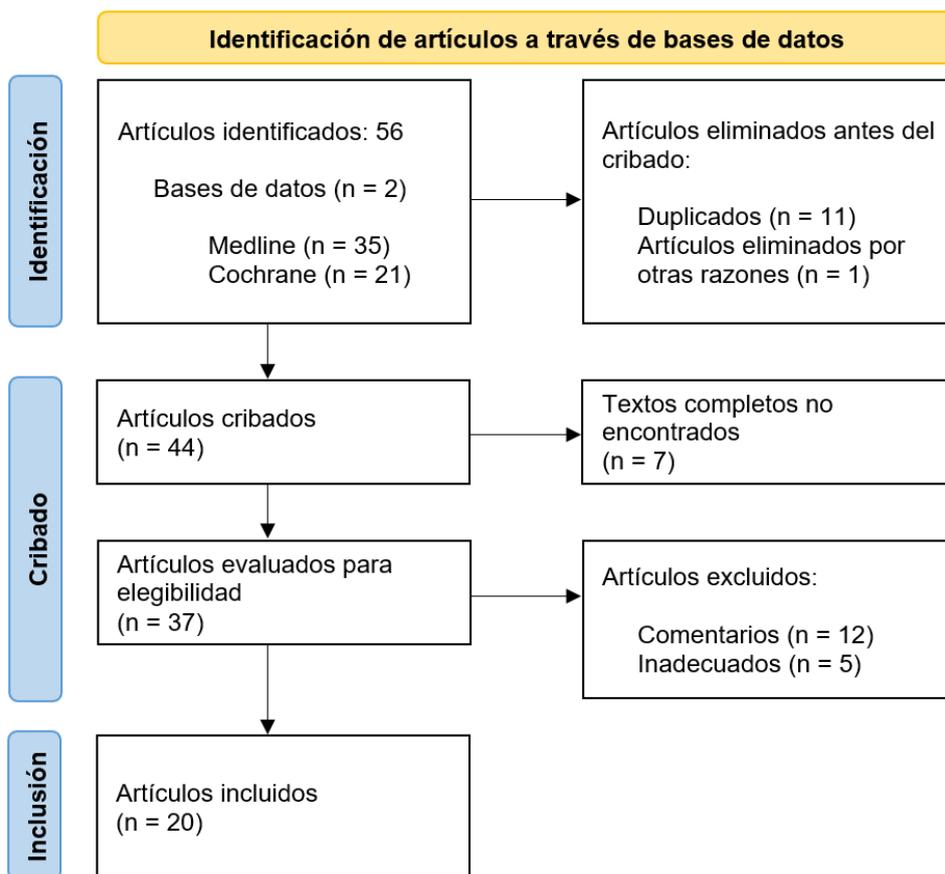


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación y cribado.

Se realizó un diagrama de flujo de acuerdo a los lineamientos de la declaración PRISMA.³⁶ Se identificaron 56 artículos inicialmente, de los cuales 20 resultaron elegibles para ser incluidos en la revisión.

Características de los estudios

De los 20 artículos incluidos en la revisión se identificaron: 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs),^{33,37} un ensayo clínico no aleatorizado,³⁸ 6 estudios observacionales prospectivos³⁹⁻⁴⁴ 1 metaanálisis,³⁵ 5 revisiones sistemáticas con metaanálisis^{18,45-48} y una revisión sistemática con metaanálisis y análisis de costo-efectividad.⁴⁹ Además se incluyeron otros 4 análisis de costo-efectividad.⁵⁰⁻⁵³

Dada la inclusión de estudios observacionales prospectivos, así como ensayos clínicos no aleatorizados es posible la presencia de sesgo de selección, sesgo de confusión y ausencia de azar. Fueron extraídos los datos a partir de los artículos completos, tal y como se encontraban en los trabajos revisados y en relación con los objetivos. Se incluyeron en la TABLA 1 (Anexos) siguiendo el acrónimo en inglés PICOS: *Population* (población), *Intervention* (intervención), *Comparison* (comparación), *Outcome* (desenlace), *Study design* (diseño del estudio).

Efectividad del pasireotide

La incidencia de FPPO-CR en la población sin intervención (sin pasireotide ni otro SSA) en los estudios observacionales prospectivos y los ensayos clínicos fue desde un 3,4% a un 30,1%, mientras que en los pacientes tratados con pasireotide los valores iban de 1,2% hasta 25,6%.^{38,42} Todos estos trabajos mostraron una disminución en la incidencia de fístula, a excepción de 2 prospectivos (Peng et al. y Elliott et al.) que de hecho vieron un leve aumento en los casos de FPPO-CR en el grupo pasireotide, pero éste no fue estadísticamente significativo.^{40,43} De la misma forma, dentro de los que observaron una incidencia menor en el grupo tratado con pasireotide no todos obtuvieron resultados significativos. Los únicos que lograron una diferencia significativa fueron los estudios prospectivos de Vuorela et al. (2020) (que incluyó sólo pacientes sometidos a DPC) y Kunstman et al., y el ECA de Allen et al.^{33,38,41}

El estudio realizado por Allen et al. es el único ECA abocado a evaluar la efectividad del pasireotide y fue el primer trabajo en plantear al pasireotide como alternativa profiláctica para la FPPO, poco tiempo después de haber sido aprobado por la FDA. Es un estudio doble-ciego que encontró una franca disminución de la incidencia entre el grupo control y el de pasireotide (21% vs. 9%, RR 0,44, p=0,006), pero cabe destacar que su resultado primario era la presencia de absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR (a diferencia de los estudios prospectivos posteriores que buscarían FPPO o FPPO-CR). Además, la definición de fístula que utilizaron no fue la establecida por el ISGPF (actualmente ISGPS), sino una derivada del sistema establecido en su centro para evaluar complicaciones: el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Surgical Secondary Events system* (sistema quirúrgico de eventos secundarios), que define FPPO por la presencia de signos y síntomas clínicos de fístula pancreática con un drenaje rico en amilasa > 50 ml por día luego de 10 días de postoperatorio. De todas formas, Allen et al. ajustaron sus datos para obtener los valores acordes a la definición ISGPF como resultado secundario, lo cual arrojó valores similares (16,9% vs. 7,9%, RR 0,47, p=0,02). Incluso al evaluar los pacientes según el procedimiento al cual habían sido sometidos hubo un descenso significativo, tanto post DPC (RR 0,49, p=0,04) como post PD (RR 0,32, p=0,006). Debemos, sin embargo, comentar un hecho no menor: este estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals, precisamente el productor del Signifor® (única fórmula comercial de pasireotide habilitada).³³

Por otro lado, el ensayo clínico no aleatorizado de Vuorela et al. (2020) se enfocó exclusivamente en pacientes sometidos a DPC, donde solo aquellos con alto riesgo de presentar fístula recibieron el fármaco. Se concluyó que el pasireotide podría disminuir la FPPO-CR post DPC en pacientes con alto riesgo basándose en el hecho de que la incidencia en estos pacientes (alto riesgo/pasireotide) se aproximó a aquellos con bajo riesgo/no pasireotide (3,5% vs. 1,2%).

Sin embargo, estos resultados no fueron significativos y la muestra utilizada fue relativamente pequeña (n=153, de los cuales solo 4 pacientes desarrollaron FPPO-CR acorde a la definición ISGPS). Es destacable el comentario de los autores de que, a través del uso profiláctico de pasireotide en pacientes de alto riesgo, la incidencia de FPPO-CR en su centro bajo de un 7% (en el periodo 2000-2013) al 2,6% obtenido en el estudio (julio 2014-abril 2016).³⁸

En cuanto a los estudios observacionales prospectivos, cinco de los seis incluidos fallaron en probar la efectividad del pasireotide, ya que no pudieron demostrar que su uso disminuya la incidencia de FPPO-CR, o FPPO en el caso de Domínguez-Rosado et al (que definió FPPO según el *Modified Accordion Grading System*, equivalente a lo pautado por ISGPS). Tampoco observaron una disminución significativa en la tasa de fístulas al diferenciar entre DPC y PD, como fue el caso de Young et al., ni al enfocarse en un solo tipo de procedimiento: Vuorela et al. (2021) con la PD (p=0,739) y Domínguez-Rosado et al. con la DPC (p=0,232). Al intentar estratificar a los pacientes por riesgo, ni Peng et al. (OR 1,02) ni Young et al. (p=0,073) lograron resultados prometedores o significativos.³⁹⁻⁴⁴ El único estudio prospectivo que tuvo resultados positivos con respecto al pasireotide como profilaxis para FPPO fue el de Kunstman et al., trabajo realizado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (al igual que el ECA).^{33,41} De forma similar al estudio del año 2014, utilizan su propia definición que surge del *MSKCC Surgical Secondary Events system* y toman como evento primario la presencia de absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR. Luego del ECA exitoso, implementaron en su centro el pasireotide como terapia estándar para prevenir estas complicaciones, lo que les permitió en este nuevo estudio comparar a los pacientes tratados rutinariamente con el fármaco durante el periodo 2014-2017 con el grupo placebo del ECA como control. Nuevamente, los resultados son prometedores, mostrando una disminución significativa de los eventos en los pacientes tratados con pasireotide (OR 0,58, p=0,02).^{41,49}

En relación a las revisiones sistemáticas con metaanálisis que evaluaron el efecto del pasireotide incluidas en esta revisión, los resultados encontrados son variados. Por un lado, Welsch et al. encontraron que se produjo una reducción significativa de FPPO debido al uso profiláctico de pasireotide (RR 0,45, p=0,003).⁴⁹ Hallazgos similares fueron reportados por Schorn et al. con respecto a la FPPO-CR (sobre todo en pacientes post DPC: RR 0,47, p=0,03), así como también por Jin et al., quienes se enfocaron únicamente en este procedimiento (DPC).^{45,48} Debemos destacar que los tres estudios utilizaron el trabajo de Allen et al. como única fuente para evaluar el fármaco (ya que es el único ECA disponible sobre el tema). Liu et al. por su parte, incluyeron tres estudios prospectivos en su revisión además del ECA, concluyendo que no existe una disminución significativa en las tasas de FPPO y FPPO-CR.^{33,42,43,47} El metaanálisis

de Dalton et al. además del trabajo de Allen et al. también incluyó estudios prospectivos, tres que coinciden con los utilizados por Liu et al. más el de Kunstman et al.^{33,41-44} En este caso los autores demostraron que la administración rutinaria de pasireotide disminuye la FPPO-CR post DPC (OR 0,60, p=0,006), así como la tasa de reingresos hospitalarios (OR 0,61, p=0,005), pero no encontraron un cambio significativo en los pacientes post PD ni en la cohorte mixta (DPC y PD).³⁵

En cuanto a los trabajos de Adiamah et al. y Tianpei et al., su objetivo fue evaluar la efectividad de los SSAs como grupo, incluyendo estudios de distintos análogos, pero sin hacer distinción entre ellos al momento del análisis, por tanto, serán comentados más adelante al analizar al pasireotide en relación con los otros SSAs.^{18,46}

Todos los trabajos que administraron pasireotide utilizaron el mismo esquema: dosis de 900 µg subcutáneos dos veces al día (cada doce horas) por un periodo de siete días. La primera dosis se administró en el perioperatorio, con distintas preferencias sobre el momento exacto entre los distintos autores. Resulta interesante que Kunstman et al. observaron que no hubo diferencia en la tasa de FPPO en la población que recibió un esquema parcial (< 14 dosis), lo que sugeriría que la duración del tratamiento podría reducirse sin que esto ocasione una pérdida de la efectividad, disminuyendo potencialmente los costos.⁴¹

Con respecto a los efectos adversos, se han reportado casos de bradicardia, prolongación del intervalo QT y reacción alérgica en el sitio de inyección, pero los más frecuentes son sin duda la hiperglucemia y la presencia de náuseas, muchas veces refractarias al tratamiento con antieméticos obligando a la finalización precoz del mismo.⁴³ Kunstman et al. notaron sin embargo, una mejoría significativa en la tolerancia al pasireotide al administrarlo junto a ondansetrón intravenoso, lo que mitigó las náuseas severas en muchos pacientes.⁴¹ La incidencia de náuseas que obligaron a terminar el tratamiento varió entre los autores, pero se han informado valores de hasta 38%; la mayoría sin embargo son próximos al 15%.^{33,41-43} Reconocemos que varios autores no informan los efectos adversos por la dificultad que supone sacar conclusiones contundentes, ya que estos síntomas (náuseas, vómitos, hiperglucemia) también son efectos adversos propios del procedimiento al que son sometidos los pacientes.

Costo-efectividad del pasireotide

Como fue mencionado anteriormente, fueron incluidos 5 estudios cuyo objetivo principal fue analizar la costo-efectividad del pasireotide. Lo primero a aclarar es el hecho de que todos los trabajos se basaron en los valores de Allen et al. Partiendo de estos resultados prometedores, los 5 análisis respaldaron la costo-efectividad del fármaco, en mayor o menor medida. Debemos tener en cuenta que el costo de la dosis de pasireotide que reportó cada estudio es determinada por

distintos factores: el año en que se realizó el trabajo, la moneda utilizada y el país, ciudad e incluso institución donde se llevó a cabo; así como la economía del momento. Los costos del tratamiento completo con pasireotide (14 dosis) reportados por cada autor están descritos en la TABLA 2.

Tabla 2. *Costos del tratamiento completo con pasireotide (14 dosis).*

Referencia (año)	País	Costo
Denbo et al. (2017)(50)	EEUU	U\$S 3.360
Goyert et al. (2017)(51)	Canadá	U\$S 1.132
Ma et al. (2017)(49,52)	EEUU	U\$S 3.316
Welsch et al. (2016)(49)	Alemania	728,84 €
Abbott et al (2016)(33)§	EEUU	U\$S 2.800

§ Costo total en base a un esquema de tratamiento de 15 dosis.

En su estudio, Abbott et al. calcularon un ahorro neto por paciente de U\$S 390, lo que correspondería a un 1% del costo total de tratar a ese paciente; mientras que Goyert et al. obtuvieron un valor de U\$S 1.685 (ahorrado por paciente).^{51,53} El modelo de estos últimos (que basaron sus resultados exclusivamente en pacientes sometidos a DPC) predijo además que el tratamiento con pasireotide resultaría en una reducción de 1,5 días en el tiempo de hospitalización, disminuyendo aún más los costos.⁵¹ En la misma línea, Ma et al. (del MSKCC) concluyeron que el pasireotide disminuye la FPPO-CR sin aumentar el costo total de la atención.⁵²

Por otro lado, Denbo et al. obtuvieron un valor de ahorro neto total (con un n=315) de U\$S 30.892, pero al comparar los costos de acuerdo al riesgo de los pacientes, mostraron que la mayor costo-efectividad se obtendría al tratar a todos los pacientes sometidos a PD y a aquellos con muy alto riesgo sometidos a DPC. De tratar con pasireotide exclusivamente a este grupo de pacientes (PD y alto riesgo en DPC), el ahorro neto pasaría a ser de U\$S 831.916.⁵⁰

Por último, tenemos al trabajo de Welsch et al., cuyo objetivo fue comparar la costo-efectividad de pasireotide vs. octreotide. Con ese propósito calcularon la relación costo-efectividad incremental o ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), medida que representa el valor económico de una intervención comparada con otra y resume la rentabilidad de la misma. El ICER proporciona el “costo extra por unidad extra de efectividad”.⁵⁴ En este análisis, los autores obtuvieron un ICER de 266,19 € para una reducción del riesgo absoluto de 1,8% al tratar

con pasireotide. Si bien obtuvieron resultados favorables con respecto al pasireotide también lo hicieron con el octreotide, concluyendo que si bien el pasireotide presenta mayor efectividad (RR 0,45 vs. RR 0,54) su costo no justificaría su uso "*off-label*", dado que el del octreotide es mucho menor (costo por paciente: pasireotide 728,84 € vs. octreotide 249,69 €).⁴⁹

Algunos autores fueron más allá, teorizando que pasaría si cambiaran algunos factores. Se reportó que el pasireotide seguiría ahorrando costos si la tasa de FPPO fuera menor (hasta 5,6%). Además, el mismo estudio calculó que el tratamiento se mantendría costo-efectivo o neutro incluso si incrementase su valor monetario hasta U\$S 2.817.⁵¹ Otro trabajo estimó que el costo debería aumentar al menos en 15,4% para que éste deje de ser costo-efectivo.⁵³

Pasireotide y otros SSAs

En busca de determinar cómo se posiciona el pasireotide en relación a los otros SSAs (y a la propia SST) se revisaron estudios que incluyeran a este fármaco y al menos otro SSA. Es así que se obtuvieron cinco revisiones sistemáticas con metaanálisis y un estudio prospectivo. A excepción del estudio observacional, todos los otros se basaron en los datos de Allen et al. en lo que respecta al pasireotide.

En primer lugar, mencionaremos dos revisiones (Tianpei et al. y Adiamah et al.) que incluyeron al pasireotide en su trabajo donde su objetivo no fue el de comparar SSAs, sino determinar su efectividad como grupo farmacológico. Es decir que los resultados son sobre el comportamiento general de todos los SSAs incluidos en cada estudio. Ambos incluyeron ECAs sobre pasireotide, octreotide, SST y vapreotide, pero sus resultados fueron distintos. Tianpei et al. revisaron 15 estudios (n=2.221) en los cuales obtuvieron datos significativos sobre el efecto profiláctico de los SSAs sobre la FPPO (OR 0,65, $p < 0,01$) y la FPPO-CR (OR 0,53, $p < 0,01$).^{18,46} Mientras tanto, los 12 ECAs (n=1.615) de la revisión de Adiamah et al. (exclusivamente en pacientes sometidos a DPC) arrojaron valores sugestivos pero no suficientemente significativos sobre la efectividad de los SSAs en prevenir la FPPO-CR (OR 0,48, $p = 0,07$).⁴⁶ Los cuatro trabajos restantes realizaron un análisis por subgrupo según los SSAs estudiados; se muestran los resultados estadísticos de cada uno en la TABLA 3 (Anexos).

El grupo de Jin et al. revisó trabajos que incluyeran solo pacientes intervenidos mediante DPC y que hubieran utilizado pasireotide, octreotide o SST como profilaxis de FPPO. Lo que encontraron fue que la SST producía un descenso en la tasa de FPPO (RR 0,42, $p = 0,02$), mientras que el pasireotide lo hacía en el caso de la FPPO-CR (RR 0,47, $p = 0,03$). El octreotide no tuvo valores con gran significancia.⁴⁸

Por otro lado, Schorn et al. revisaron estudios que incluían como tratamiento pasireotide, octreotide, SST o vapreotide en ambos procedimientos (DPC y PD). Tanto el pasireotide como el octreotide tuvieron resultados positivos en relación a su efectividad, con una leve predominancia del pasireotide. Sin embargo, fue el octreotide el que mostró mayor significancia. También observaron que el pasireotide fue efectivo en la DPC.⁴⁵ Conclusiones similares tuvieron Welsch et al., quienes sólo incluyeron al pasireotide y al octreotide en su revisión. Aquí, de nuevo el pasireotide mostro ser más efectivo, pero menos significativo que el octreotide.⁴⁹

Por su parte, Vuorela et al. (2021) llevaron a cabo su propio estudio prospectivo, incluyendo solo PDs, donde observaron valores poco significativos sobre la acción del pasireotide y octreotide (15% vs 10%, $p=0,739$) en la FPPO-CR.³⁹

Por último, una breve mención al ECA realizado por Tarvainen et al. buscando demostrar que la hidrocortisona no es inferior al pasireotide en reducir las complicaciones post-pancreatectomía.³⁷ No sólo no pudieron concluir que la hidrocortisona no es inferior al pasireotide, sino que recibieron muchas críticas de colegas por las condiciones del ensayo. Además de la DPC y PD, incluyeron otros procedimientos como la enucleación e incluso la papilotomía, situaciones muy distintas con respecto a la incidencia de FPPO. Tampoco se contó con un grupo placebo, por lo tanto, no se puede afirmar la inferioridad (o no) de uno sobre otro ya que puede que ninguno haya tenido impacto real sobre la aparición de FPPO.^{55,56}

Discusión

En el presente estudio se revisó el uso del pasireotide en la prevención de FPPO luego de distintos tipos de pancreatectomías, así como su efectividad y costo-beneficio, obteniendo una gran variabilidad de resultados luego del análisis.

Gran parte de los artículos incluidos informaron una menor incidencia de la FPPO-CR en los grupos de pacientes en que se utilizó pasireotide, aunque la misma rara vez fue significativa. En contraposición los trabajos de Peng et al. y el de Elliott et al. evidenciaron que el uso de pasireotide no disminuye la incidencia de la FPPO-CR. El ECA de Allen et. al. por otro lado, si demostró una considerable diferencia en la incidencia entre el grupo control y el grupo de pacientes que recibió pasireotide. Cabe destacar la importancia de este ECA entre los demás estudios analizados, puesto que además de haber sido referenciado, fue el primer trabajo que consideró el uso del pasireotide para la profilaxis de la FPPO y el único ECA realizado hasta el momento.³³ Por otro lado, debemos tener en consideración que el hecho de que este estudio fue

financiado por la empresa responsable de la producción del fármaco pone de manifiesto la posibilidad de sesgos que determinasen resultados tan contundentes. No hay resultados concluyentes respecto a en que procedimiento quirúrgico aporta mayor beneficio (de existir diferencia).

Teniendo en cuenta los estudios de costo-efectividad, se vio que el uso del pasireotide tanto en pacientes sometidos a DPC como PD podría disminuir los costos, así como el tiempo de hospitalización. Sin embargo, no se puede afirmar que estos resultados sean definitivos, dado que comparten su base en el ECA de Allen et al. No existe consenso en la justificación del uso del pasireotide considerando su elevado costo y dudosa eficacia.⁴⁹

En relación a la comparación entre el uso del pasireotide y otros SSA, se demostró que en conjunto poseen una alta efectividad, pero mientras el pasireotide probó una mayor reducción en la incidencia de la FPPO al considerar ambos procedimientos, no logró superar estadísticamente al octreotide. Por otra parte, si bien son más los autores que plantearon que el pasireotide reportó mayores beneficios que otros SSAs en la DPC, hay estudios que postulan que tendría mejores resultados tras la PD y en pacientes de alto riesgo sometidos a la DPC. Sin estar claro el beneficio frente al octreotide en algunos casos. Por otra parte, se debe resaltar la heterogeneidad de los resultados de las publicaciones realizadas con respecto al uso del octreotide. En 4 ECA multicéntricos realizados en Europa se vio que su uso en la profilaxis de la FPPO redujo significativamente la tasa general de complicaciones, en cambio, estudios posteriores realizados en Estados Unidos arrojaron resultados opuestos. En el transcurso de este análisis se presentaron dificultades frente a las distintas definiciones de FPPO utilizadas por los autores, algunos utilizan la definición del ISGPF, otros la propuesta por el ISGP o la de MSKCC.^{33,41,52} Mientras tanto, en otros casos se establece una diferencia entre la definición de FPPO propiamente dicha y FPPO-CR, lo que genera una inconsistencia en las tasas de FPPO reportadas.

Entre las limitantes que presenta nuestro trabajo destacamos la escasez de trabajos calificados, así como las limitaciones y sesgos de los propios estudios, no pudiendo concluir que el pasireotide sea eficaz en la disminución de la FPPO.

En última instancia cabe destacar la necesidad de la realización de nuevos ECA multicéntricos para determinar si el uso del pasireotide tiene una verdadera incidencia en la disminución de la FPPO post DPC y/o PD.

Conclusiones

No se encontró evidencia concluyente de que el pasireotide sea la mejor alternativa terapéutica disponible para la prevención de FPPO, sin embargo, mayores beneficios fueron encontrados en los pacientes sometidos a DPC.

Declaración de conflicto de intereses

Todos los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Título del artículo	Referencia (año)	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
1. Impact of pasireotide on postoperative pancreatic fistulas following distal resections	Vuorela et al. (2021) ³⁹	N = 258	Determinar si el pasireotide afecta la formación de FPPO y la severidad de otras complicaciones luego de PD	Complicaciones post PD en grupo control vs. pasireotide vs. octreotide	FPPO-CR 40/258 (16%): pasireotide 7/47 (15%) vs. octreotide 3/31 (10%) vs. control 30/180 (17%) (p=0,739). Complicaciones severas (Clavien-Dindo III-IV) 64/258 (25%): pasireotide 17/47 (27%) vs. octreotide 4/31 (6%) vs. control 43/180 (67%) (p=0,059). Pasireotide no disminuye la FPPO-CR ni otras complicaciones graves post PD.	Observacional prospectivo
2. Do somatostatin- analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials	Schorn et al. (2020) ⁴⁵	N = 18 estudios	Comparar el efecto de SSAs en la FPPO y morbilidad de DPC vs. PD	FPPO y morbilidad post DPC (SST vs. octreotide vs. pasireotide vs. vapreotide) vs. PD (octreotide vs. pasireotide)	Post DPC: FPPO RR 0,87 (p=0,19), FPPO-CR RR 0,69 (p=0,30). Post PD: FPPO RR 0,41 (p=0,03). Cohorte mixta: FPPO RR 0,60 (p<0,00001) y FPPO-CR RR 0,47 (p=0,02). SSAs podrían disminuir FPPO y morbilidad, sobre todo post PD.	Revisión sistemática y metaanálisis
3. Meta-Analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula	Dalton et al. (2020) ³⁵	N = 5 estudios (1571)	Evaluar la eficacia del pasireotide en reducir la FPPO-CR	FPPO-CR (general y DPC vs. PD) en grupo control vs. pasireotide	FPPO-CR OR 0,84 [IC 95%: 0,60-1,16] (p=0,29). Post PD OR 0,70 [IC 95%: 0,30-1,63] (p=0,41). Post DPC OR 0,60 [IC 95%: 0,42-0,86] (p=0,006). Tasa de reingresos OR 0,61 [IC 95%: 0,44-0,85] (p=0,005). Pasireotide no disminuye FPPO-CR para las pancreatectomías en general, pero si post DPC (y disminuye reingresos).	Metaanálisis
4. Risk-stratified analysis of pasireotide for patients undergoing pancreatectomy	Peng et al. (2020) ⁴⁰	N = 300	Determinar si el pasireotide reduce la tasa de FPPO-CR (general y en subgrupos)	FPPO-CR (general y por subgrupos según riesgo) en grupo control vs. pasireotide	FPPO-CR: pasireotide 19,2% vs. control 14,9% (p=0,347). Alto riesgo OR 1,02 [IC 95%: 0,45-2,29] y riesgo intermedio OR 1,02 [IC 95%: 0,57-1,81]. Pasireotide no se asoció con una disminución en FPPO-CR, incluso al estratificar pacientes por riesgo.	Observacional prospectivo
5. Pasireotide administration after pancreaticoduodenectomy may decrease clinically relevant postoperative pancreatic fistula in high-risk patients with small pancreatic ducts, soft pancreatic parenchyma and cystic or neuroendocrine neoplasia	Vuorela et al. (2020) ³⁸	N = 153	Evaluar la tasa de FPPO-CR post DPC en pacientes con alto riesgo al administrar pasireotide	FPPO-CR en pacientes con alto riesgo (pasireotide) vs. bajo riesgo (no pasireotide)	FPPO-CR 4/153 (2,6%): alto riesgo/pasireotide 2/58 (3,5%) [IC 95%: 0,4-11,9%], bajo riesgo/no pasireotide 1/85 (1,2%) [IC 95%: 0,0-6,4%] (diferencia: 2,3% [IC 95%: -6,4-17,3%]), pasireotide discontinuado 1/10 (10%). FPPO-CR 2,6% (↓ con respecto a años previos: 7% en 2000-2013). FPPO-CR en alto riesgo ≈ bajo riesgo. Pasireotide post DPC podría disminuir FPPO-CR en pacientes con alto riesgo.	Ensayo clínico no aleatorizado

Tabla 1. (continuación)

Título del artículo	Referencia (año)	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
6. Efficacy of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis	Liu et al. (2020) ⁴⁷	N = 4 estudios (919)	Evaluar la eficacia del pasireotide en reducir la FPPO	FPPO y FPPO-CR en grupo control vs. pasireotide	FPPO-CR OR 0,78 [IC 95%: 0,49-1,24] (p=0,29), FPPO OR 0,94 [IC 95%: 0,60-1,48] (p=0,80). Pasireotide no disminuye la FPPO-CR post DPC o PD.	Revisión sistemática y meta análisis
7. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients With High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial	Tarvainen et al. (2020) ³⁷	N = 126	Demostrar que la hidrocortisona no es inferior al pasireotide en reducir las complicaciones post-pancreatectomía	CCI a los 30 días en grupo pasireotide vs. hidrocortisona	CCI → media (DE): pasireotide 23,94 (17,06), hidrocortisona 30,11 (20,47), diferencia -6,16 [IC 90%: -11,73 - -0,60] (p=0,07). No se pudo concluir que la hidrocortisona no es inferior al pasireotide. Pasireotide podría ser más eficaz en disminuir complicaciones en pacientes post PD.	Ensayo clínico aleatorizado
8. Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis	Tianpei et al. (2020) ¹⁸	N = 15 estudios (2221)	Determinar el efecto de los SSAs sobre la morbimortalidad y la FPPO	FPPO y morbimortalidad en grupo control vs. SSAs	FPPO OR 0,65 [IC 95%: 0,53-0,81] (p<0,01), FPPO-CR OR 0,53 [IC 95%: 0,34-0,83] (p<0,01), morbilidad OR 0,69 [IC 95%: 0,50-0,95] (p=0,02), mortalidad OR 1,10 [IC 95% 0,68-1,79] (p=0,68). La profilaxis con SSAs disminuye la incidencia de FPPO, FPPO-CR y morbilidad, pero no hay evidencia de que disminuya la mortalidad.	Revisión sistemática y metaanálisis
9. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials	Adiamah et al. (2019) ⁴⁶	N = 12 estudios (1615)	Evaluar la incidencia de FPPO-CR bajo el uso de los SSA post DPC	FPPO-CR post DPC en grupo control vs. SSAs	FPPO-CR OR 0,48 [IC 95%: 0,22-1,06] (p=0,07), mortalidad OR 1,78 [IC 95%: 0,94-3,39] (p=0,08). SSAs no disminuyen FPPO-CR.	Revisión sistemática y metaanálisis
10. Outcomes after Pancreatectomy with Routine Pasireotide Use*	Kunstman et al. (2019) ⁴¹	N = 652	Evaluar la incidencia de absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR al administrar pasireotide	Absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR en grupo control vs. pasireotide	Absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR: pasireotide 13,3% vs. control 20,9%. OR 0,58 [IC 95%: 0,37-0,92] (p=0,02). Pasireotide disminuye absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR.	Observacional prospectivo
11. Pasireotide is not effective in reducing the development of postoperative pancreatic fistula	Young et al. (2018) ⁴²	N = 116	Evaluar la eficacia del pasireotide en prevenir la FPPO-CR (pacientes con alto riesgo)	FPPO-CR en grupo control vs. pasireotide	FPPO-CR 33/116 (28,4%): pasireotide 11/43 (25,6%) vs. control 22/73 (30,1%) (p=0,599). Post PD: 27,3% vs. 11,1% (p=0,339). Post DPC: 25% vs. 36,4% (p=0,274), riesgo elevado (intermedio + alto) (p=0,073). Pasireotide no reduce FPPO-CR post PD, DPC, ni DPC al estratificar según riesgo.	Observacional prospectivo

Tabla 1. (continuación)

Título del artículo	Referencia (año)	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
12. Pasireotide does not prevent postoperative pancreatic fistula: a prospective study	Elliott et al. (2018) ⁴³	N = 279	Evaluar la eficacia del pasireotide en prevenir la FPPO-CR	FPPO-CR en grupo control vs. pasireotide	FPPO-CR: pasireotide 17,1% vs. control 15,5% (p=0,72). Pasireotide no disminuye FPPO-CR.	Observacional prospectivo
13. Prospective Evaluation of Pasireotide in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: The Washington University Experience†	Dominguez-Rosado et al. (2018) ⁴⁴	N = 459	Valorar efecto del pasireotide en la prevención de FPPO y otras complicaciones post DPC	FPPO y otras complicaciones post DPC en grupo control vs. pasireotide	FPPO: pasireotide 11,8% vs. control 16,3% (p=0,232). Pasireotide no disminuye la FPPO.	Observacional prospectivo
14. Selective Perioperative Administration of Pasireotide is More Cost-Effective Than Routine Administration for Pancreatic Fistula Prophylaxis	Denbo et al. (2017) ⁵⁰	N = 315	Determinar si la administración selectiva de pasireotide para FPPO en pacientes de alto riesgo es más costo-efectiva	Ahorro por paciente en grupo control vs. pasireotide, ahorro según riesgo en DPC (4 subgrupos) y PD (3 subgrupos)	Ahorro neto total U\$S 30.892. Ahorro por paciente: muy alto riesgo (DPC) U\$S 2.858, riesgo intermedio (PD) U\$S 125, alto riesgo (PD) U\$S 3.111, muy alto riesgo (PD) U\$S 7.592. Ahorro neto alto riesgo (todos en PD y alto riesgo en DPC) U\$S 831.916. Pasireotide es costo-efectivo en todos los pacientes post PD y en los de muy alto riesgo post DPC.	Análisis de costo-efectividad
15. Pasireotide for the Prevention of Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy: A Cost-effectiveness Analysis	Goyert et al. (2017) ⁵¹	N = 251	Determinar la costo-efectividad del uso perioperatorio de pasireotide para reducir la FPPO	Costo por paciente en grupo control vs. pasireotide	Costo por paciente: pasireotide U\$S 36.271 vs. control U\$S 37.956. FPPO U\$S 67.417 vs. no FPPO U\$S 31.950. Ahorro neto por paciente U\$S 1.685. Pasireotide es costo-efectivo post DPC en varios escenarios clínicos y económicos.	Análisis de costo-efectividad
16. The Cost of Postoperative Pancreatic Fistula Versus the Cost of Pasireotide: Results from a Prospective Randomized Trial*	Ma et al. (2017) ⁵²	N = 300	Evaluar costo-efectividad de profilaxis para FPPO-CR con pasireotide	Costo por paciente en grupo control vs. pasireotide	Costo por paciente: pasireotide U\$S 22.774 vs. control U\$S 23.941 (p=0,571). FPPO-CR U\$S 39.615 vs. no FPPO-CR U\$S 20.480 (p=0,001). FPPO-CR: pasireotide U\$S 32.079 vs. control U\$S 43.018 (p=0,224). Pasireotide disminuye FPPO-CR sin aumentar el costo total de la atención.	Análisis de costo-efectividad
17. Cost-effectiveness comparison of prophylactic octreotide and pasireotide for prevention of fistula after pancreatic surgery	Welsch et al. (2016) ⁴⁹	N = 7 estudios (1555)	Comparar costo-efectividad de profilaxis para FPPO en octreotide vs. pasireotide	ICER, costo por paciente con octreotide vs. pasireotide	Octreotide RR 0,54 vs. pasireotide RR 0,45. Costo por paciente: octreotide 249,69 € vs. pasireotide 728,84 €. ICER 266,19 € para disminuir riesgo 1,8% con pasireotide.	Revisión sistemática y metaanálisis con análisis de costo-efectividad

Tabla 1. (continuación)

Título del artículo	Referencia (año)	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
18. Prophylactic pasireotide administration following pancreatic resection reduces cost while improving outcomes	Abbott et al. (2016) ⁵³	N = 300	Determinar si el uso de pasireotide como profilaxis para FPPO tiene un perfil de costo razonable	Costo por paciente en grupo control vs. pasireotide	Costo por paciente: pasireotide U\$S 41.769 vs. control U\$S 42.159. Ahorro neto por paciente U\$S 390 (1%). El uso profiláctico de pasireotide es costo-efectivo.	Análisis de costo-efectividad
19. Systematic Review and Meta-Analysis of Somatostatin Analogues in the Prevention of Postoperative Complication after Pancreaticoduodenectomy	Jin et al. (2015) ⁴⁸	N = 15 estudios (1352)	Evaluar eficacia de los SSAs como profilaxis de FPPO post DPC	FPPO y FPPO-CR post DPC en grupo control vs. SSAs (SST vs. octreotide vs. pasireotide)	FPPO RR 0,87 (p=0,26), FPPO-CR RR 0,70 (p=0,08). FPPO: SST RR 0,42 (p=0,02) vs. octreotide RR 0,99 (p=0,91). FPPO-CR: SST RR 0,24 (p=0,06) vs. octreotide RR 1,17 (p=0,59) vs. pasireotide RR 0,47 (p=0,03). SSAs disminuyen FPPO y FPPO-CR. SST disminuye FPPO y pasireotide disminuye FPPO-CR.	Revisión sistemática y metaanálisis
20. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula*	Allen et al. (2014) ³³	N = 300	Evaluar la incidencia de FPPO-CR con el uso de pasireotide	Absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR en grupo control vs. pasireotide	Absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR: pasireotide 9% vs. control 21%, RR 0,44 [IC 95%: 0,24-0,78] (p=0,006). Post DPC: pasireotide 10% vs. control 21%, RR 0,49 [IC 95%: 0,25-0,95] (p=0,04). Post DPC: pasireotide 7% vs. control 23%, RR 0,32 [IC 95%: 0,10-0,99] (p=0,006). FPPO-CR (ISGPS): pasireotide 7,9% vs. control 16,9%, RR 0,47 (p=0,02). Pasireotide disminuye absceso/fuga bioquímica/FPPO-CR.	Ensayo clínico aleatorizado

Todos los artículos definen fistula de acuerdo al ISGPS, salvo aclaración.

* Define fistula según MSKCC *Surgical Secondary Events system*.

† Define fistula según *Modified Accordion Grading System*.

Clasificación Clavien-Dindo: sistema que clasifica complicaciones quirúrgicas según el tratamiento necesario para corregirlas. Grado III: requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. Grado IV: amenaza la vida requiriendo manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI).⁵⁷

Comprehensive Complication Index (CCI): score basado en la clasificación Clavien-Dindo y que incluye todas las complicaciones ocurridas luego de una intervención. Recibe un valor entre 0 y 100 que se correlaciona con los grados Clavien-Dindo.⁵⁸

Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER): medida de resumen que representa el valor económico de una intervención (comparada con otra alternativa). Se utiliza en análisis de costo-efectividad para resumir la rentabilidad de una intervención sanitaria y proporciona el “costo extra por unidad extra de efectividad”.⁵⁴

CCI: *Comprehensive Complication Index*; DE: desvío estándar; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; FPPO: fistula pancreática postoperatoria; FPPO-CR: fistula pancreática postoperatoria clínicamente relevante; IC: intervalo de confianza; ICER: *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (relación costo-efectividad incremental); ISGPS: *International Study Group in Pancreatic Surgery* (grupo de estudio internacional de cirugía pancreática); MSKCC: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; OR: *odds ratio*; PD: pancreatectomía distal; PICOS: participantes, intervención, comparación, *outcome* (desenlace), *study design* (diseño de estudio); RR: riesgo relativo; SSAs: análogos de la somatostatina; SST: somatostatina.

Tabla 3. Impacto de distintos SSAs en la FPPO-CR.

Referencia (año)	Pasireotide		Octreotide		Somatostatina		Vapreotide		Medida de asociación	Tipo de estudio
	DPC	PD	DPC	PD	DPC	PD	DPC	PD		
Vuorela et al. (2021) ³⁹		0,941 (p=0,900)		0,409 (p=0,173)					OR	Observacional prospectivo
Schorn et al. (2020) ⁴⁵	0,47 (p=0,02)		0,55 (p<0,001)		0,18 (p=0,11)		1,04 (p=0,87)		RR	RS y MA
	0,47 (p=0,03)	0,32 (p=0,07)	1,01 (p=0,93)	0,50 (p=0,20)	0,49 (p=0,10)					
Welsch et al. (2016) ⁴⁹ ‡	0,45 (p=0,003)		0,54 (p<0,001)						RR	RS y MA con análisis de CE
Jin et al (2015) ⁴⁸	0,47 (p=0,03)		1,17 (p=0,59)		0,24 (p=0,06)				RR	RS y MA

‡ Los valores reportados son en relación a FPPO, no FPPO-CR como en los otros tres trabajos presentes en la tabla.

CE: costo-efectividad; DPC: duodenopancreatectomía cefalica; FPPO: fistula pancreática postoperatoria; FPPO-CR: fistula pancreática postoperatoria clínicamente relevante; MA: metaanálisis; OR: *odds ratio*; PD: pancreatectomía distal; RR: riesgo relativo; RS: revisión sistemática; SSAs: análogos de la somatostatina.

Referencias

1. García-Rodríguez ME, Estopiñán-Cánovas R, Céspedes-Rodríguez H. Actualidad en fístula pancreática postoperatoria. *Revista Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 4];23(2):279–92. Available from: <http://revistaamc.sld.cu/280>
2. Sohn T, Yeo C, Cameron J, Koniaris L, Kaushal S, Abrams R, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 4];4(6):567–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11307091/>
3. Clancy T, Ashley S. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation). *Surgical Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2005 [cited 2021 Oct 4];14(3):533–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978428/>
4. Gouma DJ, Geenen RCI van, Gulik TM van, Haan RJ de, Wit LT de, Busch ORC, et al. Rates of Complications and Death After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Impact of Hospital Volume. *Annals of Surgery* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 4];232(6):786. Available from: [/pmc/articles/PMC1421271/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11307091/)
5. Lai E, Yang G, Tang C. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy--a comparative study. *International Journal of Surgery* [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 4];10(9):475–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732431/>
6. Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *International Journal of Surgery*. 2018 Apr 1;52:383–7.
7. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Apr 30 [cited 2021 Oct 4];2013(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008370.pub3/full>
8. Jakhmola CK, Kumar A. Whipple's pancreaticoduodenectomy: Outcomes at a tertiary care hospital. *Medical Journal Armed Forces India*. 2014 Oct 1;70(4):321–6.
9. Simons JP, Shah SA, Ng SC, Whalen GF, Tseng JF. National Complication Rates after Pancreatectomy: Beyond Mere Mortality. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2009 Jun 9 [cited 2021 Oct 4];13(10):1798–805. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11605-009-0936-1>
10. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2004 Oct 21 [cited 2021 Oct 4];91(11):1410–27. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/91/11/1410/6150703>
11. Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreaticoduodenectomía. *Cirugía Española* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2021 Oct 4];91(4):321–6.

- 4];90(4):222–32. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-complicaciones-despues-una-pancreaticoduodenectomia-S0009739X11002466>
12. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2021 Oct 4];8(8):951–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1016/j.gassur.2004.09.044>
 13. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Morimura R, et al. Risk Factors for Clinical Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy: Analysis of Consecutive 100 Patients. *World Journal of Surgery* [Internet]. 2009 Nov 29 [cited 2021 Oct 4];34(1):121–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-009-0300-3>
 14. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does Prophylactic Octreotide Decrease the Rates of Pancreatic Fistula and Other Complications After Pancreaticoduodenectomy?: Results of a Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial. *Annals of Surgery* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 4];232(3):419. Available from: </pmc/articles/PMC1421155/>
 15. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2005 Aug 17 [cited 2021 Oct 4];92(9):1059–67. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/92/9/1059/6144468>
 16. Parra Membrives P, Martínez Baena D, Lorente Herce J, Jiménez Riera G, Sánchez Gálvez M, Martín Balbuena R, et al. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones y secuelas de la cirugía pancreática. Evidencias y desavenencias. *Cirugía Andaluza*. 2019;30(2):186–94.
 17. Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu Y bin, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized trial. *Annals of Surgery* [Internet]. 2007 May [cited 2021 Oct 5];245(5):692–8. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2007/05000/Conventional_Versus_Binding_Pancreaticojejunostomy.6.aspx
 18. Tianpei L, D’Cruz RT, Yang LS, Shelat VG. Somatostatin analogues and the risk of postoperative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology*. 2020 Mar 1;20(2):158–68.
 19. Lai ECH, Lau SHY, Lau WY. Measures to Prevent Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy: A Comprehensive Review. *Archives of Surgery* [Internet]. 2009 Nov 16 [cited 2021 Oct 5];144(11):1074–80. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/405507>
 20. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8–13.

21. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Oct 4];161(3):584–91. Available from: <http://www.surgjournal.com/article/S0039606016307577/fulltext>
22. Köhler E, Beglinger C, Dettwiler S, Whitehouse I, Gyr K. Effect of a new somatostatin analogue on pancreatic function in healthy volunteers. *Pancreas* [Internet]. 1986 [cited 2021 Oct 4];1(2):154–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2437563/>
23. McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J, et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2006 Jul 17 [cited 2021 Oct 4];93(8):929–36. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/93/8/929/6142429>
24. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery* [Internet]. 1995 [cited 2021 Oct 4];222(4):580. Available from: </pmc/articles/PMC1234894/?report=abstract>
25. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Oct 4];14(7):655–62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204513701268/fulltext>
26. Guerrini GP, Soliani P, D’Amico G, Benedetto F di, Negri M, Piccoli M, et al. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-Analysis. *Journal of Investigative Surgery* [Internet]. 2015 May 3 [cited 2021 Oct 4];29(3):175–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08941939.2015.1093047>
27. Shrikhande S v., Qureshi SS, Rajneesh N, Shukla PJ. Pancreatic Anastomoses after Pancreaticoduodenectomy: Do We Need Further Studies? *World Journal of Surgery* 2005 29:12 [Internet]. 2005 Nov 26 [cited 2021 Oct 5];29(12):1642–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-005-0137-3>
28. Bassi C, Falconi M, Pederzoli P. Role of somatostatin and somatostatin analogues in the treatment of gastrointestinal diseases: prevention of complications after pancreatic surgery. *Gut* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2021 Oct 4];35(3):20–2. Available from: https://gut.bmj.com/content/35/3_Suppl/S20
29. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 Feb 29 [cited 2021 Oct 4];21(5):1682. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1682/htm>

30. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et al. SMS 201–995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sciences*. 1982 Sep 13;31(11):1133–40.
31. FDA Approves Signifor, a New Orphan Drug for Cushing’s Disease [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-signifor-new-orphan-cushing-s-3591.html>
32. van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, et al. A Single-Dose Comparison of the Acute Effects between the New Somatostatin Analog SOM230 and Octreotide in Acromegalic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Feb;89(2):638–45.
33. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 22;370(21):2014–22.
34. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 4];146(5):707–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11980628/>
35. Dalton EC, Johns MS, Rhodes L, Merritt Iii WT, Petrelli NJ, Tiesi GG. Meta-analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula. *The American Surgeon*. 2020;86(12):1728–35.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2021 Oct 4];372:n71. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
37. Tarvainen T, Sirén J, Kokkola A, Sallinen V. Effect of Hydrocortisone vs Pasireotide on Pancreatic Surgery Complications in Patients with High Risk of Pancreatic Fistula: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*. 2020 Apr 1;155(4):291–8.
38. Vuorela T, Harri M, Arto K, Caj H, Hanna S. Pasireotide administration after pancreaticoduodenectomy may decrease clinically relevant postoperative pancreatic fistula in high-risk patients with small pancreatic ducts, soft pancreatic parenchyma and cystic or neuroendocrine neoplasia. *Pancreatology*. 2020 Jun 1;20(4):757–61.
39. Vuorela T, Mustonen H, Kokkola A, Haglund C, Seppanen H. Impact of pasireotide on postoperative pancreatic fistulas following distal resections. *Langenbeck’s Archives of Surgery* [Internet]. 2021;406(3):735–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02083-2>
40. Peng JS, Joyce D, Brady M, Groman A, Attwood K, Kuvshinoff B, et al. Risk-stratified analysis of pasireotide for patients undergoing pancreatectomy. *Journal of Surgical Oncology*. 2020 Aug 1;122(2):195–203.

41. Kunstman JW, Goldman DA, Gönen M, Balachandran VP, D'Angelica MI, Kingham TP, et al. Outcomes after Pancreatectomy with Routine Pasireotide Use. *Journal of the American College of Surgeons*. 2019 Feb 1;228(2):161-170.e2.
42. Young S, Sung ML, Lee JA, DiFronzo LA, O'Connor V v. Pasireotide is not effective in reducing the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB*. 2018 Sep 1;20(9):834–40.
43. Elliott IA, Dann AM, Ghukasyan R, Damato L, Girgis MD, King JC, et al. Pasireotide does not prevent postoperative pancreatic fistula: a prospective study. *HPB*. 2018 May 1;20(5):418–22.
44. Dominguez-Rosado I, Fields RC, Woolsey CA, Williams G, Horwedel TA, Rose JB, et al. Prospective Evaluation of Pasireotide in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: The Washington University Experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018 Feb 1;226(2):147-154.e1.
45. Schorn S, Vogel T, Demir IE, Demir E, Safak O, Friess H, et al. Do somatostatin-analogues have the same impact on postoperative morbidity and pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy? – A systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials. *Pancreatology*. 2020 Dec 1;20(8):1770–8.
46. Adiamah A, Arif Z, Berti F, Singh S, Laskar N, Gomez D. The Use of Prophylactic Somatostatin Therapy Following Pancreaticoduodenectomy: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *World Journal of Surgery*. 2019 Jul 15;43(7):1788–801.
47. Liu X, Pausch T, Probst P, Cui J, Wei J, Hackert T, et al. Efficacy of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020 Jun 1;24(6):1421–9.
48. Jin K, Zhou H, Zhang J, Wang W, Sun Y, Ruan C, et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy. *Digestive Surgery*. 2015 May 28;32(3):196–207.
49. Welsch T, Müsle B, Distler M, Knoth H, Weitz J, Häckl D. Cost-effectiveness comparison of prophylactic octreotide and pasireotide for prevention of fistula after pancreatic surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016 Nov 1;401(7):1027–35.
50. Denbo JW, Slack RS, Bruno M, Cloyd JM, Prakash L, Fleming JB, et al. Selective Perioperative Administration of Pasireotide is More Cost-Effective Than Routine Administration for Pancreatic Fistula Prophylaxis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017 Apr 1;21(4):636–46.
51. Goyert N, Eeson G, Kagedan DJ, Behman R, Lemke M, Hallet J, et al. Pasireotide for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: A cost-effectiveness analysis. *Annals of Surgery*. 2017;265(1):2–10.

52. Ma LW, Dominguez-Rosado I, Gennarelli RL, Bach PB, Gonen M, D'Angelica MI, et al. The cost of postoperative pancreatic fistula versus the cost of pasireotide: Results from a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 2017;265(1):11–6.
53. Abbott DE, Sutton JM, Jernigan PL, Chang A, Frye P, Shah SA, et al. Prophylactic pasireotide administration following pancreatic resection reduces cost while improving outcomes. *Journal of Surgical Oncology*. 2016 Jun 1;113(7):784–8.
54. Bang H, Zhao H. Median-based incremental cost-effectiveness ratio (ICER). *Journal of Statistical Theory and Practice*. 2012 Sep 1;6(3):428–42.
55. Casciani F, Vollmer CM. Pasireotide and Corticosteroids for Prevention of Pancreatic Fistula - Over-HYPed? *JAMA Surgery*. 2020 Apr 1;155(4):299.
56. Adiamah A, Kushairi A, Gomez D. The Hydrocortisone vs Pasireotide in Reducing Pancreatic Surgery Complications Noninferiority Trial: Comparing Apples and Pears? *JAMA Surgery*. 2020 Oct 1;155(10):994–5.
57. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Nov 15];250(2):187–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638912/>
58. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Annals of surgery* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Nov 15];258(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728278/>