

1120968
2ej-



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Hospital de Especialidades C.M.R. I.M.S.S.

**INSULINOMA PANCREATICO
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO QUIRURGICO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN CIRUCIA GENERAL

presenta

DR. HECTOR PEDRAZA MENDOZA



IMSS

México, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.-

Introducción	1
Historia	2
Epidemiología	4
Anatomía Patológica	5
Cuadro Clínico	6
Diagnóstico	7
Localización del Tumor	9
Tratamiento	11
Objetivo	14
Material y Método	14
Resultados	14
Discusión	19
Conclusiones	22
Gráficas	23
Bibliografía	30

INTRODUCCION.-

El tumor funcionante de células beta de los islotes pancreáticos-**insulinoma**- es un tumor raro. Más frecuente en mujeres entre 30 y 60 años de edad, que se manifiesta fisiopatológicamente con una producción excesiva y autónoma de insulina y traduce crisis severas de hipoglucemia con síntomas neuropsiquiátricos y respuesta simpático-adrenergica que desaparece con la administración oral o endovenosa de glucosa, que de no corregirse pueden ocasionar daño neurológico irreversible e incluso la muerte. (7, 28).

El diagnóstico oportuno de este hiperinsulinismo basado en repetidas cuantificaciones de glucosa e insulina por métodos inmunorreactivos, así como por pruebas de estimulación y supresión y la localización ultrasonográfica, tomográfica o angiográfica del tumor, permiten un manejo integral; ya sea quirúrgico (curativo), mediante enucleación o resección o médico (paliativo), mediante quimioterapia. (5, 7, 16, 35).

Sea cual fuere el tratamiento, la finalidad será la desaparición total de la sintomatología. Observándose una cura del 63% en procesos benignos y un pronóstico alentador con sobrevida a 2 años del 35% en casos con malignidad. (3).

HISTORIA.-

En el momento en que Paul Langerhans describe, en 1869, la anatomía microscópica del páncreas como racimos de células denominados "islotes" en su disertación inaugural como estudiante, la investigación sobre la patología pancreática toma un auge cada vez mayor, con la aparición en la literatura mundial de reportes y descripciones en relación a tumores originados en las células de los islotes. (7, 13, 15). En 1988 Minkowski, sugiere la relación de los islotes con el metabolismo de la glucosa a partir de sus observaciones de esta sustancia en la orina de perros pancreatectomizados. (7).

Neve en 1891 y Nichols en 1902 describen por primera vez Adenomas insulares únicos de páncreas. (5, 7, 13).

En 1922 es descubierta la Insulina por Banting y Best (5, 7, 13, 14, 15). Y así, la posibilidad de un síndrome clínico como resultado de una producción excesiva de insulina es sugerida por Harris en 1924, estableciéndose el concepto de "Hiperinsulinismo" y su relación con hipoglucemia. (14). Observación que es reafirmada por Wilder en 1925, al reportar a un paciente con una tumoración maligna de células de los islotes que ya presentaba metástasis, el cual fué operado por W.J. Mayo. (15, 37). Ese mismo año, 1925, Lang describe adenomas múltiples de los islotes. (7).

La primera intervención quirúrgica exitosa de resección de un insulinoma benigno, realizada por Roscoe Graham, es informada por Howlan en 1929. (16).

Ya para 1935 y basado en un estudio de 35 pacientes, Whipple postula la tríada clásica para el diagnóstico clínico de hipoglucemia de tipo orgánico. (7, 10, 15, 21).

En 1938 Laidlaw documenta en forma minuciosa Nesidioblastosis del páncreas. Y ese mismo año Feyter describe por vez primera una población de "células claras" de distribución difusa que constituye el conglomerado neuroendocrino más grande en el cuerpo humano. (7). Yalow y Berson desarrollan en 1959, una técnica muy importante para la medición cuantitativa de insulina inmunorreactiva en plasma. (7). Posteriormente, en 1961, Fajans y colaboradores describen la prueba de tolerancia a la Tolbutamida. (5). Y durante ese mismo año, Markowitz, apoyado en un seguimiento por 25 años de 6 pacientes estudiados y tratados inicialmente por Whipple, revela la presentación de hemorragia gastrointestinal y de la denominada "Encefalopatía Posthipoglucémica" como secuelas tardías, posteriores a la cura de la hipoglucemia por métodos quirúrgicos. (22). Olsson es el primer en demostrar angiográficamente un insulinoma en 1963. (12, 38).

Murray-Lyon en 1968 es el primero en usar Estreptozotocina en el tratamiento de un paciente con carcinoma de los islotes, observándose control de la sintomatología y disminución de la dimensión tumoral. (2). Tres años más tarde, en 1971, Keaveny, Tawes y Belzer inyectan transoperatoriamente azul de Toluidina en la arteria esplénica y demuestran captación selectiva del colorante por el insulinoma y las metástasis hepáticas. (5).

Stefanini en 1974, publica resultados obtenidos de una recopilación de la literatura internacional, conformando la población estudiada más grande hasta la fecha, con 1067 casos. (35).

Pearse en 1977 establece el concepto APUD dando paso a una mejor comprensión de las neuroendocrinopatías. (26).

Kaplan y Cols. en 1979 publican una técnica de provocación con la infusión IV de Calcio, resultando segura, rápida, efectiva y muy selectiva. (18).

EPIDEMIOLOGIA.-

El Insulinoma es el tumor endócrino más común del páncreas. Su frecuencia aproximada es de 1/1 000 000 de habitantes anual, y son hallados en 0.08 a 1.5% de las autopsias de rutina. (28, 30, 31).

Ocurre más frecuentemente en mujeres (60%), que en hombres (40%). Con rango de edad entre los 30 y los 60 años y una incidencia pico a los 45.5 años. Habiéndose reportado hasta el momento más de 30 casos en niños menores de 2 años sin haberse encontrado correlación estadística entre la edad del paciente y la presencia de malignidad. (28, 30, 31, 35).

En pacientes adultos el 80-90% de los casos responden a un adenoma único, en 10% a adenomas múltiples o hiperplasia difusa y en 10 a 15% la causa es un carcinoma. Del total, el 84% de las veces el proceso es benigno y el 16% maligno. Al momento del diagnóstico, un tercio de los casos malignos (5% del total), presentan metástasis. (7, 13, 15, 28, 35).

La hipoglucemia por hiperinsulinismo orgánico en niños se asocia más frecuentemente con hiperplasia difusa o nesidioblastosis (neoformación de células de los islotes alrededor de células ductales o ductos pancreáticos. (13, 33).

Existe historia familiar en 30% de los casos y se asocia con el síndrome de Wermer (MEN I) en 4 a 10%.

ANATOMIA PATOLOGICA.

Los insulinomas son habitualmente tumores pequeños, siendo la mayoría (93%) menores de 3 cm. de diámetro, (7, 15, 21, 31). En una serie de 951 pacientes, se encontró que el 53% presentaban entre 1 y 5 cm. de diámetro, 34% entre 0.5 y 1 cm. 5% eran menores de 0.5 cm y 8% eran mayores de 5 cm. No existiendo relación entre las dimensiones y la presencia de malignidad ni la intensidad de los síntomas. (31, 35).

Dichos tumores se distribuyen casi con la misma frecuencia en la cabeza (30-32%), cuerpo (30%), y cola (34-35%): existiendo además en un 3-5% en cuello y proceso uncinado, y en 1 a 2% en sitios aberrantes, siendo los más frecuentes alrededor del duodeno, estómago o hilio esplénico. (7, 13, 21, 31, 35).

Macroscópicamente, son tumores ovoides con coloración que varía del amarillo al café-rojizo. Al corte es liso, de textura homogénea, diferente a la apariencia lobular del páncreas normal. La consistencia es algunas veces más firme que el tejido circundante, pero ésta diferencia no es suficiente para detectar por palpación tumores pequeños ubicados en la profundidad de la glándula. (13, 28, 31).

Las características histológicas aún con ultramicroscopia son similares tanto en insulinomas benignos como malignos. No obstante los esfuerzos de algunos investigadores en el pasado para determinar malignidad únicamente por aspecto histológico; actualmente se acepta como único criterio indicativo de malignidad, a la presencia de metástasis. (31).

Cabe mencionar que el insulinoma es un tumor con funcionamiento entópico y que existen además otros tumores extrapancreáticos con funcionamiento ectópico en adrenales, hígado, pulmón, riñón, ovario, cérvix, tubo digestivo y tejido mesodérmico, incluyendo estos últimos fibrosarcomas y mesoteliomas. Todos ellos excesivamente raros. (7, 25).



Aspecto macroscópico Transoperatorio

Insulinoma Cabeza de Páncreas.

CUADRO CLINICO.-

Desde el punto de vista clínico, lo habitual es que el diagnóstico se retrase, de tal manera que el intervalo entre el tiempo de aparición de los síntomas y el diagnóstico varía de 10 días a 15 años con una media de 19 a 33 meses. (30, 31, 35).

Así se ha reportado que el 51% de los pacientes son inicialmente mal diagnosticados, recibiendo incluso psicoterapia, anticonvulsivantes y drogas que actúan directamente sobre el SNC. (31).

Los síntomas y signos relacionados con la secreción autónoma de insulina por cualquiera de las displasias de las células beta son desencadenadas por hipoglucemia, la cual resulta de ayuno prolongado o ejercicio extremo. Existen dos mecanismos de producción de la sintomatología, dependientes de la rapidez de la disminución de la glucemia: Cuando la disminución es lenta, los síntomas se deben a disfunción cerebral por neurogluopenia, presentándose desorientación, visión borrosa, discinecia, lipotimias, cefalea, ansiedad, coma y crisis convulsivas hasta en 92% de los casos. Cuando la depleción de glucosa es más rápida se liberan catecolaminas del sistema nervioso autónomo en forma compensatoria, produciéndose temblor, palpitaciones, nerviosismo, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial y angor pectoris. (5, 7, 13, 16, 21, 35).

Los pacientes aprenden que pueden mejorar o abortar los episodios comiendo con frecuencia, lo que produce obesidad en el 37% de los sujetos. (7, 35). Y no debemos olvidar que al momento del diagnóstico el 6.8% de los pacientes presenta algún tipo de lesión cerebral irreversible. (7, 35).

Habitualmente, pero no siempre, se presenta la tríada diagnóstica de Whipple, que no obstante, no es específica de insulinoma, pero sugiere fuertemente el diagnóstico. (21, 31).

DIAGNOSTICO.-

El paso diagnóstico inicial es determinar si los síntomas son de origen hipoglucémico. Si tal es el caso se determina la presencia de la tríada de Whipple, que consiste en; 1) Inicio de la sintomatología con ayuno prolongado o ejercicio, 2) disminución de la glucosa sérica a 50 mg/dl o menos, 3) alivio del cuadro con la administración oral o endovenosa de glucosa, con lo cual se sugiere el diagnóstico. (13, 31). La mejor prueba para confirmar la existencia de insulinoma es una prueba de ayuno de 72 hrs. con períodos de ejercicio, durante la cual se toman múltiples muestras de sangre para determinar concentraciones de glucosa e insulina circulante; resultando positiva cuando se desarrollan síntomas asociados con una glucemia de menos de 50 mg/dl, los cuales se alivian con la administración de glucosa. Presentándose síntomas en el 65% de los pacientes dentro de las primeras 24 hrs. y en 95 a 100% de los mismos dentro de las 48-72 hrs. (13, 15, 21, 31). La precisión diagnóstica puede mejorar si la relación Glucosa (mg-dl) Insulina inmunorreactiva (μ -ml) es calculada para determinar si el nivel de Insulina Inmunorreactiva (IIR) plasmática es inapropiadamente alta para la glucosa sanguínea; con lo cual, una IIR en ayunas mayor de 6 μ -ml junto con glucosa menor del límite normal (80 mg/dl) y ausencia de anticuerpos contra insulina, hacen diagnóstico de insulinoma hasta en 98% de los pacientes. (21, 30). Otros criterios usados en ésta prueba son una relación IIR/Glucosa mayor de 0.3 y una relación Glucosa/IIR menor de 2.5 (7, 30, 31). La Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral tiene poco valor para establecer diagnóstico, a menos que se trate de una prueba de 6 hrs. que demuestre un nadir tardío de glucosa en la quinta o sexta hora, asociado con un hiperinsulinismo medido. (7, 13, 30). En la prueba de sensibilidad a la Leucina una relación Proinsulina/Insulina mayor de 20% indica insulinoma y mayor de 50% es compatible con malignidad; siendo precisa en el 50% de los casos. (13, 15, 31). La prueba del Glucagón es exacta en 70% de los pacientes. (31).

La prueba de supresión del Péptido "C", mediante la administración endovenosa de insulina exógena con la finalidad de producir hipoglucemia (40 mg/dl) y de ésta manera suprimir la producción endógena de insulina y Péptido "C" es de mayor utilidad sobre todo en pacientes con anticuerpos contra insulina circulante. Resultando positiva la prueba cuando dicha supresión No se presenta. (13, 27).

La prueba de Tolerancia a la Tolbutamida IV, tiene una precisión de 75 a 85% con un índice de falsas negativas del 10%. Y resulta positiva para insulinoma cuando se produce hipoglucemia menor de 50 mg/dl con insulina mayor de 20 mU/ml por 120 a 180 minutos. (13, 30, 31).

Debido a la aparente inclinación del Calcio a aumentar la emiocitosis y/o secreción de polipéptidos desde tumores de células APUD; se ha descrito su uso en infusión IV como prueba de provocación, lo que induce hipoglucemia y aumento de IIR únicamente en pacientes con tumores, lo que la hace una prueba específica, con precisión en 90 a 100% de los casos. (18). Otras pruebas usadas incluyen el uso de arginina, lisina, L-fenilalanina, epinefrina, las cuales han sido abandonadas dado que las nuevas pruebas son menos peligrosas y más gratificantes . (35).

LOCALIZACION DEL TUMOR.-

El porcentaje de localización varía del 15 al 95%, dependiendo de la técnica usada y del tipo de tumor de células de los islotes examinado. (34). Las técnicas se dividen en invasivas y no invasivas.

A) Métodos No Invasivos.

La Ultrasonografía es utilizada tanto preoperatoria como transoperatoriamente. Provee varios planos de corte, lo que permite detectar tumores de diámetro tan pequeños como 7 mm. los cuáles se aprecian como lesiones redondas u ovaladas, bien demarcadas y menos ecogénicas que el tejido pancreático circundante. Su resolución es mayor con cortes transversales y en lesiones de cabeza y cuerpo. Siendo inaccesibles para éste método los tumores de la cola. Gunther reporta una precisión de 60% en tumores menores de 2 cm. de diámetro. (12).

Con los actuales tomografos capaces de obtener cortes cada 5 mm. es posible detectar en la TAC, mediante estudio dinámico contrastado, tumores de hasta 7 mm. de diámetro con una exactitud de 64% para lesiones menores de 2.5 cm. La mejor resolución es en lesiones de cabeza y cuerpo las cuales se aprecian como incremento en la densidad tumoral, también llamada "Vascular Blush". Además es posible evaluar la resecabilidad quirúrgica al descartar invasión a estructuras retroperitoneales y/o metástasis hepáticas. (12, 34).

Aunque para establecer la utilidad de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) hacer falta más experiencia en el ámbito clínico, hoy día sabemos que este método ofrece mayor resolución para discriminar los diferentes planos tisulares delimitando la porción retroperitoneal del tumor de otros tejidos retroperitoneales como Psoas, Aorta, Riñón, etc., permitien

do evaluar reseabilidad, al detectar metástasis hepáticas. Aventura a la TAC por no requerir medio de contraste y no alterar la imagen por presencia de artefactos como movimientos respiratorios, grasas quirúrgicas o niveles hidroaéreos intestinales. (34).

B) Métodos Invasivos.

Por tratarse de tumores vascularizados, la Arteriografía selectiva es el mejor método para localizar tumores de hasta 0.5 cm. de diámetro, con una precisión que varía de 16 a 95% dependiendo mayormente del grado de vascularidad, dimensiones y localización del tumor. Siendo dicho porcentaje directamente proporcional a la vascularidad y dimensión e inversamente proporcional a la ubicación distal en la glándula. Permitiendo además detectar metástasis hepáticas. (4, 7, 9, 13, 21, 31, 38).

Cuando la arteriografía no es exitosa, el muestreo sanguíneo venoso por cateterismo pancreático percutáneo con determinaciones de insulina, para detectar picos de IIR permiten descubrir tumores de menos de 1 cm. de diámetro. Con una precisión que depende de la sensibilidad y especificidad de la técnica de radioinmunoensayo empleada en la determinación de insulina. (7, 13, 17, 21).

A pesar de las técnicas anteriores, la dificultad para hallar insulinosas ocultos encaminó al uso de técnicas como la Inyección de Azul de Toluidina en las arterias esplénica y gastroduodenal, con fines de localización, basada en la captación selectiva del colorante por el insulinooma y las metástasis hepáticas. (5, 35). O mediante la presentación de la llamada "Hiperglicemia de Rebote", que ocurre dentro de los primeros 30 minutos, posteriores de haber sido removido totalmente el tejido neoplásico funcionante. Y que se detecta mediante monitorización continua de glucosa sérica transoperatoria utilizando un páncreas artificial (Biostator). (4, 5, 10, 29, 35, 38).

TRATAMIENTO.-

El tratamiento del insulinoma se divide en médico y quirúrgico. El primero está indicado cuando: el paciente rehusa la cirugía, el riesgo quirúrgico es alto, cuando existe un tumor maligno inoperable. Los diversos regímenes probados en el pasado han incluido dietas hiperprotéicas, hiperlipidas y bajas en carbohidratos, Alloxan, insulina, ACTH, glucagon, 5 fluoracilo, mostaza nitrogenada, epinefrina, y otros. Hasta hace poco los Corticosteroides eran la droga más usada, pero se limitó su uso debido a que causaba hiperadrenalismo yatrógeno. (31, 35). El Díazoxido, una bezothiadiazina que a dosis de 150-450 mg/día produce disminución de la liberación de insulina, actuando directamente sobre las células beta, sin afectar la actividad periférica de la insulina ni su degradación, produce supresión de los síntomas hipoglucémicos, a la vez que hirsutismo, edema y náuseas. (5, 15). La Estreptoizotocina, un antibiótico derivado del Estreptomices acromógenes, a dosis de 0.5 a 2 g/ m² de SC, produce reversión de las anomalías bioquímicas en pacientes con insulinoma maligno tornándolos a sintomáticos, al actuar como tóxico específica para las células beta pancreáticas. Además induce reducción de la masa tumoral sin afectar la supervivencia. (5, 31, 35). La Mitramicina, un inhibidor de la síntesis de RNA es útil para tratar carcinoma metastásico con hipoglucemia refractaria al reducir los niveles séricos de Proinsulina. Resultando además ineficaz para disminuir la masa tumoral. (19).

La dimethyltriazeno imidazole carboxamide (DTIC) ha demostrado ser eficaz en carcinomas malignos al actuar como agente antitumoral por alquilación probablemente. Mejora la calidad de vida e induce una disminución de hasta el 75% del diámetro original del tumor; con buenos resultados en 50% de los pacientes a dosis de 250 mg/m²/día por 5 días, mensualmente. (1).

El tratamiento quirúrgico es curativo en 90 a 96% de los pacientes con patología benigna y la cura proviene de la remoción de todo el tejido neoplásico funcional. (31). La persistencia de hipoglucemia es causada por falla al identificar el tumor o resección incompleta. (35). Cuando el insulinooma es hallado el procedimiento quirúrgico está basado en el sitio, número, volúmen, naturaleza y enucleabilidad del mismo. (35). Así cuando se localiza en la cabeza o el proceso uncinado la enucleación está indicada, siendo factible en 50% de los casos con mortalidad operatoria de 5.7%. Los ubicados en cuerpo o cola deberán enuclearse de ser posible, o se realizará una pancreatectomía distal con esplenectomía, posible en 41% de los sujetos con mortalidad quirúrgica de 5.5%. Cuando el insulinooma es pequeño y/o múltiple se utiliza la resección pancreática con cortes progresivos de la cola a la cabeza hasta de 90% del volúmen glandular, con estudio histopatológico y monitorización con biostator en forma transoperatoria. Utilizando el criterio de resecabilidad al hallar el tumor en los cortes u observar normalización de la glucemia o el rebote hiperglucémico. (7, 13, 20, 21, 31, 35).

Si el tumor no se identifica ni con arteriografía ni durante la exploración quirúrgica, pero el diagnóstico de hiperinsulinismo es certero, el procedimiento a realizar es discutible. (7, 20, 35). Lo primero es descartar hiperplasia difusa, nesidioblastosis o adenomatosis mediante biopsia de la cola del páncreas, la cual, de ser positiva, indicará pancreatectomía distal subtotal: realizable en el 2% de los casos con mortalidad del 20% (5, 7, 35). En el pasado se recomendaba la pancreatectomía distal "a ciegas" para tumores ocultos, basados en el concepto de que la mayoría de los adenomas se encontraban en el cuerpo y la cola y que con este procedimiento mejoraba la sintomatología. Ambos conceptos son falsos y el éxito solo se logra en 50% de los casos, realizándose en 20% de los pacientes con mortalidad del 2%. (5, 10, 15, 31, 35).

Otros autores realizan Pancreatoduodenectomía primaria argumentando igual incidencia en tumores ocultos en la cabeza que en el resto de la glándula y enfatizando la exploración difícil de esta zona, logrando buenos resultados en 53% de los pacientes, con mortalidad del 26.6% y llevándose a cabo en 1.5% (5, 35). Por último hay quién ante hallazgos negativos durante la primera exploración, prefieren no realizar procedimiento alguno y diferir el tratamiento quirúrgico final por uno o dos años; tiempo en el cuál el tumor incrementa sus dimensiones tornándose más ostensible en un segundo tiempo quirúrgico. Controlando mientras tanto los síntomas con el uso de Díazóxido. (23).

La curación en forma global fué del 63%, con mortalidad del 11% y persistencia o recurrencia de la hipoglucemia en 16% de los casos. La recurrencia se debió en 6.8% de las veces a carcinomas no resecables o adenomatosis endócrina múltiple y en 9.2% a insulinomas inadecuadamente resecadas. (35). Mientras que la mortalidad obedeció en 37% de los sujetos a pancreatitis aguda, 23% a peritonitis y 14% a complicaciones pulmonares. (35). Las principales complicaciones son infección de la herida, neumonía, embolismo, pseudoquistes, fístulas pancreáticas (4.5%), pancreatitis aguda (12%). Presentándose como secuelas tardías Encefalopatía Posthipoglucémica (28 a 83%), sangrado gastrointestinal (36 a 50%) y diabetes mellitus (33%) en un seguimiento a 25 años. (7, 22).

OBJETIVO.-

Con el objeto de conocer la experiencia en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del insulinoma pancreático, se decidió efectuar un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo del 01 de Junio de 1979 al 31 de Diciembre de 1991, en pacientes manejados en el servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, con diagnóstico de Insulinoma.

MATERIAL Y METODO.-

Del expediente clínico de 13 pacientes diagnosticados como insulinoma se analizaron edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento quirúrgico y morbimortalidad.

RESULTADOS.-

En este lapso de tiempo - 12.5 años - se han practicado en el servicio de Cirugía General del HE CMR, 17 795 intervenciones quirúrgicas, de las cuales 14 han sido para tratamiento de insulinoma pancreático, lo que traduce una frecuencia de 0.07% por procedimiento quirúrgico. En el departamento de Anatomía Patológica del mismo hospital se han estudiado 183 041 piezas quirúrgicas; de ellas 13 han sido compatibles con diagnóstico de insulinoma, lo que da una frecuencia de 0.007% por pieza estudiada.

La población de estudio comprende 13 pacientes, de los cuales, 8 (62%) fueron del sexo femenino y 5 (38%) del masculino.

Por lo que refiere a edad, la menor fué de 20 años y la mayor de 66 años con un promedio de 39 años.

La duración del cuadro clínico previo al diagnóstico varió de 1 a 48 meses con un promedio de 20 meses y se caracterizó por:

Síntomas	Pacientes	%
Neuroglucopénicos	12	92%
Simpaticoadrenérgicos	13	100%
Tríada de Whipple	11	85%
Crisis Convulsivas	3	23%
Conducto Inadecuada	2	15%

Entendiéndose como Neuroglucopénicos a una amalgama de cefalea, visión borrosa, ansiedad, confusión, estupor, parestesias y coma. Y como Simpaticoadrenérgicos a sudoración, temblor, palidez, palpitaciones y angor.

Cabe hacer notar que en 3 casos (23.0%) existieron antecedentes de medicación con fármacos anticonvulsivos diversos. Y que en 2 (15%) se sospechaba epilepsia del Lóbulo Temporal.

En otro caso, un paciente desarrolló estado de Coma irreversible previo a su ingreso al hospital, como complicación de hipoglucemia.

La metodología de estudios diagnósticos comprendió;

Prueba Diagnóstica	Paciente	%
Hipoglucemia de Ayuno Glucosa Sérica	13/13	100%
Insulina Inmunorreactiva S.		
Relación IIR/Glucosa	10/10	100%
P. de Ayuno Prolongada		
Determinación Péptido "C"	4/4	100%
Estimulación con Calcio IV	1/1	100%
Curva Tolerancia Glucosa VO	1/1	100%

De los estudios con fines de localización del tumor se emplearon:

Método Diagnóstico	Paciente	%
Arteriografía Selectiva	12/13	92%
Tomografía Axial Computada	4/7	57%

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron 14 en total, ya que un paciente requirió reexploración quirúrgica por recurrencia de la sintomatología. Los diferentes procedimientos fueron:

Procedimiento OX	Paciente	%
Pancreatectomía Distal	6	46%
Enucleación	5	38%
Pancreatectomía Segmentaria	1	8%
Lapar. Explor. Biopsia Hígado	1	8%

La Laparotomía Exploradora con biopsia Hepática se realizó en un paciente con una tumoración maligna del cuerpo que presentó metástasis hepáticas, con fines de confirmación diagnóstica.

La Ubicación del tumor en nuestra muestra fué;

Ubicación	Paciente	%
Cabeza	4	31%
Cuello	1	8%
Cuerpo	8	61%
Cola		

No se encontraron tumores ectópicos en nuestro grupo.

La relación entre la ubicación del tumor y el procedimiento quirúrgico realizado, se muestra en el siguiente cuadro:

Ubicación	Pacientes	Procedimiento
Cabeza	4	Enucleación
Cuello	1	Pancreatectomía Segmentaria
		Pancreatectomía Distal (6)
Cuerpo	8	Enucleación (1)
Cola		

De las piezas quirúrgicas resecaadas 11 (85%) fueron de naturaleza benigna (Adenomas Unicos), y 2 (15%) de naturaleza maligna (Carcinomas). Las dimensiones de los tumores variaron entre 2 y 4.5 cm. de diámetro.

La Morbimortalidad del tratamiento quirúrgico de nuestros pacientes fué la siguiente:

Complicación	Pacientes	%
Morbilidad		
- Infección Urinaria	1	8%
- Hemorragia PO	1	8%
- Pancreatitis Aguda PO	1	8%
- Total	3	24%
Mortalidad - - - - -		
- Tromboembolia Pulmonar	1	8%
- Actividad Tumoral	1	8%
- Recurrencia Tumoral	1	8%
- Total	3	24%

La hemorragia y el absceso residual fueron tratados quirúrgicamente. La infección urinaria y la pancreatitis aguda se resolvieron con tratamiento médico conservador.

Aunque la mortalidad global del grupo fué 24%, ninguna de las muertes se relacionó directamente con el procedimiento quirúrgico. Siendo este último curativo en 11 casos (85%), paliativo en 1 (8%) y para confirmación diagnóstica en 1 (8%).

El seguimiento en nuestros casos ha sido de 26.2 meses en promedio, observándose supresión de los eventos hipoglucémicos en forma por demás satisfactoria.

DISCUSION.-

El tumor de células beta de los islotes de Langerhans es un tumor raro, hallado en el 0.08 a 1.5% de las autopsias de rutina según la literatura, y en el 0.007% de las piezas quirúrgicas en nuestro hospital.

El sexo femenino en la 3ra. y 4ta. décadas de la vida es el grupo más afectado (62%).

Fisiopatológicamente, este tumor se manifiesta por hiperinsulinismo endógeno con producción excesiva de insulina aún en presencia de niveles bajos de glucosa sérica, lo que traduce episodios severos de hipoglucemia que se manifiestan clínicamente por una amalgama de signos y síntomas que se producen por dos mecanismos: neuroglucopenia (92%) y respuesta simpaticoadrenérgica (100%), hallándose la tríada de Whipple en 85% de los casos, como se advirtió en nuestros pacientes. Sin embargo, en ocasiones la sintomatología es vaga, lo que orienta el diagnóstico hacia patología neurológica y/o psiquiátrica, retardando el diagnóstico correcto en este estudio - y en el de otros autores - un lapso promedio de 20 meses. De este modo el 51% de los pacientes de la serie de Shatney y el 23% de la nuestra fueron diagnosticados en forma errónea en un principio, motivo por el cual un 8% de los casos presentaban lesión cerebral irreversible al iniciarse su estudio en nuestro hospital.

En el HE CMR el diagnóstico de insulinoma se basó en pruebas como la glucemia de ayuno, determinaciones de glucosa e insulina inunorreactiva y su relación, prueba de ayuno prolongado, curvatolerancia a la glucosa VO, así como cuantificación de Péptido C y pruebas de provocación con Calcio IV con una precisión del 100%, que es ligeramente mayor a los resultados obtenidos por autores como Service, Fajans, Rubenstein y Kaplan.

... 19

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

La localización del tumor en todos los sujetos de esta investigación se realizó con métodos de imagen como arteriografía selectiva (92%) y Tomografía Computada Contrastada (57%), con resultados que son equiparables a los reportes de Friesen y Stark respectivamente. La Ultrasonografía abdominal que se ha reportado con una precisión diagnóstica del 60% en tumores menores de 2 cm de diámetro en la serie de Günther y colaboradores, tuvo resultados francamente decepcionantes en los dos pacientes de nuestra población, estudiados con éste método.

El cateterismo venoso pancreático en nuestro hospital se empleó con fines de monitorización transoperatoria y no con fines de localización.

El procedimiento quirúrgico más frecuentemente empleado en nuestro grupo fué la Pancreatectomía Distal (46%) seguida por la Enucleación (38%), en contraposición a lo descrito en la literatura: Enucleación 50% y Pancreatectomía Distal 41%. Y obedeció a que en nuestros pacientes los tumores se ubicaron en el 61% de las veces en cuerpo y/o cola, siendo la Pancreatectomía distal el procedimiento con mayor indicación.

Se realizó además una Pancreatectomía segmentaria con cortes progresivos en un caso en que el adenoma se localizó en cuello durante el estudio transoperatorio de los segmentos enviados.

Como en todos nuestros casos el insulinooma fué localizado preoperatoriamente, la pancreatectomía a ciegas - ya en desuso - y la Pancreatoduodenectomía a ciegas propuesta por Fonkalsrud no fueron necesarias.

Las piezas reseccadas por nosotros resultaron ser adenomas únicos en 85% y carcinomas en 15%. Frecuencia ya observada en otros trabajos.

Las complicaciones como embolismo y pancreatitis aguda posoperatoria en nuestra experiencia, resultaron ser mucho menos frecuentes (8%) que las descritas en una serie que recopiló 1 067 casos (12%).

El tratamiento quirúrgico fué curativo en 85% de nuestros casos, en relación al 90-96% de la literatura, observándose en cambio que no tuvimos ninguna muerte operatoria en comparación al 11% descrito por Stefanini y colaboradores, quiénes reportaron a su vez una recurrencia del 16%, equivalente al doble de la nuestra (8%), que obedeció a un paciente con tumor diagnosticado inicialmente como benigno, que mostró metástasis hepáticas 6 meses después del procedimiento quirúrgico inicial.

El pronóstico en lesiones de naturaleza benigna es bueno con remisión total de la sintomatología. Mientras que es desalentador en las malignas, ya que en los 2 casos de nuestra serie, la muerte sobrevino 1 y medio y 6 meses después de haberse confirmado el diagnóstico, no obstante haberse controlado los síntomas con fármacos como Streptozotocina y análogos de Somatostatina.

CONCLUSIONES.-

1.- El insulinoma pancreático es un tumor raro. Su tratamiento comprende el 0.07% de todas las intervenciones quirúrgicas del servicio de Cirugía General del HE CMR.

2.- Es más común en la 3ra. y 4ta. décadas de la vida.

3.- El 62% de los casos corresponde a mujeres.

4.- El cuadro clínico puede ser atípico, lo que con frecuencia retarda el diagnóstico.

5.- El diagnóstico se basa en la demostración de Hiperinsulinismo por medio clínicos (Tríada de Whipple 85%) bioquímicos (Glucosa, Insulina inmunorreactiva, Péptido C 100%). Y mediante la demostración del tumor por imagen (Arteriografía y TAC 92%).

6.- Los procedimientos Quirúrgicos más frecuentemente realizados fueron la Pancreatectomía Distal (46%) y la Enucleación (38%), con morbilidad de 23% y mortalidad nula.

7.- El Adenoma Único fue la lesión más frecuente (85%). Ubicándose en cuerpo y cola el 61% de los mismos.

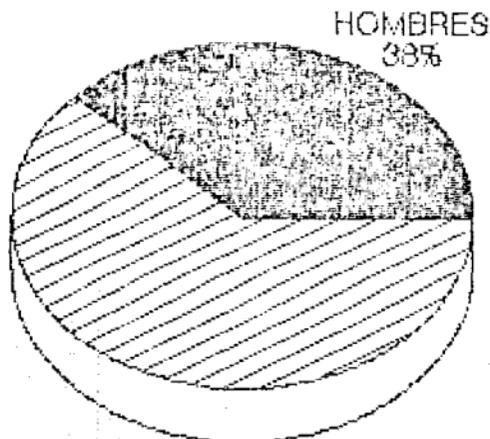
8.- En el 15% de los casos el proceso fue Maligno, con metástasis hepáticas o invasión vascular venosa.

9.- La hemorragia y la pancreatitis aguda posoperatorias conformaron las complicaciones más comunes.

10.- El tratamiento quirúrgico es curativo en 85% de los casos.

INSULINOMA PANCREATICO

DISTRIBUCION POR SEXO

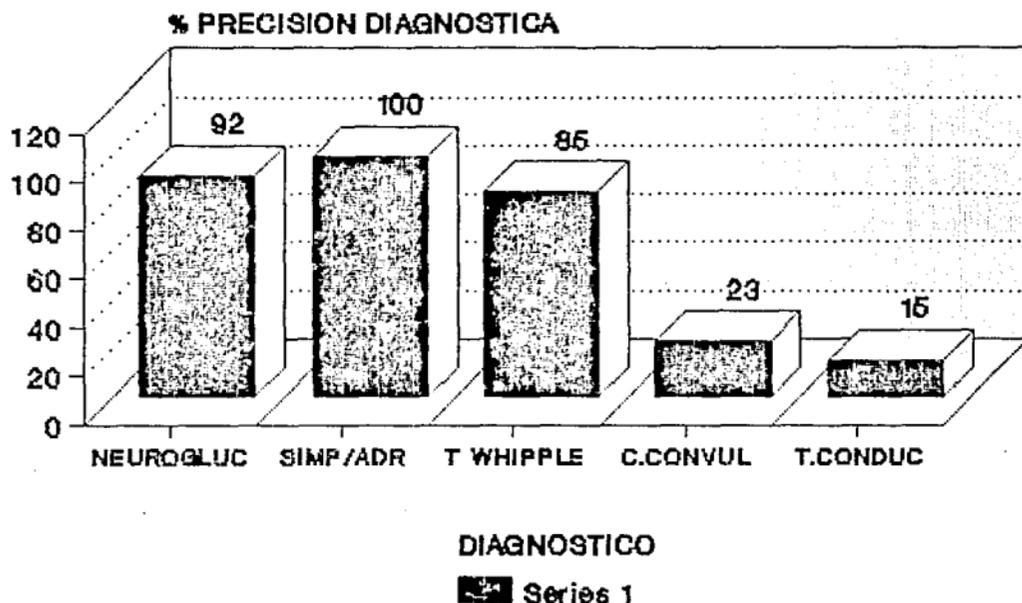


MUJERES
62%

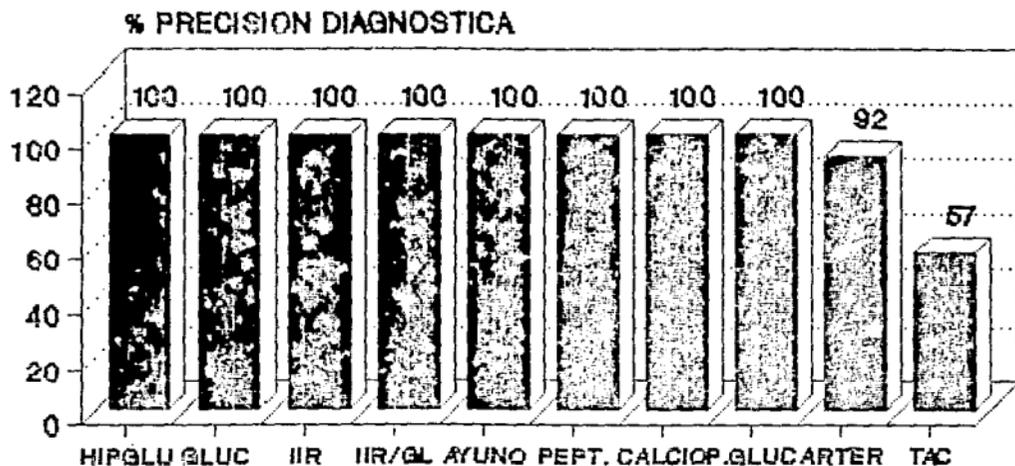
EDAD PROMEDIO 39.5 AÑOS

INSULINOMA PANCREATICO

DIAGNOSTICO CLINICO



INSULINOMA PANCREATICO DIAGNOSTICO Y LOCALIZACION

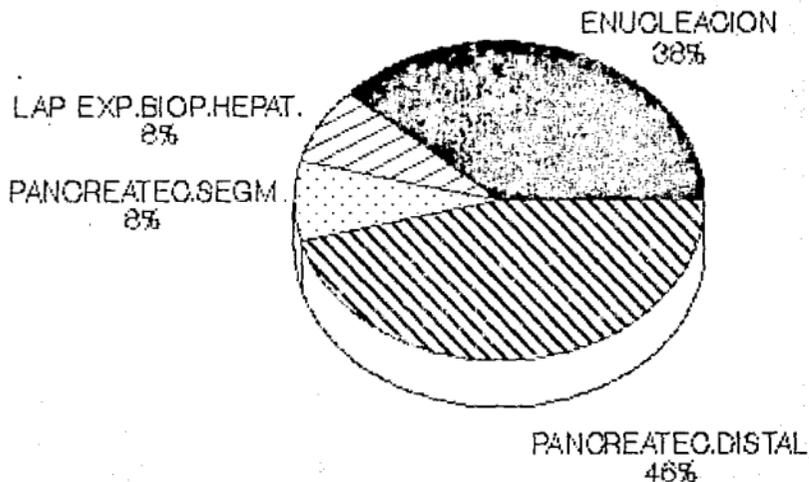


% PRECISION

Series 1

INSULINOMA PANCREATICO

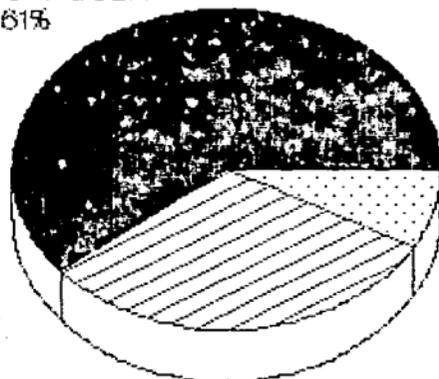
TRATAMIENTO QUIRURGICO



INSULINOMA PANCREATICO

UBICACION DEL TUMOR

CUERPO Y COLA
61%

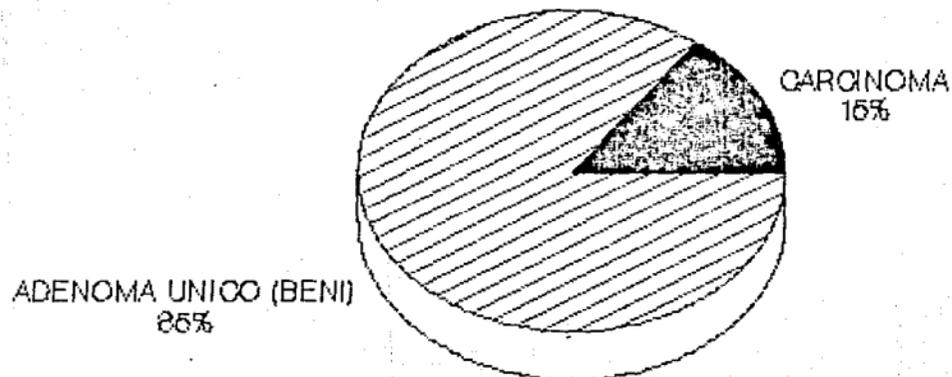


CUELLO
8%

CABEZA
31%

INSULINOMA PANCREATICO

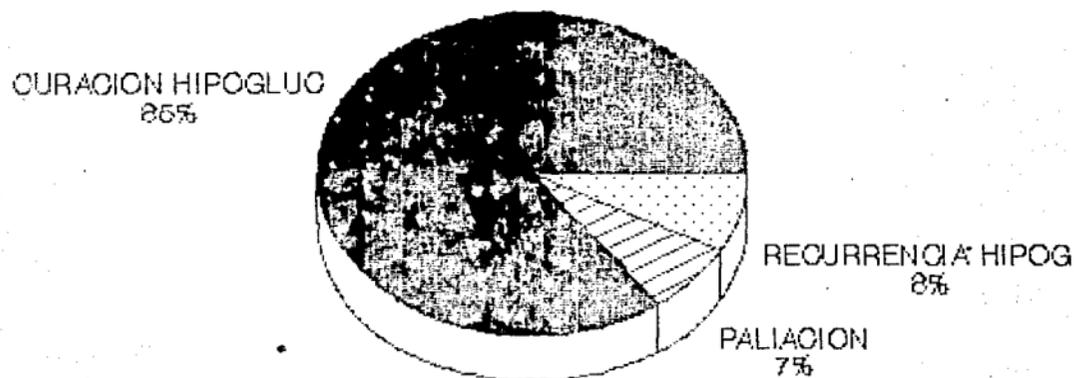
ANATOMIA PATOLOGICA



20-ABRIL-92

INSULINOMA PANCREATICO

RESULTADOS TRATAMIENTO QUIRURGICO



BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Altimari, A.F. Badrinath, K. et al. DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 102:1009 1987.
- 2.- Broder, L.E. Carter, S.K. Pancreatic Islet Cell Carcinoma II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern - Med* 79:108, 1973.
- 3.- Carboni, M. Long, N:P: Gastric acid secretion in insulin secreting tumores of the pancreas. *Surg gynec Obstet* 137:797. 1973.
- 4.- Duncan, W:E: Duncan, T.G. Artificial Pancreas as an aid during - - insulinoma resection. *Am J. Surg* 142:528, 1981.
- 5.- Filippi, C.K. Higgins, G.A. Diagnosis and manegement of Insulinoma. *Am J. Surg* 125:231, 1973.
- 6.- Fonkalsrud, E. W. Pancreatoduodenectomy for instet-cell tumor of - the Pancreas in infancy and childhood. *J.A.M.A.* 197:586, 1966.
- 7.- Friesen, S.R. Tumores Insulinicos y Apudomes, in Maingot R. (ed) -- Panamericana, 1986, p. 2075.
- 8.- Friesen, S.R. Kimmel, J.R. et al. Pancreatic Polypeptide as a screening marker for pancreatic polypeptide apudomas in multiple endocri nopathies. *Am J Surg* 139:61, 1980.
- 9.- Fulton, R.E. Sheedy, P:F: Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas *Am J. Roentgenol* 123:367,- 1975.
- 10.- Galbut, D.L. Markowiths, A.M. Insulinoma: Diagnosis, surgical manegement and long-term follow-up, Riview of 41 cases. *Am J. Surg* 139: 683, 1980.
- 11.- Geould, E. V. Memoli, V. et al. The APUD cell system and its neo- - plasm. Observation on the significance and limitations of the con- - cept. *Surg Clin N Amer* 59:93, 1979.
- 12.- Gunther, R. W. Klose, K. J. Islet-Cell tumors: detection of small - lesions with Computed Tomography and Ultra sound. *Radiology* 148:485 1983.
- 13.- Gutiérrez, S. C. García, C.F. Tumores Funcionantes del Páncreas, en Gutiérrez, S. (ed): *Fisiopatología Quirúrgica del aparato digestivo la Ed. Manual Moderno*, 1988, p 334.
- 14.- Harris, S. Hiperinsulinism and dysinsulinism *J.A.M.A.* 83:729, 1924.

- 15.- Higgins, G.A. Pancreatic Islet Cell Tumors: Insulinoma Gastrinoma, and Glucagonoma. Surg Clin N. Amer 59:131, 1979.
- 16.- Howland, G. Campbell, W.R. Dysinsulinism, convulsions and coma due to islet cell tumor of the páncreas, with operation and cure. J.A.-M.A. 93:674, 1929.
- 17.- Ingemansson, S. Kiht, C. et al. Localizacion of insulinomas and islet cell hyérplasias by pancreatic vein catheterization and insulin assay. Surg Gynecol Obstet 146:725, 1978.
- 18.- Kaplan, L: E: Lee, H.Ch. Rubenstein, A.R. Calcium infusion. A. neo-Provocative Test for insulinomas. Ann Surg 190:501, 1979.
- 19.- Kiang, D.T. Frenning, D.H. et al. MitrAMYcin for hypoglicemia in -- malignant insulinoma. N. Engl J. Med 299:134, 1978.
- 20.- Laroche, G.P. Ferris, D.O. et al. Hyperinsulinism: Surgical results and management of Occult Functionating islet cell tumor; Review of- 154 cases. Arch Surg 96:763, 1968.
- 21.- Liechty, R: D: Exploración pancreática y escisión de tumores de células de los islotes., in Nyhus I:M: (ed) Panamericana 1984, p 1092
- 22.- Markowitz, A.M. Slanets, C.A. Jr, et al. Functionating islet cell -- tumors of the pancreas: 25 year follow-up. Ann Surg 154:877, 1961.
- 23.- Mengoli, L:M: Lequesne, P. Blind pancreatic resection for suspected insulinomas: A review of the problem. Br. J. Surg 54:749, 1967.
- 24.- Modlin, I.M. Endocrin tumors of the pancreas. Surg Gynecol Obstet - 149-751, 1979.
- 25.- Papaniannou, A.N. Tumors others than insulinomas associated with hypogluccemia. Surg Gynecol obstet 123:1093, 1966.
- 26.- Pearse, A.G.E. The difuse neuroendocrine system and the APUD concept: Related "endocrine" peptides in braintestine, Pítuitary, placenta and anuran cutaneous gland. Med Biol 55:115, 1977.
- 27.- Rubenstein, A.H. Xusuya, H. Horwits, P:L: Clinical significance of circulating C-Peptide in diabetes mellitus and hipogluccemic disorders. Arch Int. Mod. 137:625, 1977.
- 28.- Schein, P.S. I let Cell Tumors: Current concepts and Management Ann Int. Med. 79:239, 1973.

- 29.- Schwartz, S.S.Horwitz, D.L.et al. Continuous monitoring and control of plasma glucose during operation for removal of insulinomas. Surgery 85:702, 1979.
- 30.- Service, F.J. Dale, A.J. et al. Insulinoma: clinical and diagnostic features of the 60 consecutive cases. Mayo Clin proc 51:417, 1976.
- 31.- Shathey, C.H. Grage, T.B. Diagnostic and Surgical aspects of insulinoma: A. review of twenty-seven cases. Am. J. Surg 127:174, 1974.
- 32.- Sigel, B. Coelho, J. C. Ultrasonic Imaging During Biliary and Pancreatic Surgery. Am J. Surg 141:84, 1981.
- 33.- Silen, W.S. Steer, M:L. Páncreas., in Schwartz, S.I. (ed) 4a. Ed. - McGraw-Hill, 1987, p 1340.
- 34.- Stark, D.D. Moss, A.A. et al. Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors. Surgery - - 94:1024, 1988.
- 35.- Stefanini, P. Carboni, M. et al. Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1 067 cases. Surgery 75:597, 1974.
- 36.- Turner, R.C. Morris, P.J. et al. Localisation of insulinomas.Lancet 1:515, 1978.
- 37.- Wilder, R.M. Alland, F.N. et al. Carcinoma of the Island of the pancreas. Hyperinsulinism and Hypoglicemia J.A.M.A. 89:348, 1927.
- 38.- Wolfe, W.G. Mullen D.C. Insulinoma of the pancreas. Use of the Tolbutamide Test, Arteriography, and selenium Scan in modern diagnosis Arch Surg 104:56, 1972.