

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

15  
20

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN

TUMORES ENDOCRINOS DEL  
PANCREAS

TESIS DE POSGRADO

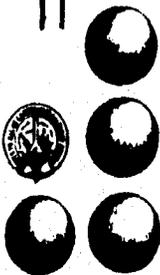
PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN:

CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. JORGE AUGUSTO CANTO JAIRALA



UNAM

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MARZO DE 1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

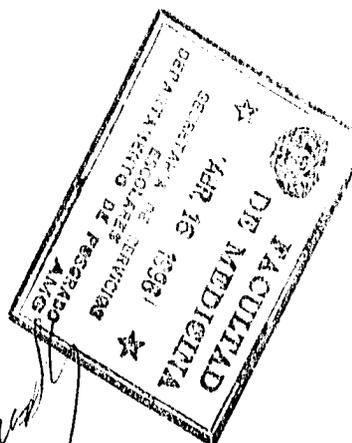


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.



*Miguel P. Herrera*  
Dr. Miguel P. Herrera Hernández  
Asesor de Tesis

*Héctor Orozco*  
Dr. Héctor Orozco Zepeda  
Subdirector General de Cirugía y  
Profesor del Curso

*Efraín Díaz Jaramán*  
Dr. Efraín Díaz Jaramán  
Subdirector General de Enseñanza

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
MEXICO, D. F.

*Al Único que brinda todo a cambio de nada,  
a El que hizo posible mi vida  
y mi formación,  
a El que me ha colmado de bendiciones  
y bienaventuranzas:  
Dios mío, gracias.*

*Si en la lid el destino te derriba  
Si todo en tu camino es cuesta arriba  
Si tu sonrisa es ansia insatisfecha  
Si hay faena excesiva y vil cosecha  
Si a tu caudal se contraponen diques  
date una tregua, pero no claudiques.*

*A Lourdes*

*Tu amor, tu compañía, tu comprensión y tu apoyo total e incondicional, le han dado a mi vida la luz y el impulso vital que le faltaba. Por tu tolerancia en esos momentos de trabajo en donde soportabas mi ausencia. Recuerda que siempre te llevo en mi corazón. Te amo.*

*A Jorge y Juan Pablo*

*Su llegada modificó mi forma de ver la vida. Les pido perdón por el tiempo que no pude estar con ustedes. Espero que mi cariño y amor, así como mi trabajo y esfuerzo me ayude a recompensarlos. Mi futuro está comprometido con el de ustedes.*

*A mis padres*

*Gracias por haberme dado la vida, por sus esfuerzos y sacrificios para llevarme al lugar en donde estoy ahora. El esfuerzo de toda su vida ha cristalizado en grandes frutos. Lo que soy es sólo una pequeña muestra de lo que puede lograr un gran hombre y una gran mujer. Los quiero.*

*A mis hermanas Eiv, Alicia y Renán*

*Gracias por sus consejos y su cariño. Su presencia y su ayuda siempre fueron importantes para mí. Estoy seguro que el futuro será mejor para todos.*

*A mis cuñados por todo el apoyo que junto con mis hermanos me brindaron.*

*A mi familia política, por la ayuda que siempre nos ofrecieron.*

*A los Dres. Lizardo Vargas Arce y José Luis Araujo Barrera.*

*tutores, maestros y amigos a quienes debo mi gusto por la medicina y cirugía académicas. Gracias a ustedes pude ingresar a la gran familia del Instituto Nacional de la Nutrición. Mi admiración y mi respeto.*

*Al Dr. Miguel J. Herrera Hernández.*

*un gran maestro y amigo. Gracias a personas como tú, la cirugía en México crece cada día. Mi admiración y mi respeto por siempre.*

*Al Cuerpo de Cirujanos del Instituto Nacional de la Nutrición.*

*sus enseñanzas y consejos han sido básicos para mi formación. Espero no defraudarlos nunca.*

## INDICE

	<u>Pág.</u>
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y Métodos.....	4
Resultados.....	4
Discusión.....	8
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	18
Tablas.....	22
Figuras.....	30

## Resumen

Se sabe que los tumores endócrinos del páncreas producen diversas sustancias asociadas a casi una docena de síndromes clínicos. Las variedades de tumores difieren significativamente en cuanto a su tamaño, localización, sexo, comportamiento y pronóstico. El objetivo del presente estudio consiste en analizar nuestra experiencia en el manejo de este tipo de tumores.

Se revisaron los expedientes de 38 pacientes que constituyen la totalidad de enfermos con tumores endócrinos del páncreas atendidos durante los últimos 30 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Se analizaron sus características clínicas, radiológicas, hallazgos operatorios, tratamiento y evolución. Fueron revisados los especímenes histológicos por un patólogo, realizándose estudios de inmunohistoquímica en los tumores no funcionales.

Veinte pacientes cursaban con hiperinsulinemia, 8 con el síndrome de Zollinger-Ellison y 10 con tumores no funcionales. La edad promedio de los pacientes con hiperinsulinemia fue de 38 años, 8 fueron hombres y 12 mujeres, 18 fueron esporádicos y 2 asociados al síndrome de NEM I. Todos presentaron la tríada de Whipple. Se documentaron 18 insulinomas, 6 se encontraron en la cabeza, 5 en el cuerpo, y 5 en la cola del páncreas. Se realizó enucleación en 5 tumores, pancreato-duodenectomía en 3 y pancreatectomía distal en 8. Hubo normalización postoperatoria de la glicemia en los 14 pacientes con tumores esporádicos y ninguno de los asociados a NEM I; 15 fueron benignos. De los pacientes con gastrinoma la relación por sexo fue de 3 hombres y 5 mujeres con una edad promedio de 41 años. Siete tumores fueron esporádicos y uno asociado a NEM I. El 70% se encontraron en el triángulo del gastrinoma. En 3 se practicó gastrectomía y en 5 excisión local. Hubo curación postoperatoria en el 60%; 40% fueron malignos. De los tumores no funcionales, 2 se presentaron en pacientes del sexo masculino y 8 del femenino con edad promedio de 30 años: 9 fueron esporádicos y uno asociado a NEM I. Hubo producción hormonal demostrable por inmunohistoquímica en el 60%; el 90% fueron malignos y se logró curación mediante cirugía en el 10%.

Concluimos que el tumor endocrino más frecuente en nuestro hospital es el insulinoma. La frecuencia de curación postoperatoria para las tres variedades de tumores es de 90, 60 y 10% respectivamente. La frecuencia de malignidad para los grupos es de 5, 40 y 90% y la supervivencia de los pacientes con tumores neuroendócrinos malignos del páncreas es superior a la correspondiente a los adenocarcinomas.

### Introducción

Los tumores endócrinos del páncreas constituyen un grupo de neoplasias derivadas de las células de los islotes de Langerhans. Estas células son parte del sistema neuroendócrino y comparten características citoquímicas con las células de los tumores carcinoides, el carcinoma medular del tiroides, y el feocromocitoma (1). A este grupo de tumores se les conoce con el nombre de APUDomas, término que proviene de las palabras en idioma inglés "Amine Precursor Uptake and Decarboxilation" en base a su capacidad para captar precursores de aminas, descarboxilarlos y producir con ellos diversos péptidos (2).

Desde el punto de vista de su distribución anatómica, los tumores de las células de los islotes se han dividido en dos grandes grupos. En el grupo I se incluyen a los gastrinomas, PPomas y somatostatínomas y en el grupo II a los insulinomas y a los glucagonomas (3). La principal diferencia entre estos dos grupos está dada por su distribución. Aproximadamente el 75% de los tumores del grupo I se focalizan a la derecha de los vasos mesentéricos mientras que el 75% de los del grupo II se focalizan a su izquierda (4).

Durante la evaluación de un paciente en quien se sospecha la existencia de un tumor neuroendócrino del páncreas es necesario tomar en cuenta diversos aspectos que analizaremos a continuación.

La mayor parte de tumores neuroendócrinos son funcionales y en ellos, la manifestación clínica inicial está dada por la sobreproducción hormonal, sin embargo, aproximadamente la tercera parte de este tipo de

tumores no libera ningún tipo de sustancia al torrente circulatorio por lo que no dan lugar a síntomas atribuibles al exceso de péptidos circulantes.

Es importante identificar si se trata de una neoplasia benigna o maligna, tomando en cuenta las implicaciones terapéuticas y pronósticas que esto conlleva. En atención a la imposibilidad que existe para establecer el diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico, es de primordial importancia investigar o descartar la existencia de invasión local y/o metástasis a distancia.

Otro aspecto relevante consiste en establecer si el tumor es esporádico o forma parte de uno de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple. Los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I) cursan con tumores en la hipófisis, las glándulas paratiroides y el páncreas. Actualmente se sabe que el locus de la NEM I se localiza en el cromosoma # 11 y su alteración consiste en la pérdida de los alelos constitucionales (5). De los tumores pancreáticos que habitualmente desarrollan estos pacientes, el gastrinoma ocupa el primer lugar en frecuencia y el insulinoma el segundo lugar. Diversos estudios han demostrado que en los pacientes con NEM I los tumores pancreáticos siempre son múltiples y pueden coexistir con lesiones similares en duodeno. En este grupo de enfermos, la frecuencia de malignidad es también mayor. Estos puntos aunados a la necesidad de realizar estudios de escrutinio a los familiares en riesgo, hacen de suma importancia establecer su existencia.

Finalmente cabe resaltar que el tipo de patología responsable de la sobreproducción hormonal en niños y adultos puede ser diferente y así por ejemplo la causa de hiperinsulinemia en un paciente no portador de NEM I es casi invariablemente un adenoma productor de insulina, a diferencia de lo que ocurre en neonatos en quienes la etiología puede ser hiperplasia difusa del tejido insular (nesidioblastosis). Esta diferencia repercute en la forma de tratamiento, que puede variar desde la sola enucleación de la lesión en el adulto, hasta la resección subtotal del páncreas en el neonato (3).

El objetivo del presente estudio consiste en analizar la experiencia en nuestro Instituto con este tipo de tumores, con énfasis en su forma de presentación, diagnóstico, evolución clínica y tratamiento.

### **Material y Métodos**

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino de páncreas intervenidos quirúrgicamente en el INNSZ durante los últimos 30 años (1960 a 1992). Se revisaron los expedientes clínicos analizándose sus características clínicas, radiológicas, hallazgos operatorios, tratamiento y evolución. Todos los especímenes histológicos fueron revisados por un solo patólogo, realizándose tinciones de inmunohistoquímica en aquellos tumores cuyo diagnóstico fue de tumores clínicamente no funcionales.

### **Resultados**

De un total de 38 pacientes se estudiaron 20 con el diagnóstico de hiperinsulinemia, 8 con el Síndrome de Zollinger-Ellison y 10 con tumores clínicamente no funcionales.

**Hiperinsulinemia.** Se encontraron 12 mujeres y 8 hombres con edad promedio de  $36 \pm 14$  años; 18 eran casos esporádicos y dos asociados a NEM I. Todos los pacientes cursaban con la triada de Whipple, corroborándose en todos los casos hipoglucemia e hiperinsulinemia cuyas cifras promedio se anotan en la tabla 1. Como estudios de localización, se practicó US preoperatorio en un enfermo que demostró el tumor; se realizó tomografía computada de abdomen en 10, de los cuales fue positiva en 7 y angiografía en 11 pacientes, siendo positiva también en 7. En cuanto a la localización topográfica del tumor y su forma de tratamiento, seis se encontraron en la cabeza del páncreas, practicándose enucleación en 3 y pancreatoduodenectomía en los otros 3. Cinco se localizaban en el cuerpo, dos fueron enucleados y 3 extirpados mediante pancreatomectomía subtotal y de los cinco situados en la cola, en todos se practicó pancreatomectomía

distal. En 4 pacientes —ante la falta de demostración de un tumor—, se estableció el diagnóstico de nesidioblastosis. Posterior al tratamiento hubo normalización de la glicemia en los 14 pacientes con tumores esporádicos pero en ninguno de los 2 asociados al síndrome de NEM I.

A los 4 pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de nesidioblastosis se realizó pancreatomecтомía subtotal. Al analizar sus características y evolución encontramos que uno estaba tomando tolazamida, otro paciente tiene nueve años tomando diazóxido y no se ha vuelto a estudiar ante la posibilidad de que pueda tener un insulinoma aún no diagnosticado. El tercero fue reintervenido encontrándose un insulinoma en la cabeza del páncreas, y en el último caso no fue posible su seguimiento, por lo que no puede sustentarse el diagnóstico de nesidioblastosis en ninguno de ellos.

Tres de los cuatro pacientes con hipoglucemia postoperatoria fueron reoperados. En un paciente portador de NEM I se extirpó un segundo tumor en otra intervención y cuatro años después fue sometido a pancreatomecтомía subtotal identificándose 14 insulinomas más. En el otro paciente con NEM I se encontró compromiso metastásico del tumor falleciendo a causa de la enfermedad y el último paciente a quien se le había practicado pancreatomecтомía subtotal, se le encontró un tumor en la cabeza del páncreas que fue extirpado corrigiéndose con ello la hipoglucemia.

Con respecto a las complicaciones postoperatorias, cinco pacientes presentaron como complicación un absceso intraabdominal, dos fístula pancreática, una infección de la herida y uno tromboflebitis más neumonía, sumando un 40% de morbilidad y no hubo mortalidad operatoria.

La frecuencia de éxito en tumores esporádicos fue del 94% y 5% de los asociados a NEM I en un período de vigilancia promedio de 4 años, con vigilancia mayor de 1 año en el 75% de los pacientes.

**Gastrinomas.** De los ocho pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison, cinco fueron mujeres y tres

hombres. La edad promedio fue de  $41 \pm 18$  años. Siete correspondieron a tumores esporádicos y uno estuvo asociado a NEM I. Seis pacientes presentaron úlcera péptica, de los cuales en cinco había sido resistente a tratamiento médico y 3 incluso a tratamiento quirúrgico. Un paciente presentó úlceras en sitios poco usuales. Siete pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo alto y el mismo número de enfermos cursó con evacuaciones diarreicas. En la tabla 2 se resumen las manifestaciones clínicas de estos pacientes.

La cifra promedio de gastrina al momento del diagnóstico fue de 5 500 pg/ml. Cifras superiores a los 1 000 pg/ml se documentaron en el 86% de los pacientes. En todos los casos las cifras tanto de acidez basal como máxima estuvieron elevadas ( $19 \pm 5$  mEq/l y  $34 \pm 9$  mEq/l, respectivamente).

Para la localización del tumor, se practicó US abdominal en un solo paciente que resultó positivo. Mediante tomografía computada de abdomen se demostró el tumor en cuatro de 7 pacientes (57%) y la angiografía practicada a ocho pacientes fue positiva en 5 (63%). El 70% de los tumores se encontraron en el denominado triángulo del gastrinoma que es un área comprendida entre el cuello de la vesícula, el del páncreas y la unión de la segunda con la tercera porción del duodeno. Específicamente dos tumores se encontraron dentro de la pared del duodeno, dos en la cabeza del páncreas, uno en el hígado, uno en el cuerpo del páncreas, uno en el estómago y en un paciente con metástasis ganglionares no pudo identificarse la localización del primario. A cuatro pacientes se les realizó excisión local del tumor, a un paciente excisión local más vagotomía. A un paciente pancreatectomía distal más gastrectomía y a los dos restantes únicamente gastrectomía.

Hubo normalización de la gastrina en cinco pacientes. Se complicaron dos con una infección de herida y uno desarrolló fístula. En un seguimiento de hasta 8 años, cinco pacientes están vivos y libres de enfermedad y tres fallecieron a los 30, 41 y 99 meses respectivamente por el desarrollo de metástasis. En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico de estos tumores en nuestra institución.

**Tumores clínicamente no funcionales.** En un período de doce años se estudiaron diez pacientes con esta variedad de neoplasias, de las cuales ocho ocurrieron en mujeres y dos en hombres, cuya edad promedio fue de  $59 \pm 11$  años. Nueve tumores fueron esporádicos y uno asociado a NEM I. Sus principales síntomas fueron pérdida de peso, náusea y vómito los cuales ocurrieron en 9 pacientes y dolor abdominal que se presentó en ocho. En dos se hizo aparente una masa abdominal y en un enfermo el tumor se identificó en forma incidental.

Cinco tumores se encontraron en la cabeza, uno en el cuerpo y cuatro en la cola del páncreas. De los tumores localizados en la cabeza, en 3 se realizó únicamente biopsia, en uno, derivación biliodigestiva, y en otro derivación biliodigestiva + gastroyeyuno-anastomosis. Al único tumor localizado en el cuerpo, se le realizó biopsia y de los tumores localizados en la cola, en dos se realizó derivación gastroyeyunal y en dos resección de la cola del páncreas.

Se les practicaron tinciones especiales de inmunohistoquímica a todos los especímenes, encontrándose producción hormonal en el 60% de los casos; uno fue positivo para insulina, dos para somatostatina, cuatro para serotonina y uno para polipéptido pancreático (tabla 4). La curación postoperatoria fue del 10% y el 90% de los tumores fueron malignos.

## **Discusión**

**Insulinoma:** Esta neoplasia fue descrita por primera ocasión en 1927 en la Clínica Mayo en un paciente que cursaba con un insulinoma maligno con múltiples metástasis hepáticas (6). Se realizó una biopsia que al implantarse en un conejo, condicionó hipoglucemia grave, hecho que confirmó la naturaleza de la enfermedad.

El cuadro clínico de los pacientes con insulinoma se caracteriza por la presencia de síntomas "neuroglucopénicos" tales como ansiedad, confusión, mareo y temblor, durante los períodos de ayuno (7). Whipple en 1935 estudió a 32 pacientes con diagnóstico de insulinoma (8), proponiendo como clave para el diagnóstico la tríada que actualmente lleva su nombre y que se caracteriza por:

- a) Signos y síntomas de hipoglucemia,
- b) Cifras de glicemia inferiores a 50 mg/dl durante los períodos sintomáticos, y
- c) Pronto alivio de los síntomas posterior a la administración de glucosa.

Una vez corroborada la existencia de hipoglucemia, es esencial para el diagnóstico demostrar la concurrencia de hiperinsulinemia. En nuestro grupo de pacientes, el 100% cursó con la tríada de Whipple e hiperinsulinemia. Aunque desde luego la presencia de hipoglucemia e hiperinsulinemia en una sola determinación en ayuno establece el diagnóstico, con frecuencia es necesario realizar una prueba de ayuno, durante la cual se toman muestras para la determinación de insulina y glucosa con intervalos de 6 hs. durante un período máximo de 72 hs. o hasta la aparición de un episodio de hipoglucemia. Es importante resaltar que las cifras de insulina pueden ser intrínsecamente normales pero inapropiadamente elevadas para las cifras de glucosa. En caso de requerirse mayor confirmación diagnóstica, será necesario cuantificar niveles circulantes de Péptido "C", cuya elevación demuestra la presencia de hiperinsulinemia endógena (9).

Dentro de los estudios de localización existen dos modalidades básicas: los estudios no invasivos tales como el ultrasonido, la tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear y el gammagrama con ocreótidio; y los invasivos, dentro de los que destacan la angiografía, el muestreo selectivo venoso del territorio pancreático y la arteriografía, sola o acompañada de la infusión de calcio. A estos estudios deben agregarse además métodos de aparición más recientes tales como el ultrasonido transendoscópico y el transoperatorio.

El ultrasonido abdominal tiene una frecuencia de positividad que oscila entre el 20 y 40%. En la

tomografía computarizada estos tumores se distinguen como lesiones hiperdensas como consecuencia de su intensa vascularidad y su frecuencia de positividad oscila entre el 12 y el 60%.

Sin duda el estudio más sensible para la localización de insulinomas es la arteriografía (10,11). La demostración de insulinomas por este método descansa en su gran vascularidad y su frecuencia de positividad oscila entre 50 y 90%. En nuestra serie hubo positividad del 70% y 65% para la tomografía y la arteriografía respectivamente cuya diferencia estuvo dada por un solo paciente y cuyos valores son semejantes a los reportados en la literatura mundial (11).

El empleo de estudios de regionalización tales como el muestreo selectivo venoso ha sido muy discutido y la experiencia en la mayor parte de los centros es pobre. La frecuencia con la que se puede demostrar la sobreproducción de insulina en alguna región es en promedio de 75% (12).

La experiencia con ultrasonido transendoscópico parece ser promisorio con una frecuencia de positividad cercana al 80%. Las mayores posibilidades de identificación se obtienen cuando la tumoración se localiza en la cabeza o la cola (13,14,17). En las Figs. 1-5 se muestran ejemplos típicos de insulinomas demostrados por diversos estudios de imagen.

En más del 90% de los pacientes adultos la lesión responsable de la hiperinsulinemia corresponde a un adenoma. El porcentaje restante está dado bien por la existencia de un carcinoma o por lesiones múltiples como en los casos asociados a NEM I (15-17).

El tratamiento óptimo para los pacientes en quienes se ha identificado la existencia de un insulinoma, consiste en la excisión del tumor, la cual puede conseguirse en la mayor parte de los casos mediante la simple enucleación. Para lograr la enucleación del tumor sin riesgo, es de gran importancia conocer su relación con el conducto pancreático principal. En las lesiones localizadas en la porción caudal, generalmente se practica una

pancreatectomía distal. En forma excepcional es necesario practicar una operación radical como es el caso de la pancreato-duodenectomía o más aún la pancreatectomía total. En nuestros pacientes, de los 6 tumores que se encontraban en la cabeza del páncreas, 3 fueron enucleados y a 3 se les realizó pancreato-duodenectomía. De los situados en el cuerpo, dos fueron enucleados a los restantes se les realizó pancreatectomía subtotal, y de los situados en la cola, al 100% se les realizó pancreatectomía distal.

Por desgracia a pesar de una técnica quirúrgica meticulosa y el empleo rutinario de drenajes, la frecuencia con la que aparecen fístulas, abscesos y pseudoquistes como consecuencia de la exploración quirúrgica de páncreas, oscila alrededor del 10%.

Dos problemas que con frecuencia son causa de confusión y ocurren ante la incapacidad para encontrar la lesión responsable, son la tentación de practicar una pancreatectomía distal "ciega" en un afán de extirpar un insulinooma oculto, y la posible existencia de nesidloblastosis cuando no se encuentra lesión responsable. La posibilidad de lograr la curación con una pancreatectomía distal es inferior al 50%. por lo que nosotros no recomendamos esta alternativa terapéutica en prácticamente ninguna circunstancia. Por otro lado la nesidloblastosis ocurre casi exclusivamente en niños e implica la presencia de hiperplasia nodular del páncreas; y para su tratamiento es necesario practicar pancreatectomía subtotal. De los pacientes con diagnóstico de nesidloblastosis en nuestra serie, a dos se les realizó pancreatectomía subtotal. En uno de ellos se documentó la ingestión de tolazamida y en el otro no se ha podido descartar la presencia de un insulinooma, por lo que dicho diagnóstico no puede sustentarse en ninguno de ellos.

La evolución de los pacientes con insulinomas generalmente es buena, a pesar de que la mortalidad que acompaña a las operaciones por insulinooma alcanza hasta el 6%. En nuestra serie la mortalidad operatoria fue de 0.

En presencia de lesiones malignas puede resultar imposible erradicar quirúrgicamente la enfermedad.

En este grupo de pacientes se sugiere la resección de la mayor cantidad posible de masa tumoral y para el control sintomático puede ser de ayuda administrar diazóxido, análogos de somatostatina o bien estreptozotocina, con lo que es posible suprimir en forma importante la producción de insulina. En ocasiones es también de utilidad la administración de quimioterapia a base de 5 fluorouracilo (18,19). En nuestra serie únicamente tuvimos un caso de insulinoma maligno con metástasis hepáticas que murió por la enfermedad y estuvo asociado al síndrome de NEM I.

**Insulinoma en NEM I:** La existencia de hiperinsulinemia en pacientes con NEM I siempre está dada por adenomas pancreáticos múltiples, de los cuales uno o más pueden ser malignos. Ante la imposibilidad de localizar a la totalidad de las lesiones con precisión, se recomienda la realización de una pancreatomec-tomía subtotal (95%) con exploración ultrasonográfica transoperatoria del remanente pancreático y enucleación de las lesiones residuales (20).

**Gastrinoma:** Este tumor fue descrito por primera vez en 1955 por los Dres. Zollinger y Ellison en un paciente en quien coexistía un tumor de células de los islotes con enfermedad ácido-péptica grave e hipersecreción gástrica (21-22).

El cuadro clínico de este tumor se presenta fundamentalmente en pacientes del sexo femenino en la edad media de la vida. Sin duda el dolor abdominal es el síntoma más constante y la presencia de úlcera péptica se identifica en aproximadamente el 90% de los casos. Conviene investigar la posibilidad de un gastrinoma en todos los enfermos que cursan con uno o más de los siguientes problemas:

- a) Úlcera péptica en edad joven.
- b) Enfermedad ácido-péptica grave.
- c) Úlcera péptica en localizaciones poco usuales, como son la tercera y cuarta porción del duodeno o bien el yeyuno.

- d) *Úlceras de boca anastomótica posterior a resecciones gástricas parciales por enfermedad ácido-péptica.*
- e) *Diarrea inexplicable.*
- f) *Sospecha de NEM I por historia personal o familiar de otros tumores endócrinos (23).*

Una vez que se sospecha la enfermedad, el diagnóstico se establece mediante la demostración de hiperacidez gástrica e hipergastrinemia. Una producción gástrica de ácido mayor de 15 mEq/L en pacientes sin historia de cirugía gástrica o de 5 mEq/L en pacientes con historia de cirugía gástrica por úlcera, es altamente sugerente del diagnóstico. Todos los pacientes con gastrinoma cursan con elevación en los niveles de gastrina sérica. Una determinación por arriba de 500 pg/ml prácticamente establece el diagnóstico, aunque es bien sabido que hasta el 40% de los pacientes con gastrinoma cursan con niveles de gastrina entre 100 y 500 pg/ml. Dos entidades con las que por su similitud clínica puede ser necesario establecer el diagnóstico diferencial, son la hiperplasia de las células "G" y el antro retenido posterior a una resección gástrica incompleta por úlcera péptica. Para establecer este diagnóstico diferencial se utilizan las pruebas de estimulación con secretina, calcio y alimentos ricos en proteínas. Otro elemento diagnóstico de utilidad es la relación entre la cifra basal de ácido (BAO) y la obtenida posterior a la estimulación con histamina (MAO). Una relación mayor de 0.6 hace altamente probable la presencia de un gastrinoma. En nuestra serie el 86% de los pacientes presentaron cifras de gastrina superiores a 1 000 pg/ml, y en el 100% de los mismos se documentaron cifras de acidez basal y estimulada con histamina elevadas. En la tabla 5 se muestra el comportamiento de estas pruebas en cuatro entidades diferentes (24,25).

En forma tradicional se ha considerado al gastrinoma como un tumor exclusivo del páncreas, sin embargo, este concepto se ha invalidado en las series más recientes al demostrarse que hasta el 40% de ellos son de localización duodenal. Recientemente Stabile y cols. describieron un triángulo cuyo vértice superior está dado por la confluencia del cístico y el conducto biliar común, el inferior por la unión de la segunda con la tercera porción del duodeno y el medial por el cuello del páncreas. Estos y otros autores han

sugerido que dentro de este triángulo se localizan entre el 80 y 90% de los gastrinomas (26), tal y como ocurrió en nuestra serie.

Hay que recordar que la frecuencia con la que se puede identificar un gastrinoma mediante los diversos estudios de imagen oscila entre el 50 y 60%. El US y la TAC tiene sensibilidad del 30%. El estudio que ha mostrado los mejores resultados en la identificación tanto del tumor primario como de las metástasis es la angiografía (27-29). Su sensibilidad oscila entre el 40 y 60% y el número de falsos positivos es bajo. Si durante el procedimiento angiográfico se inyecta secretina en las diversas ramas arteriales del páncreas y se toman muestras para la determinación de gastrina en las venas suprahepáticas, se puede lograr una correcta localización del tumor hasta en el 75% de las ocasiones (30,31)

Es importante practicar como estudio inicial una tomografía computarizada con la finalidad de descartar metástasis hepáticas, y posteriormente angiografía en un afán de identificar el mayor número posible de tumores. En nuestros pacientes hubo un 57% de verdaderos positivos para la tomografía y en la angiografía hubo positividad en cinco pacientes, lo cual representa un 63%, todo esto semejante a lo reportado en la literatura mundial (28,29).

Para la búsqueda de gastrinomas ocultos dentro del parénquima pancreático, es de gran ayuda el empleo del ultrasonido transoperatorio y para la identificación de las neoplasias localizadas en la pared duodenal, la trans-iluminación duodenal, mediante endoscopia transoperatoria es una magnífica opción (32-34).

Con respecto al tratamiento, la maniobra terapéutica inicial en el manejo de estos pacientes consiste en el control de la hipersecreción gástrica. Esto es difícil con el empleo de Cimetidina (35,36), pero puede lograrse fácilmente mediante la administración de Ranitidina (37), Famotidina (38) u Omeprazol (39,40). Este último medicamento ha demostrado los mejores resultados a una dosis promedio de 60 mg/d.

La principal forma de tratamiento quirúrgico a través del tiempo, ha sido la gastrectomía total (41). Esta opción si bien controla los efectos sobre el órgano terminal, no modifica la evolución de la enfermedad. Actualmente se persigue la excisión de la tumoración, con lo que además de controlarse la producción hormonal, puede lograrse la erradicación del problema a un muy bajo costo de morbimortalidad.

Por lo tanto, la recomendación terapéutica actual implica tratar con medicamentos a todos los pacientes que cursan con enfermedad metastásica extensa, así como a los enfermos en quienes el tumor no puede identificarse en una exploración quirúrgica. Para las lesiones solitarias benignas se recomienda la excisión local y en los casos de enfermedad metastásica susceptible de resección total o parcial, se recomienda llevar a cabo ésta en base a la mejoría sintomática que en ocasiones se logra (42). Este último grupo de pacientes requiere además de tratamiento médico destinado al control de la hipersecreción gástrica (28). A pesar de su alto potencial metastásico el crecimiento de este tipo de tumores es generalmente lento y se ha encontrado que hasta el 30% de pacientes con metástasis hepáticas pueden sobrevivir 10 años. De nuestra serie, a cuatro pacientes se les realizó excisión local del tumor, a un paciente excisión local del tumor más vagotomía, a dos gastrectomía y al restante pancreatectomía distal más gastrectomía. Hubo normalización de la gastrina en 5 pacientes, considerándose a 3 malignos. Similar a lo encontrado en la literatura, hubo un 40% de falla, dada por la presencia de tumores malignos.

**Gastrinomas en NEM I:** Aproximadamente el 20% de pacientes con gastrinomas son portadores de NEM I (43). En este grupo de pacientes el hiperparatiroidismo comúnmente precede al desarrollo del gastrinoma cuya presentación tanto en páncreas como en duodeno es generalmente múltiple, esto hace prácticamente imposible su resección completa y por ende la curación, a menos de que se practique pancreatectomía total.

**Tumores clínicamente no funcionales:** Si bien la mayor parte de los tumores provenientes de las células de los islotes secretan algún tipo de péptido u hormona, existe un grupo en el que no existen síntomas o signos

condicionados por sobreproducción hormonal (44). Los síntomas que presentan los pacientes con este tipo de tumores son producto de la existencia de la tumoración en sí, de la invasión a estructuras vecinas o bien del desarrollo de metástasis y así podemos ver que la mayor parte de ellos se presentan con ictericia, dolor abdominal o una masa intraabdominal.

Con respecto a la localización, la mayor parte de los tumores no funcionales son considerablemente grandes al momento del diagnóstico, por lo que su localización rara vez constituye un problema. En nuestra serie, cinco tumores se encontraban en la cabeza del páncreas, uno en el cuerpo y cuatro en la cola.

Este tipo de tumores tienen un potencial maligno mayor que los tumores funcionales el cual supera al 90% en la mayor parte de las series. Como en el resto de los tumores neuroendócrinos del páncreas, el criterio de malignidad se basa en la presencia de invasión a estructuras vecinas y/o el desarrollo de metástasis y no en las características celulares en sí.

Se ha demostrado que estos tumores pueden tener producción de diversas hormonas (45,46), tal y como se demuestra en el análisis inmunohistoquímico de nuestros tumores (tabla 4).

El tratamiento quirúrgico debe de seleccionarse en base al tamaño del tumor y a su localización. En pacientes con tumores resecables está indicada su excisión, sin embargo en la mayor parte de los pacientes sólo es posible practicar derivaciones ya sea biliodigestivas o gastrointestinales (47). En nuestra serie a dos pacientes se les realizó resección distal. Asimismo se realizaron 2 derivaciones biliodigestivas y 2 gastroyeyunales.

El crecimiento de los tumores endócrinos no funcionales es generalmente lento y la presencia de metástasis permite incluso supervivencia prolongada, lo cual supera con mucho la probabilidad esperada para los adenocarcinomas del páncreas (48). La probabilidad de supervivencia a 3 años en 10 pacientes atendidos

por nosotros fue del 50% a pesar de que sólo se logró la excisión completa del tumor en 2 de ellos.

**Conclusiones:**

1. El tumor endocrino más frecuente en nuestro hospital fue el insulinoma.
2. Todos los pacientes con diagnóstico de insulinoma cursaron con la tríada de Whipple e hiperinsulinismo, siendo la angiografía el estudio que reportó mayor sensibilidad para el diagnóstico.
3. La localización topográfica del insulinoma fue similar para todo el páncreas.
4. La frecuencia de éxito en tumores esporádicos fue de 94%; y 6% de los asociados a NEM I.
5. De los pacientes con gastrinoma, todos cursaron con elevación de la gastrina, siendo la angiografía el estudio de mayor sensibilidad para el diagnóstico.
6. El 71% de los gastrinomas se encontraron en el llamado "triángulo del gastrinoma".
7. La frecuencia de curación postoperatoria para los tres tumores fue del 90, 60 y 10%, respectivamente.
8. La frecuencia de malignidad para los grupos fue del 5, 40 y 90%, respectivamente.
9. La supervivencia de los pacientes con tumores neuroendócrinos malignos del páncreas fue superior a la informada para los adenocarcinomas.

**Bibliografia**

1. Mozell E, Sterzel P, Woltering EA, Rösch J, O'Doio TM. **Functional endocrine tumors of the pancreas; clinical presentation, diagnosis and treatment.** *Curr Probl Surg* 1990;309:385.
2. Pearse HGE. **The Apud concept and hormone production.** *Clin Endocrinol Metab* 1980;9:211-222.
3. Norton JA. **Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum.** *Curr Prob Surg* 1994;31:82-156.
4. Howard TJ, Stable BE, Zinner MJ, Changs Bhagavan BS, Passaro E Jr. **Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors.** *Am J Surg* 1990;159:258-264.
5. Edis AJ, McIlrath DC, van Heerden JA. **Insulinoma. Current diagnosis and surgical treatment.** *Curr Prob Surg* 1978;13:1-45.
6. Wilder RM, Allan FN, Power MH, and Robertson HE. **Carcinoma of the islets of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia.** *JAMA* 1927;89:348-355.
7. Glickmen MH, Hart MJ and White TT. **Insulinoma in Seattle, 39 cases in 30 years** *Am J Surg* 1980;140:119-125.
8. Whipple AO and Frantz VK. **Adenoma of islet cell with hyperinsulinism: a review.** *Ann Surg* 1935;101:1299-1335.
9. Gower WR, and Fabri PJ. **Endocrine neoplasms (non-gastrin) of the pancreas.** *Semin Surg Oncol* 1990;6:98-109.
10. Vinik AI and Moattari AR. **Treatment of endocrine tumors of the pancreas.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:483-518.
11. Doppman JL, Shawker TH and Miller DL. **Localization of islet cell tumors.** *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:797-804.

12. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R and others. **Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten-year experience.** *Surgery* 1991;109:1-11.
13. Norton JA, Shanker TH, Doppman JL and others. **Localization and surgical treatment of occult insulinomas.** *Am Surg* 1990;212:815-820.
14. Galiber AK, Reding CC and Charboneau JN. **Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and Intraoperative US and CT and angiography.** *Radiology* 1988;166:405-408.
15. Service FJ, Dale AJD, Eleback LR and others. **Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases.** *Mayo Clinic Proc* 1978;51:417-429.
16. Broughan TA, Leslie JD, Soto JM and others. **Pancreatic Islet cell tumors.** *Surgery* 1986;99:871-878.
17. Grant CS, van Heerden J and Charboneau JW. **Insulinoma. The value of intraoperative ultrasonography.** *Arch Surg* 1988;123:843-848.
18. Maton PN. **The use of the long-acting somatostatin analogue, octreotide, in patients with islet cell tumors.** *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:897-922.
19. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. **Streptozotocin alone compared to streptozotocin and fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma.** *New England J Med* 1980;303:1189-1194.
20. Rasbach DA, van Heerden JA, Telander RL, Grant CS, Camey JA. **Surgical management of hyperinsulinism in multiple endocrine neoplasia type I syndrome.** *Arch Surg* 1985;120:584-589.
21. Zollinger RM, Ellison EH. **Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.** *Ann Surg* 1955;142:709-728.
22. Gregory RA, Tracy HJ, French JM and others. **Extraction of a gastrin like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrome.** *Lancet* 1960;1:1045-1048.

23. Anderson DK. **Current Diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome.** Ann Surg 1989;210:685-703.
24. Townsend CM and Thompson JC. **Up to date treatment of the patient with hypergastrinemia.** Arch Surg 1987;20:155-182.
25. Thompson JC, Reeder DD, Bunchman HH and others. **Effect of secretin on circulating gastrin.** Ann Surg 1972;176:384-393.
26. Stabile BE, Morrow DJ, Passoro E Jr. **The gastrinoma triangle: Operative indications.** Am J Surg 1984;147:25-31.
27. Vinayek R, Frucht H, Chiang H and others. **Zollinger-Ellison syndrome: recent advances in the management of the gastrinoma.** Gastroenterol Clin North Am 1990;19:197-217.
28. Maton PN, Miller DL, Doppman JL and others. **Role o selective anglography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome.** Gastroenterology 1987;913-918.
29. Wank SA, Doppman JL, Miller DL and others. **Prospective study of the ability of computed axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome.** Gastroenterology 1987;92:905-912.
30. Imamura IM, Minematsu S, Suzuli T and others. **Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome.** Ann Surg 1987;205:230-239.
31. Debus HT, Soun-Shiong P, McKenzie AD and others. **Use of secretin in the roentgenologic and biochemical diagnosis of duodenal gastrinoma.** Am J Surg 1983;145:408-411.
32. Cromack OT, Norton JA, Sigel B and others. **The use of high-resolution intraoperative ultrasound to localize gastrinomas: and initial report of a prospective study.** World J Surg 1987;11:648-653.
33. Norton JA, Cromack DT, Shauber TH and others. **Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors: a prospective comparison to palpation.** Ann Surg 1988;207:160-168.

34. Frucht, Norton JA, London JF and others. **Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination.** *Gastroenterology* 1990;9:1622-1627.
35. McCarthy DM. **Report on the USA experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states.** *Gastroenterology* 1978;74:453-458.
36. Bonfil S, Mignon M and Gratton J. **Cimetidine treatment of acute and chronic Zollinger-Ellison syndrome.** *World J Surg* 1979;3:597-604.
37. Collen MJ, Howard JM, McArthur Ke. **Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric hypersecretion.** *Ann Int Med* 1984;100:52-58.
38. Collen MJ, Howard JM, Cheremos JM and others. **Famotidine a new potent, long-acting histamine H2 receptor antagonist: comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome.** *Gastroenterology* 1985;88:1026-1033.
39. Lamers CB, Lind T, Moberg S and others. **Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. Effects of single doses and long-term treatment in patients resistant to histamine H2 receptor antagonists.** *N Engl J Med* 1984;310:758-781.
40. McArthur KE, Collen MJ, Maton PN and others. **Omeprazole: effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome.** *Gastroenterology* 1985;88:939-944.
41. McCarthy DM. **The place of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome.** *N Engl J Med* 1980;302:1344-1347.
42. Von Schrenck T, Howard JM, Doppman JL and others. **Prospective study of chemotherapy in patients with metastatic gastrinoma.** *Gastroenterology* 1988;94:1326-1334.
43. Norton JA and Jensen RT. **Unresolved surgical issues in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome.** *World J Surg* 1991;15:151-159.

44. Solcia E, Sessa F, Rindi G and others. **Pancreatic endocrine tumors: general concepts; non-functioning tumors and tumors with uncommon function.** In: *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas* - edited by I Dayal Boca Ratón, Florida CRC Press 1991.
45. Hertz PU, Kasper L, Polak JM and Kloppel M. **Pancreatic endocrine tumors: immunocytochemical analysis of 125 tumors.** *Hum Pathol* 1982;13:263-271.
46. Mukai K, Greider MH, Grotting JC and Rosai J. **Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method.** *Am J Surg Pathol* 1982;6:387-399.
47. Dal PF, Braasch JW, Rossi RL and others. **Management of nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas.** *Surg Clin North Am* 1985;65:291-299.
48. Chan C, Herrera MF, de la Garza L, Quintanilla-Martinez L, Vargas-Vorackova F, Richaud-Patin Y, Llorente L, Uscanga L, Robles-Diaz G, Leon E, Campuzano M. **Clinical behavior and prognostic factors of periampullary adenocarcinoma.** *Ann Surg* 1995;222:632-637.

Tabla 1

Estudios de laboratorio en 20 pacientes con Insulinoma

Glicemia preprandial $\bar{x}$	38 $\pm$ 7 mg/dl
Glicemia post prueba de ayuno	28 $\pm$ 9 mg/dl
Insulina durante la hipoglucemia máxima	137 $\pm$ 142 mu/mg

Tabla 2

Manifestaciones clínicas en 8 pacientes con gastrinoma

	n
Úlcera péptica	6
• Resistente a tratamiento quirúrgico	3
• Resistente a tratamiento médico	2
• En sitios inusuales	1
Hemorragia de tubo digestivo	7*
Diarrea	7

\* asociada a gastritis intensa en un paciente.

Tabla 3

Resultados del tratamiento quirúrgico de gastrinomas

Sitio	Operación	Gastrina post-op pg/ml	Resultados
Duodeno	Excisión local	—	Nee 18 meses
Duodeno	Excisión local	14	Nee 4 meses
Páncreas-cabeza	Excisión local	10	Nee 7 meses
Páncreas-cabeza	Excisión local	15	Nee 18 meses
Hígado	Excisión local	15	Nee 9 meses
Páncreas-cuerpo	P. subtotal + gastrectomía	540	Muerte 30 meses
Estómago	Gastrectomía	600	Muerte 99 meses
Desconocido	Gastrectomía	1000	Muerte 41 meses

Tabla 4

Estudios de inmunohistoquímica en tumores clínicamente no funcionantes

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Insulina	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Glucagon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gastrina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Somatostatina	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Serotonina	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+
PP	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
VIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 5

Comportamiento de la gastrina sérica a las pruebas de estimulación

	Secretina	Calcio	Alimento
Gastrinoma	↑↑	↑↑	—
Hiperplasia de células "G"	—	—	↑↑
Antro Retenido	↓	—	—
Úlcera duodenal	—	—	↑↑

Fig. 1 Ultrasonido abdominal que demuestra una lesión hipodensa en la cola del páncreas, típica de insulinoma (flecha). Nótese el contraste con el parénquima del hígado (H) y del páncreas (P)

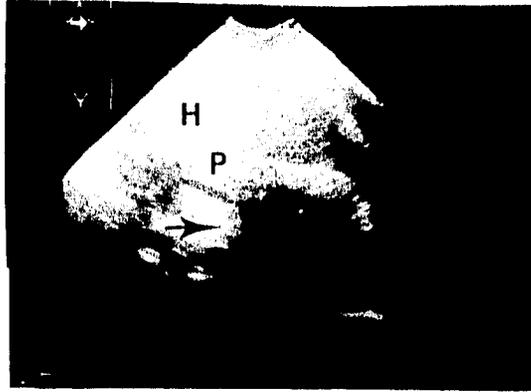


Fig. 2 Imagen tomográfica que muestra un insulinoma localizado en la cola del páncreas (flecha), rodeado por el estómago a su vez lleno de material de contraste.



Fig. 3 Arteriografía selectiva del tronco celiaco que demuestra un insulinoma caracterizado como un nódulo hipervascular en la cabeza del páncreas (flecha) cuyo riego arterial proviene de ambas arcadas pancreático-duodenales.



Fig. 4 Ultrasonido transendoscópico que demuestra un insulinoma en el cuerpo del páncreas (flecha), rodeado por tejido pancreático (P). Por detrás de éste se aprecia la vena esplénica (VE).



Fig. 5 Demostración transoperatoria de un insulinoma del cuerpo del páncreas (flecha) mediante ultrasonido.

